

CLINICAL EFFICACY OF THE FIXED COMBINATION OF AMLODIPINE/VALSARTAN IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Yuldasheva A. D.

Radzhabova G. M.

Abdullaeva G. Zh.

Khamidullaeva G. A.

Yusupova H. F.

Masharipov Sh. M.

Bekmetova S. I.

Ibragimova I. A.

Republican Specialized Scientific and Practical
Medical Center for Cardiology Tashkent, Republic of Uzbekistan

SUMMARY

Essential arterial hypertension (AH) is one of the main risk factors for cardiovascular disease. In most patients with hypertension, blood pressure can be well controlled and the risk of cardiovascular disease can be reduced by lifestyle changes in combination with antihypertensive therapy (AHT). The new revision of the European guidelines for the diagnosis and treatment of hypertension confirms the need to start antihypertensive therapy with the appointment of a combination of 2 antihypertensive drugs (AHP), preferably in the form of fixed combinations.

Objective: To evaluate the effectiveness of a double fixed combination of antihypertensive therapy based on the use of amlodipine/valsartan in patients with arterial hypertension.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ АМЛОДИПИНА/ВАЛЬСАРТАНА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Юлдашева А.Д.,
Раджабова Г.М.,
Абдуллаева Г.Ж.,
Хамидуллаева Г.А.,
Юсупова Х.Ф.,

Машарипов Ш.М.,
Бекметова С.И.,
Ибрагимова И.А.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр
кардиологии Ташкент, Республика Узбекистан

РЕЗЮМЕ

Эссенциальная артериальная гипертензия (АГ) является одним из основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. У большинства пациентов с артериальной гипертензией артериальное давление можно хорошо контролировать, а риск сердечно-сосудистых заболеваний снизить за счет изменения образа жизни в сочетании с антигипертензивной терапией (АГТ). В новом пересмотре европейских рекомендаций по диагностике и лечению АГ подтверждается необходимость начала проведения АГТ с назначения комбинации 2 антигипертензивных препаратов (АГП), причем предпочтительно в виде фиксированных комбинаций.

Цель исследования: Оценить эффективность двойной фиксированной комбинации антигипертензивной терапии, основанной на применении амлодипина/валсартана у пациентов артериальной гипертензией.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 30 больных с ранее неконтролируемой АГ I–III степени (ЕОГ/ЕОК, 2018), находящихся на амбулаторном лечении в Республиканском специализированном центре кардиологии. Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составлял $54,7 \pm 11,3$ лет, средняя длительность АГ - $9,5 \pm 7,1$ лет. До начала терапии систолическое АД (САД) составило $157,9 \pm 15,1$ мм рт.ст., диастолическое АД (ДАД) – $93,9 \pm 11,0$ мм рт.ст. Всем пациентам проводились: клиническое измерение АД осуществляли методом Короткова с помощью ртутного сфигмоманометра в положении пациента сидя по стандартной методике, СМАД проводили с помощью системы автоматического носимого монитора («Регистратор BR-102 plus» (SCHILLER, Switzerland), аппланационная тонометрия с помощью прибора SphygmoCor (AtCor Medical, Австралия), эхокардиография с определением индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий с определением толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии (КИМ), а также определение уровня микроальбуминурии. Обследование проводили до и после 3-х месячной фармакотерапии.

Результаты

3-х месячная комбинированная терапия амлодипином/вальсартаном показала высокую антигипертензивную эффективность. В процессе лечения значительно улучшился суточный профиль АД. Показано значительное снижение вариабельности среднесуточных, среднедневных и средне-ночных показателей САД и ДАД с достижением нормативных значений. Достижение целевого уровня АД у больных обеспечивало высокую органопротективную эффективность комбинированной терапии амлодипином/вальсартаном, выражающуюся в достоверном уменьшении размеров и объёмных показателей эхогеометрии

левого желудочка, улучшении диастолической функции сердца, уменьшении толщины КИМ общей сонной артерии. Анализ параметров центральной гемодинамики и жесткости сосудов продемонстрировал значительное снижение таких показателей как цСАД , цДАД , цПД , АА , а также скорости пульсовой волны, а также снижением уровня МАУ .

Заключение: На фоне трехмесячной фиксированной комбинированной терапии амлодипином/вальсартаном наряду с отличным антигипертензивным эффектом получена хорошая органопротекция, выражающаяся в достоверном уменьшении объёмных показателей эхогеометрии левого желудочка, регрессе ГЛЖ, улучшении диастолической функции сердца, а также нормализации структурных сосудистых изменений.

ВВЕДЕНИЕ

Эссенциальная артериальная гипертензия (АГ) является одним из основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. У большинства пациентов с артериальной гипертензией артериальное давление можно хорошо контролировать, а риск сердечно-сосудистых заболеваний снизить за счет изменения образа жизни в сочетании с антигипертензивной терапией (АГТ). По оценкам Всемирной организации здравоохранения 54% инсультов и 47% случаев ишемической болезни сердца являются прямым следствием высокого артериального давления, которое, таким образом, занимает свое место среди основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности [1].

Фармакологическое лечение артериальной гипертензии эффективно предотвращает сердечно-сосудистые осложнения. Согласно данным исследования NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey), отсутствие адекватного контроля артериального давления (АД) обуславливает увеличение смертности от всех причин в 1,77 раза, смертности, ассоциированной с сердечно-сосудистыми заболеваниями, – приблизительно в 2,2 раза, а летальных исходов вследствие цереброваскулярных осложнений – более чем в 3 раза [2] В 2018 г. был опубликован новый пересмотр европейских рекомендаций по диагностике и лечению АГ [3]. В этом документе подтверждается необходимость начала проведения АГТ с назначения комбинации 2 антигипертензивных препаратов (АГП), причем предпочтительно в виде фиксированных комбинаций (ФК). Согласно современным данным, в большинстве клинических ситуаций оптимальной стартовой ФК должна быть комбинация блокатора рецепторов к ангиотензину II (БРА) или ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) с антагонистами кальция (АК) или диуретиком. Сочетание двух типов препаратов значительно повышает антигипертензивную эффективность. Примером этого служит опыт, накопленный в отношении комбинации с фиксированной дозой, содержащей блокатор AT1 -рецепторов валсартан (80 или 160 мг) и антагонист кальция амлодипин (5 или 10 мг).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 30 больных мужчин и женщин с I–III степенью АГ по классификации (ЕОГ/ЕОК, 2018), находящихся на амбулаторном лечении в Республиканском специализированном центре кардиологии (средний возраст $54,7 \pm 11,3$ лет). Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1. Средняя длительность АГ - $9,5 \pm 7,1$ лет. Из них женщин-53,3%, мужчин-46,7%. До начала терапии систолическое АД (САД) составило $157,9 \pm 15,1$ мм рт.ст., диастолическое АД (ДАД) – $93,9 \pm 11,0$ мм рт.ст. (таблица 1). У 36,7%

пациентов выявлено ожирение I-II степени (индекс массы тела по формуле Кетле ≥ 30 кг/м²), всего 4 пациента были с нормальной массой тела, остальные с повышенной массой тела. В целом по группе гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) по критериям ESC/ESH 2018 года выявлена у 80% больных. В 73,3% случаев выявлялась дислипидемия, в 76,7% случаев - утолщение КИМ и у 46,7% больных - повышена жесткость сосудов. Таким образом, по стратификации риска больных АГ более половины имели высокий сердечно-сосудистый риск. Первичный осмотр больных осуществлялся в лаборатории Артериальной гипертензии Республиканского Специализированного Научно-Практического Медицинского Центра Кардиологии (РСНПМЦК) РУз. Диагноз АГ верифицировался в соответствии с рекомендациями (ЕОГ/ЕОК 2018).

Критериями исключения из исследования явились: симптоматическая АГ, стенокардия напряжения ФК III-IV, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II-III стадии, нарушения ритма сердца, все формы нестабильной стенокардии, наличие в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения, постинфарктного кардиосклероза, сахарного диабета, тяжелых обменных нарушений, почечной и печеночной недостаточности, тяжелых сопутствующих заболеваний. За неделю до обследования пациентам отменялась антигипертензивная терапия. При необходимости с целью коррекции высоких цифр АД применяли сублингвально коринфар, каптоприл или капотен.

Всем больным с антигипертензивной целью назначался фиксированный комбинированный препарат амлодипин/вальсартан (Валун, "NOVUGEN PHARMA", Узбекистан). Доза препарата титровалась каждые 2 недели до достижения целевых значений САД (<140мм.рт.ст), ДАД (<90мм.рт.ст.), либо до снижения среднего АД на 10% и более, при этом с целью предотвращения дозозависимых побочных эффектов дозы препаратов распределились в пределах среднетерапевтических: вальсартан в дозе от 80 до 160 мг/сут, амлодипин в дозе от 5 до 10 мг/сут. Все больные кроме антигипертензивной терапии получали антиагрегантную (ацетилсалициловая кислота) и гиполипидемическую терапию - розувастатин (Новтор, "NOVUGEN PHARMA", Узбекистан).

В соответствии с дизайном исследования проводились: клинический осмотр, определение липидного спектра крови, сахара, креатинина, мочевой кислоты крови, уровня микроальбуминурии в суточной моче, СМАД, ЭхоКГ, ДоЭхоКГ, УЗИ БЦА, аппланационная тонометрия.

Обследование проводили до и после 3-х месячной фармакотерапии.

Таблица 1 Клиническая характеристика пациентов (n=30)

	M±SD	Me [Q1; Q3]
Ср.возраст (лет)	54,7±11,3	55,5 [46,3; 63,0]
Длительность АГ (годы)	9,5±7,1	9,0 [5,0; 11,5]
САД (мм рт.ст.)	157,9±15,1	160,0 [150,0;163,5]
ДАД (мм рт.ст.)	93,9±11,0	100,0 [82,0;100,0]
АД ср (мм рт.ст.)	115,3±10,4	115,0 [106,7;120,0]
ИМТ (кг/м²)	29,5±4,0	28,4 [26,8;31,6]

	n	%
ИМТ >30 (кг/м²)	11	36,7%
ИМТ>25<30 (кг/м²)	15	50,0%

ГЛЖ, %	24	80%
ДДЛЖ, %	23	76,7%
СРПВ >10 м/с	14	46,7%
КИМ ≥0,9 мм	23	76,7%
Дислипидемия	22	73,3%

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3-х месячная комбинированная терапия амлодипином/вальсартаном показала высокую антигипертензивную эффективность. Отмечено достоверное снижение САД, ДАД, АДср., с высокой степенью снижения САД на $-21,2 \pm 6,6\%$, ДАД на $-12,7 \pm 11,2\%$ и АДср. на $-17,0 \pm 6,7\%$ (таблица 2). При этом целевой уровень САД достигли 97,6% больных, ДАД – 97,6% больных и АДср – 97,6% больных.

В процессе лечения значительно улучшился суточный профиль АД. В частности, показано значительное снижение с высокой степенью достоверности среднесуточных, среднедневных показателей и средненочных показателей САД и ДАД (таблица 3). Так, средне-суточный показатель САД составил исходно $138,7 \pm 20,2$ мм рт.ст. и в динамике $-121,5 \pm 11,0$ мм рт.ст. ($p < 0,001$); средне-суточный показатель ДАД составил: $86,2 \pm 17,6$ мм рт.ст. и $76,1 \pm 7,7$ мм рт.ст. мм рт.ст., соответственно ($p < 0,001$); средне-дневной показатель САД составил $139,6 \pm 21,8$ мм рт.ст. и $123,0 \pm 10,9$ мм рт.ст. ($p < 0,001$); средне-дневной показатель ДАД составил составил $86,2 \pm 14,8$ мм рт.ст. и $77,7 \pm 8,0$ мм рт.ст. ($p < 0,001$); средне-ночной показатель САД составил: $134,3 \pm 24,2$ мм рт.ст. и $118,4 \pm 12,7$ мм рт.ст.; средне-ночной показатель ДАД составил: $81,0 \pm 21,1$ мм рт.ст. и $72,5 \pm 8,2$ мм рт.ст., соответственно ($p < 0,001$).

Таблица 2. Антигипертензивная эффективность 3-х месячной комбинированной терапии амлодипином/вальсартаном

	Исходное значение		Через 3 месяца наблюдения		Wilcoxon Test
	M±SD	Me [Q1; Q3]	M±SD	Me [Q1; Q3]	p
САД	157,9±15,1	160,0 [150,0; 163,5]	121,6±6,0	120,0[120,0;120,0]	0,000
ДАД	93,9±11,0	100,0 [82,0; 100,0]	79,4±5,3	80,0[80,0; 80,0]	0,000
АДср	115,3±10,4	115,0 [106,7; 120,0]	93,5±5,2	93,3 [93,3; 93,3]	0,000
Δ%САД			21,2±6,%	20,0%[18,8%;25,0%]	
Δ%ДАД			12,7±11%	20,0%[0,0%; 20,0%]	
Δ%АДср			17,0±6,%	17,6%[12,5%;22,2%]	

Показано значительное снижение variability среднесуточных, среднедневных и средненочных показателей САД и ДАД с достижением нормативных значений. Так, показатель variability САДср исходно составил: $16,5 \pm 5,3$ мм рт.ст. и в динамике $12,4 \pm 2,3$ мм рт.ст. показатель variability ДАДср составил $13,8 \pm 5,3$ мм рт.ст. против $10,8 \pm 2,2$ мм рт.ст., соответственно ($p < 0,02$); variability САДд исходно составила: $15,9 \pm 5,1$ мм рт.ст. и в динамике $12,1 \pm 2,9$ мм рт.ст. ($p < 0,02$); variability ДАДд составила: $13,8 \pm 5,4$ мм рт.ст. против $10,3 \pm 2,2$ мм рт.ст., соответственно ($p < 0,02$); variability САДн исходно составила: $19,0 \pm 21,0$ мм рт.ст. и в динамике $10,2 \pm 4,0$ мм рт.ст. ($p < 0,02$); variability ДАДн составила: $13,5 \pm 14,2$ мм рт.ст. против $9,6 \pm 4,9$ мм рт.ст., соответственно ($p < 0,05$). В целом по группе на фоне 3-х месячной комбинированной терапии достоверно уменьшился индекс нагрузки (ИН) дневного и ночного САД и ДАД. В частности, показатель ИНСАДд исходно составил: $49,1 \pm 33,8$ % и в динамике

21,2±18,2 % (p<0,001); ИНДАДд исходно составил: 38,9±32,6 % и в динамике 21,2±20,7 % (p<0,001); ИНСАДн исходно составил: 70,6±32,2 % и в динамике 55,2±30,5 % (p<0,02); ИНДАДн исходно составил: 50,1±36,2 % и в динамике 34,2±31,3 % (p<0,001).

Достижение целевого уровня АД у больных обеспечивало высокую органопротективную эффективность комбинированной терапии амлодипином/вальсартаном, выражающуюся в достоверном уменьшении размеров и объёмных показателей эхогеометрии левого желудочка, улучшении диастолической функции сердца, уменьшении толщины КИМ общей сонной артерии (таблица 4). При изучении динамики морфо-функциональных параметров левого желудочка на фоне проводимой терапии наблюдалась положительная динамика в уменьшении толщины стенок гипертрофированного ЛЖ, в частности ТМЖП. Отмеченное выше сопровождалось достоверным уменьшением массы миокарда гипертрофированного ЛЖ на 22,2±71,4 г в целом по группе, при этом степень снижения ИММЛЖ составила 12,6±11,0%.

Таблица 3. Динамика показателей СПАД на фоне 3-х месячной комбинированной терапии амлодипином/вальсартаном.

	Исходное значение		Через 3 месяца наблюдения		Wilcoxon Test
	M±SD	Me [Q1; Q3]	M±SD	Me [Q1; Q3]	p
Срсут САД	138,7±20,2	134,0 [126,0; 152,0]	121,5±11,0	121,0 [112,3; 131,5]	0,000
СрсудаД	86,2±17,6	83,0 [76,0; 93,0]	76,1±7,7	74,0 [71,3; 81,5]	0,000
СрдСАД	139,6±21,8	136,0 [127,0; 154,0]	123,0±10,9	122,5 [116,0; 132,8]	0,000
СрдДАД	86,2±14,8	84,0 [77,3; 95,0]	77,7±8,0	76,0 [72,3; 83,8]	0,000
СрнСАД	134,3±24,2	131,5 [116,3; 146,5]	118,4±12,7	118 [108; 126,3]	0,000
СрнДАД	81,0±21,1	80,5 [66,8; 86,8]	72,5±8,2	70,0 [69,0; 75,3]	0,000
СНСАДср	5,3±9,2	6,2 [1,5; 10,6]	5,6±7,4	4,8 [2,0; 10,8]	0,784
ВарСАДср	16,5±5,3	15,3 [13,2; 18,2]	12,4±2,3	12,1 [10,7; 13,9]	0,000
ВарДАДср	13,8±5,3	12,9 [10,7; 16,0]	10,8±2,2	10,7 [9,2; 12,6]	0,002
ВарСАДд	15,9±5,1	15,4 [12,1; 17,8]	12,1±2,9	12,3 [10,2; 14,2]	0,001
ВарДАДд	13,8±5,4	12,6 [9,8; 16,6]	10,3±2,2	9,6 [9,2; 11,7]	0,001
ВарСАДн	19,0±21,0	12,8 [10,1; 18,8]	10,2±4,0	11,2 [6,9; 12,2]	0,001
ВарДАДн	13,5±14,2	10,2 [7,7; 14,0]	9,6±4,9	8,4 [6,7; 10,5]	0,027
ИНСАДд	49,1±33,8	38,6 [21,0; 85,0]	21,2±18,2	14 [8,5; 28,5]	0,000
ИНДАДд	38,9±32,6	30,0 [10,0; 71,0]	21,2±20,7	13,0 [6,5; 27,5]	0,000
ИНСАДн	70,6±32,2	85,4 [40,0; 100,0]	55,2±30,5	54,0 [28,8; 72,3]	0,001
ИНДАДн	50,1±36,2	44,0 [13,0; 81,0]	34,2±31,3	21,0 [11,0; 50,3]	0,000
СУПСАД	8,3±12,0	7,0 [3,0; 11,8]	4,6±8,3	5 [0,5; 8,5]	0,564
СУПДАД	8,5±13,3	8,0 [4,9; 14,8]	7,4±7,7	7,5 [2,5; 9,8]	0,897

Таблица 4. Динамика маркеров сердечно-сосудистого ремоделирования на фоне 3-х месячной терапии амлодипином/вальсартаном

Показатель	Исходное значение		Через 3 месяца наблюдения		Wilcoxon Test
	M±SD	Me [Q1; Q3]	M±SD	Me [Q1; Q3]	p
МЖП, см	1,2±0,2	1,2 [1,1; 1,3]	1,1±0,1	1,1 [1,0; 1,2]	0,000
ЗСЛЖ, см	0,9±0,2	0,9 [0,8; 1,0]	0,9±0,2	0,9 [0,8; 1,0]	0,110
КДР, см	5,3±0,5	5,3 [4,9; 5,7]	5,2±0,4	5,1 [4,9; 5,3]	0,000
КСР, см	3,3±0,4	3,4 [3,0; 3,5]	3,2±0,2	3,2 [3,1; 3,4]	0,000
ФВ, %	67,4±3,7	67,6 [65,9; 69,5]	76,0±6,6	78,5 [74,1; 79,8]	0,000
Е/А	0,9±0,3	0,8 [0,7; 1,0]	1,0±0,3	0,8 [0,7; 1,2]	0,021
ОЛП, мл	47,5±14	45,0 [37,0; 57,3]	46,6±12,7	44 [38,5; 52,5]	0,281
ИОЛП, мл/м ²	32,9±14	28,5 [22,1; 44,5]	25,2±6,8	24,2 [19,1; 30,8]	0,023
ММЛЖ, г	261,5±78,6	257,1 [204,5; 306,5]	233,8±60,1	237,8 [194,6; 278,9]	0,000
ИММЛЖ, г/м ²	135,9±37,0	128,0 [111,1; 159,0]	121,5±24,7	117,0 [105,5; 133,9]	0,000
КДО/ММЛЖ, мл/г	6,4±2,1	5,9 [4,8; 7,4]	6,3±1,5	5,9 [5,4; 7,3]	0,019
КДО, мл	137,6±33,0	132,3 [112,8; 161,7]	128,0±23,4	123,8 [112,8; 135,3]	0,000
КСО, мл	45,4±14,4	45,6 [35,0; 50,9]	28,1±7,8	26,1 [23,8; 30,4]	0,000
КИМ, мм	1,0±0,2	1,0 [0,9; 1,1]	0,9±0,2	0,9 [0,8; 1,0]	0,000
МАУ, мг/л	30,2±56,1	16,4 [6,6; 30,6]	16,0±14,8	11,5 [5,6; 19,7]	0,035
Δ%ИММЛЖ			12,6±11,0%	10,8% [4,7%; 18,1%]	

Также отмечено значительное уменьшение показателей КДО: 137,6±33,0 мл против 128,0±23,4 мл (p<0,001); КСО: 45,4±14,4 мл против 28,1±7,8 мл (p<0,001). При этом увеличился УО: 96,3±29,7 мл против 102,3±18,6 мл (p<0,02) и улучшилась сократительная функция сердца, что выразилось повышением ФВ: 67,4±3,7 % против 76,0±6,6 % (p<0,001).

Выраженная степень ГЛЖ у больных АГ ассоциировалась с нарушением его диастолической функции. Важно отметить улучшение диастолической функции сердца на фоне представленной терапии, по отношению РЕ/РА и уменьшению индексированного ОЛП (ИОЛП). Так, до лечения отношение РЕ/РА, составило 0,9±0,3, на фоне терапии достоверно выросло, достигнув нормативных значений – 1,0±0,3 (p<0,05). При этом показатель ИОЛП значительно уменьшился: до лечения 34,0±13,9 мл/м² и на фоне терапии -26,3±7,8 мл/м² (p<0,02). Имело место нарастание показателя индекса концентрического ремоделирования (КДО/ММЛЖ), что также указывало на уменьшение выраженности концентрической гипертрофии в процессе проводимой терапии. Достоверная кардиопротективная эффективность комбинированной терапии амлодипином/вальсартаном сопровождалась выраженной вазопротекцией, что отмечено достоверным уменьшением толщины КИМ общей сонной артерии, а также снижением уровня МАУ (таблица 4). Так, толщина КИМ исходно составила 1,0±0,2 мм и в динамике 0,9±0,2 мм (p<0,001); уровень МАУ – 30,2±56,1 мг/л против 16,0±14,8 мг/л, соответственно (p<0,05), при этом достигнув нормативных значений.

Анализ динамики параметров центральной гемодинамики и жесткости сосудов на фоне 3-х месячной комбинированной терапии амлодипином/вальсартаном продемонстрировал

значительное снижение таких показателей как цСАД, цДАД, цПД, АА, а также скорости пульсовой волны. (таблица 5). Так, показатель цСАД исходно составил 155,2±22,6 мм рт.ст. и в динамике – 131,6±18,3 мм рт.ст. (p<0,001); показатель цДАД составил – 84,2±12,7 мм рт.ст. против 78,4±8,2 мм рт.ст., соответственно

Таблица 5. Динамика параметров центральной гемодинамики и жесткости сосудов на фоне 3-х месячной комбинированной терапии амлодипином/вальсартаном

	Исходное значение		Через 3 месяца наблюдения		Wilcoxon Test
	M±SD	Me [Q1; Q3]	M±SD	Me [Q1; Q3]	p
цСАД (мм рт.ст.)	155,2±22,6	153,0 [138,5; 168,5]	131,6±18,3	126,0 [122,0; 130,5]	0,000
цДАД (мм рт.ст.)	84,2±12,7	80,0 [73,5; 91,0]	78,4±8,2	80,0 [71,0; 80,0]	0,001
цПД (мм рт.ст.)	71,0±19,8	71,0 [58,0; 81,5]	53,2±18,1	48,0 [43,3; 55,5]	0,000
АА (мм рт.ст.)	18,3±16,5	16,0 [11,0; 21,8]	11,9±6,3	12,0 [7,3; 15,8]	0,011
AIx, %	31,1±11,1	33,0 [26,3; 38,0]	30,2±12,4	30,0 [23,0; 38,8]	0,888
AIx@HR75, %	29,2±10,0	31,0 [22,0; 36,8]	27,5±13,1	25,5 [20,3; 36,0]	0,885
СРПВ, м/с	9,9±2,7	9,7 [8,0; 11,5]	8,2±2,7	8,5 [5,7; 9,8]	0,000

(p< 0,02); показатель цПД составил – 71,0±19,8 мм рт.ст. против 53,2±18,1 мм рт.ст., соответственно (p< 0,001); показатель АА составил -18,3±16,5 мм рт.ст. против 11,9±6,3 мм рт.ст., соответственно (p<0,02); показатель СРПВ составил – 9,9±2,7 м/с против 8,2±2,7 м/с, соответственно (p<0,001).

Важно заметить, что на фоне 3-х месячной комбинированной терапии амлодипином/вальсартаном не отмечено негативного влияния на показатели липидного спектра, глюкозы крови, мочевой кислоты, что свидетельствовало о метаболической нейтральности проведенной антигипертензивной терапии (таблица 6).

Таблица 6. Динамика биохимических показателей на фоне 3-х месячной комбинированной терапии амлодипином/вальсартаном

	Исходное значение		Через 3 месяца наблюдения		Wilcoxon Test
	M±SD	Me [Q1; Q3]	M±SD	Me [Q1; Q3]	p
Сахар, ммоль/л	6,2±2,6	5,4 [4,9; 6,0]	6,0±2,5	5,4 [5,0; 5,8]	0,808
Креатинин, мкмоль/л	85,2±26,5	81,5 [65; 98]	83,2±18,2	83,0 [67,8; 96,3]	0,650
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	78,2±22,4	78,5 [63,8; 95,0]	84,2±17,3	83,5 [74,2; 98,4]	0,437
Мочевая кислота, мг/дл	5,7±1,7	5,3 [4,6; 7,3]	5,7±1,7	5,4 [4,3; 7,2]	0,577
ОХС, мг/дл	210,3±48,6	202,0 [177,0; 246,5]	203,7±44,8	198,0 [174,0; 236,0]	0,267
ТГ, мг/дл	148,1±66,3	128,0 [104,3; 182,5]	149,6±55,5	137,0 [117,5; 187,0]	0,792
ХС ЛПНП, мг/дл	47,7±13,1	43,5 [39,0; 51,0]	47,5±12,9	44,0 [38,0; 50,0]	0,597
ХС ЛПВП, мг/дл	128,3±45,1	131,5 [100,0; 155,5]	126,8±39,8	125,0 [94,0; 155,5]	0,255
ИА	3,5±1,0	3,2 [3,0; 3,9]	3,7±1,2	3,4 [3,0; 4,3]	0,581
МАУ/Креатинин	37,9±99,8	17,4 [12,3; 24,6]	20,0±13,4	18,0 [10,5; 24,4]	0,861

ОБСУЖДЕНИЕ

Очень много исследований посвящено изучению органопротективных свойств монотерапии, однако на сегодняшний день имеется очень большая доказательная база по эффективности двухкомпонентной АГТ виде фиксированных комбинаций. Обратимся к результатам двух рандомизированных двойных слепых плацебо контролируемых исследований, цель которых заключалась в сравнении эффективности, переносимости и безопасности комбинаций разных доз амлодипина и валсартана, монотерапии препаратами и плацебо у больных АГ [4]. В 1-ом исследовании после 8 недельного лечения комбинацией амлодипина и валсартана (5/80 мг, 5/160 мг и 5/320 мг однократно в день) наблюдалось снижение ДАД на 14,2–15,9 мм рт. ст., что было достоверно ($p < 0,05$) выше, чем при терапии только амлодипином (снижение на 11,5 мм рт. ст.) или только валсартаном (на 9,7–13,4 мм рт. ст.). Во 2-ом исследовании снижение ДАД у больных АГ после 8 недель терапии было достоверно ($p < 0,05$) выше при использовании комбинации амлодипина и валсартана: на 18,6 мм рт. ст. (10/320 мг) и на 17,6 мм рт. ст. (10/160 мг). В то время как при применении аналогичных дозировок только амлодипина или валсартана ДАД уменьшилось на 15,6 и 13,3 мм рт. ст. соответственно, а при применении плацебо – на 8,8 мм рт. ст. Высокая эффективность комбинации амлодипин/валсартан, продемонстрированная в этих двух исследованиях, сочеталась с хорошим профилем безопасности. Частота побочных эффектов при лечении амлодипином/валсартаном оказалась такой же как при приеме амлодипина (44,1 и 45,7% соответственно), но при этом была выше, чем при лечении валсартаном (44,1% против 39,8%; $p < 0,05$). Частота побочных эффектов, потребовавших прекращения лечения при применении комбинации амлодипина и валсартана, была сопоставима с таковой в группе плацебо (1,8% против 2,1% соответственно).

Не мало важно влияние АГТ на органы-мишени. АК III поколения улучшают мозговое кровообращение за счет дилатации артериол, улучшения эндотелиальной функции. В ряде крупных исследований (ELLE, COHORT, ELSA), была показана способность АК дигидропиридиновой группы III поколения тормозить прогрессирование атеросклеротического процесса в магистральных артериях головы у больных [4]. По данным мета-анализа, блокаторы рецепторов ангиотензина - БРА более эффективно предупреждают инсульт, чем гипотензивные препараты других классов. Это утверждение основывается на результатах исследований SCOPE и LIFE [5,6]. Обращаясь к вопросу регресса ГЛЖ, ассоциируемого с улучшением прогноза больных, БРА, наряду с ИАПФ, считающимися до последнего времени лучшими препаратами в этом отношении, к настоящему времени имеют солидную доказательную базу (LIFE, CATCH, VALUE, SILVHIA, STARLET) [7-9].

Наше исследование даёт основание говорить о том, что контроль артериального давления приводит к адекватной органопротекции. Так, достижение целевого уровня АД у больных обеспечивало хорошую органопротекцию, выражающуюся в уменьшении размеров и объёмных показателей эхогеометрии левого желудочка, улучшении диастолической функции сердца, уменьшении толщины КИМ общей сонной артерии, снижение таких показателей как цСАД , цДАД , цПД , АА, а также скорости пульсовой волны.

Заключение

Проведенное исследование продемонстрировало высокую антигипертензивную эффективность, с достижением целевого уровня АДср у 100% больных и с положительным влиянием на СПАД. В частности, по данным СМАД отмечено значительное снижение с высокой

степень достоверности среднесуточных, среднедневных показателей и средненочных показателей САД и ДАД. Показано значительное снижение вариабельности средне-суточных, средне-дневных и средне-ночных показателей САД и ДАД, а также достоверное снижение индекса нагрузки (ИН) дневного и ночного САД и ДАД.

На фоне трехмесячной фиксированной комбинированной терапии амлодипином/вальсартаном наряду с отличным антигипертензивным эффектом получена хорошая органопротекция, выражающаяся в достоверном уменьшении объёмных показателей эхогеометрии левого желудочка, регрессе ГЛЖ, улучшении диастолической функции сердца, а также нормализации структурных сосудистых изменений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet*. 2008; 371:1513–1518.
2. Zhou D, Xi B, Zhao M, Wang L, Veeranki SP. Uncontrolled hypertension increases risk of all-cause and cardiovascular disease mortality in US adults: the NHANES III Linked Mortality Study. *Scientific Reports* 2018 Jun;8(1):9418.
3. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal* 2018 Sep;39(33):3021-104
4. Philipp T, Smith TR, Glazer R et al. Two multicenter, 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies evaluating the efficacy and tolerability of amlodipine and valsartan in combination and as monotherapy in adult patients with mild to moderate essential hypertension. *Clin Ther* 2007; 29: 563–80.
5. Dahlot B., Devereux R.D., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995–1003.
6. Lithell H, Hansson L, Skoog I et al. SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens*, 2003, 21: 875–86.
7. Dahlot B., Devereux R.D., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995–1003.
8. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al., VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022–2031.
9. Cuspidi C., Muiesan M.L., Valagussa L. et al. CATCH investigators Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the candesartan assessment in the treatment of cardiac hypertrophy (CATCH) study. *J Hypertens* 2002;20 (11):2293–300.