

Возможности фиксированной комбинации высокоселективного β -адреноблокатора бисопролола и антагониста кальция амлодипина (Конкор® АМ) в лечении артериальной гипертензии у больных с метаболическими нарушениями

Ю.В.Жернакова[✉], Т.В.Мартынюк, О.А.Архипова, М.О.Азимова, А.Н.Рогоза, И.Е.Чазова

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

Актуальность. Использование многокомпонентной терапии для лечения артериальной гипертензии (АГ) у пациентов высокого и очень высокого риска диктует необходимость поиска новых эффективных и безопасных комбинаций. При этом приоритет должен отдаваться фиксированным комбинациям. Помимо эффективности важной составляющей антигипертензивной терапии должны быть ее органопротективные свойства.

Цель – изучение антигипертензивной эффективности новой фиксированной комбинации высокоселективного β -адреноблокатора бисопролола и антагониста кальция амлодипина (Конкор® АМ), ее влияния на кардиометаболические факторы риска и выраженность поражения органов-мишеней у больных АГ 1–2-й степени с метаболическими нарушениями.

Материалы и методы. В исследование были включены 30 пациентов (средний возраст $47,20 \pm 0,22$ года), из них 13 мужчин и 17 женщин с АГ 1–2-й степени и метаболическим синдромом (МС). Всем пациентам проводилась оценка клинического артериального давления (АД), определялся уровень общего холестерина (ХС), ХС липопротеидов высокой плотности, ХС липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, креатинина, уровень глюкозы в ходе теста толерантности к углеводам, проводилось суточное мониторирование АД, оценивались центральное систолическое давление в аорте (ЦДАс), скорость пульсовой волны на каротидно-феморальном сегменте (СПВ_ф) и определялась толщина комплекса интима-медиа исходно и через 6 мес. терапии.

Результаты. При лечении Конкором АМ 88% пациентов достигли целевого уровня АД с достоверным снижением частоты сердечных сокращений (с $74,95 \pm 2,20$ до $68,81 \pm 1,13$ уд/мин) и ЦДАс (со $151,7$ до $132,6$ мм рт. ст.). Терапия Конкором АМ у больных АГ с МС сопровождалась снижением ригидности артериальной стенки, оцененной по СПВ_ф (с $14,21 \pm 0,45$ до $12,1 \pm 0,23$ м/с, $p < 0,05$).

Выводы: Показана эффективность применения фиксированной комбинации высокоселективного β -адреноблокатора бисопролола и антагониста кальция амлодипина (Конкор® АМ) при лечении АГ у пациентов с МС. Для оценки эффективности терапии на более многочисленной когорте пациентов требуется проведение дальнейших исследований.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, антигипертензивная терапия, комбинированная терапия, органы-мишени.

[✉]juli001@mail.ru

Для цитирования: Жернакова Ю.В., Мартынюк Т.В., Архипова О.А. и др. Возможности фиксированной комбинации высокоселективного β -адреноблокатора бисопролола и антагониста кальция амлодипина (Конкор® АМ) в лечении артериальной гипертензии у больных с метаболическими нарушениями. Системные гипертензии. 2017; 14 (1): 45–50.

Fixed combination of highly selective β -adrenoblocker bisoprolol and calcium antagonist amlodipine (Concor® AM) for arterial hypertension treatment in metabolic disorder patients

[Original article]

Yu.V.Zhernakova[✉], T.V.Martyniuk, O.A.Arhipova, M.O.Azimova, A.N.Rogozha, I.E.Chazova

A.L.Myasnikov Institute of Clinical Cardiology Russian Cardiological Scientific-Industrial Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a

[✉]juli001@mail.ru

For citation: Zhernakova Yu.V., Martyniuk T.V., Arhipova O.A. et al. Fixed combination of highly selective β -adrenoblocker bisoprolol and calcium antagonist amlodipine (Concor® AM) for arterial hypertension treatment in metabolic disorder patients. Systemic Hypertension. 2017; 14 (1): 45–50.

Abstract

Introduction. Combination therapy is widely used in treatment of patients with arterial hypertension (AH) of high and very high cardiovascular risk. Fixed combinations (FC) of medications are preferable and it is important to develop new effective and safe ones. Organ-protective effects are also significant.

Objective. To study antihypertensive effectiveness of new FC of highly selective β -adrenoblocker bisoprolol and calcium antagonist amlodipine (Concor® AM), its influence on cardiometabolic risk factors and target lesions in metabolic disorder patients with AH of stages 1 or 2.

Materials and methods. The study included 30 patients (13 male, 17 female, mean age 47.20 ± 0.22 years) with AH of stages 1 or 2 and metabolic syndrome (MS). All patients underwent clinical assessment of blood pressure (BP); levels of serum cholesterol (SCL), high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL), triglyceride, creatinine, and glucose in oral glucose tolerance test; 24-hour blood pressure monitoring; central systolic blood pressure (CSBP); carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV), and intima-media complex thickness which were determined initially and after 6 months of therapy with FC.

Results. The target level of BP was reached by 88% patients after treatment with Concor® AM. Significant deceleration of heart rate (from 74.95 ± 2.20 to 68.81 ± 1.13 bpm) and CSBP (from 151.7 to 132.6 mm Hg) were observed. Treatment with Concor® AM led to artery stiffness decrease evaluated by cfPWV decrease (from 14.21 ± 0.45 to 12.1 ± 0.23 m/s, $p < 0.05$).

Conclusion. FC of highly selective β -adrenoblocker bisoprolol and calcium antagonist amlodipine (Concor® AM) was shown effective for AH treatment in patients with MS. Future research is recommended to investigate the effectiveness of FC therapy in a larger cohort of patients.

Key words: arterial hypertension, metabolic syndrome, antihypertensive therapy, combined therapy.

До определенного времени стандартная медикаментозная терапия артериальной гипертензии (АГ) была основана на монотерапии с постепенным повышением доз препаратов до достижения желаемого клинического эффекта. Хотя такая стратегия была эффективна, она часто сопровож-

далась дозозависимыми неблагоприятными реакциями. Более того, после определенного уровня дальнейшее повышение дозы приводило лишь к слабому усилению эффекта и к сильному повышению частоты дозозависимых побочных эффектов [1]. На заре становления терапии с применением комбина-

ции препаратов она использовалась для лечения тяжелых пациентов с высокой степенью АГ и большим количеством коморбидных состояний, для этого применялись высокодозовые свободные комбинации. Национальные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению АГ, разработанные экспертами Всероссийского научного общества кардиологов, уже в 2001 г. предусматривали использование эффективных комбинаций низких и средних доз антигипертензивных препаратов (АГП) для максимального снижения артериального давления (АД). При недостаточной эффективности одного препарата рекомендовалось не повышать его дозу, а добавлять второй препарат в низкой дозе. В современных рекомендациях по диагностике и лечению АГ (2013 г.) особое внимание уделено комбинированной терапии как важнейшему компоненту успеха в предотвращении сердечно-сосудистых осложнений [2]. Уровень АД не является определяющим критерием начала комбинированной терапии. Пациенты с высоким и очень высоким риском независимо от уровня АД должны получать комбинацию двух препаратов в низкой дозе на старте лечения, у этой категории пациентов комбинированная терапия АГ является философией лечения.

На настоящий момент индивидуальная тактика ведения пациента определяется суммарным сердечно-сосудистым риском (ССР). У лиц с высоким и очень высоким суммарным ССР независимо от степени повышения АД антигипертензивная терапия (АГТ) назначается незамедлительно. Что касается пациентов с низким и умеренным риском, многочисленными рандомизированными контролируемыми исследованиями показано, что монотерапия эффективно снижает АД лишь у ограниченного числа больных АГ. Исследования показывают, что эффективность монотерапии составляет не более 55%, и это относится ко всем классам АГП. Метаанализ 354 исследований продемонстрировал, что монотерапия стандартными дозами всех классов АГП приводила лишь к умеренному снижению систолического АД (САД) от 8,5 до 10,3 мм рт. ст. и диастолического АД (ДАД) от 4,4 до 5,9 мм рт. ст. [1]. Повышение АД является следствием взаимодействия множества факторов, специфическую причину редко удастся идентифицировать. Многофакторный патогенез АГ и сложное взаимодействие факторов, регулирующих уровень АД, являются причиной того, что часто не удается нормализовать АД, избирательно воздействуя на один механизм. Более того, воздействие лекарств на любой компонент регуляции АД приводит к компенсаторному ответу и активации контррегуляторных механизмов, которые уменьшают выраженность снижения АД, даже если воздействие было направлено на доминирующее патофизиологическое звено. Как следствие – ограниченная способность снижать АД присуща всем классам АГП, применяющихся в виде монотерапии. Большинству пациентов для контроля АД требуется комбинация как минимум из двух препаратов. Это особенно актуально для больных АГ 1 и 2-й степени, большинство из которых могут не испытывать симптомов повышения АД и не мотивированы к лечению.

Комбинированная терапия имеет ряд преимуществ перед монотерапией: для достижения терапевтических целей могут быть использованы более низкие дозы каждого препарата, что приводит к меньшему числу нежелательных явлений, увеличивая при этом приверженность пациента лечению. Кроме того, использование нескольких препаратов с различными механизмами действия увеличивает шансы на успех в достижении целевых значений АД, и, что не менее важно, оказывает более выраженный органопротективный эффект. Метаанализ 42 независимых исследований показал, что добавление второго класса АГП к тиазидному диуретику, β-адреноблокатору (β-АБ), ингибитору ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокатору кальциевых каналов (БМК) привело к удвоению среднего снижения САД по сравнению с плацебо [3]. Это же исследование показало, что добавление препарата из другого класса привело к более выраженному (в 5 раз) снижению САД по сравнению с удвоением дозы исходного

препарата. Это справедливо для всех изученных классов лекарственных препаратов (ЛП) [3]. Нахождение аддитивных эффектов различных классов АГП было дополнительно подтверждено метаанализом 50 исследований (119 плацебо-контролируемых сравнений), сравнивающих комбинированную терапию двумя препаратами с соответствующей монотерапией. Этот анализ еще раз показал, что эффективность всех тестируемых комбинаций ЛП была аддитивной, причем использование одного препарата в половинной дозе приводило к уменьшению САД и ДАД на 6,7 и 3,7 мм рт. ст. соответственно, но в случае приема обоих препаратов в половинной дозе снижение уровня АД увеличилось до 13,3 и 7,3 мм рт. ст. для САД и ДАД соответственно.

Однако с увеличением количества принимаемых препаратов приверженность пациента терапии имеет тенденцию к снижению. Считается, что в среднем пациент не склонен принимать более трех таблеток одновременно. Недавние данные свидетельствуют о том, что комбинированные препараты с фиксированной дозой могут быть более эффективными, поскольку повышают приверженность терапии [4].

Улучшение переносимости лечения является ключевым элементом рационального комбинирования ЛП. Это достигается в тех случаях, когда фармакологические эффекты одного препарата нейтрализуют нежелательные эффекты другого. Выраженность взаимного усиления снижения АД зависит от того, насколько отчетливо действие каждого компонента в отношении прессорного механизма, на который он направлен, и от того, насколько различаются точки приложения действия препаратов, используемых в комбинации. Практически у всех рациональных комбинаций имеются фиксированные аналоги, которые также обладают рядом преимуществ. Если в одной таблетке содержатся два или более АГП, то для таких форм характерны простота назначения и титрования дозы, повышение приверженности пациентов лечению, потенцирование антигипертензивного эффекта, увеличение процента ответивших на терапию, уменьшение частоты побочных эффектов, стоимости лечения, исключение возможности нерациональных комбинаций.

Все существующие на сегодняшний день рекомендации по АГ (российские, европейские, американские и т.д.) выделяют препараты, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, – ИАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) как приоритетные для лечения АГ у пациентов с метаболическим синдромом (МС) и сахарным диабетом (СД) [5]. Это обусловлено не только их высокой антигипертензивной активностью, но и способностью лучше других классов препаратов предотвращать поражение органов-мишеней у данной категории больных.

К рациональным комбинациям препаратов у больных АГ с метаболическими нарушениями относят: комбинации ИАПФ или БРА с БМК, ИАПФ или БРА с диуретиком, ИАПФ или БРА с агонистом I₂-имидазолиновых рецепторов, ИАПФ или БРА с селективным β-АБ [2]. Следует отметить, что у данных пациентов из всех перечисленных комбинаций наиболее предпочтительными являются комбинации ИАПФ или БРА с антагонистами кальция (АК), так как они обладают наиболее выраженным положительным влиянием на состояние углеводного и липидного обменов у данной категории больных. Однако многие пациенты требуют комбинации из трех и более препаратов. В этом случае предпочтение следует отдавать фиксированным комбинациям. В этом свете представляет интерес новая фиксированная комбинация высокоселективного β-АБ бисопролола и АК амлодипина (Конкор® АМ).

Обосновывая преимущества фиксированной комбинации, прежде всего делают акцент на индивидуальные характеристики этих классов препаратов. β-АБ (без внутренней симпатомиметической активности) снижают расход энергии в сердце и уменьшают АД посредством нескольких механизмов, которые все еще полностью не понятны [6]. Эффективное снижение уровня ренина в плазме сопровождается уменьшением минут-

ного выброса, что в основном обусловлено замедлением сердечного ритма. Общее периферическое сопротивление сосудов имеет тенденцию к начальному увеличению, однако снижается примерно до уровней, которые были до лечения или меньше при длительной терапии. То же самое справедливо для сердечного выброса, который возвращается к уровням до лечения на фоне длительной терапии. Группа БКК включает дигидропиридины (например, амлодипин, фелодипин и нифедипин) и недигидропиридины (например, дилтиазем и верапамил). Дигидропиридиновые препараты действуют путем расширения артерий, тогда как недигидропиридиновые препараты в меньшей степени расширяют артерии, но снижают частоту сердечных сокращений (ЧСС) и снижают сократимость [7]. Дигидропиридиновые АК также снижают расходы энергии в сердце. Их антигипертензивный эффект связан с периферической вазодилатацией и последующим уменьшением сопротивления периферических сосудов [7].

Комбинация препаратов этих классов является одной из предпочтительных антигипертензивных комбинаций, рекомендуемых в руководстве Европейского общества по АГ и Европейского общества кардиологов (2013 г.) [8]. Недавние обзоры литературы согласуются с данными о том, что фиксированная комбинация дигидропиринового АК и β -АБ приводит к дополнительному снижению АД [9]. Кроме того, такая комбинация лучше переносится. Тем не менее недигидропиридиновые АК, такие как верапамил или дилтиазем, не рекомендуются назначать в комбинации с β -АБ, поскольку их сочетанное отрицательное инотропное действие может привести к блокаде проводимости или брадикардии. Бисопролол и амлодипин обладают комплементарными механизмами действия, которые усиливают антигипертензивную эффективность и улучшают переносимость лечения. Считается, что эти препараты противодействуют развитию побочных эффектов друг друга. В то время как β -АБ предотвращают опосредованное барорецепторным рефлексом увеличение ЧСС, наблюдаемое у некоторых пациентов во время блокады поступления кальция в клетки, вызванная дигидропиридиновым АК вазодилатация может ослабить нежелательное воздействие β -АБ на периферические сосуды [9].

Фармакокинетические характеристики бисопролола и амлодипина хорошо совместимы и обеспечивают 24-часовое антигипертензивное действие. Оба препарата действуют длительно, поскольку их периоды полувыведения из плазмы пролонгированы: 10–12 ч для бисопролола и 35–50 ч для амлодипина. Это позволяет назначать препараты всего 1 раз в сутки. Таким образом, имеются убедительные доводы в пользу комбинирования бисопролола и амлодипина в составе фиксированной комбинации с приемом 1 раз в сутки у пациентов с АГ.

Эффективность фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина в низких дозах (5 и 5 мг) изучалась у 749 пациентов с АГ на протяжении 4-недельного периода [10]. В результате было выявлено снижение как САД, так и ДАД: через 4 нед среднее САД снизилось с 171,7 до 134,3 мм рт. ст., а среднее ДАД снизилось с 103,9 до 83,4 мм рт. ст. Целевой уровень АД (140/90 мм рт. ст.) был достигнут у 82,5% пациентов. Фиксированная комбинация продемонстрировала хорошую переносимость. Наиболее частым нежелательным явлением был отек стоп, наблюдавшийся у 8% пациентов. В целом 90% больных оценили переносимость препарата как хорошую и отличную. В другом исследовании изучали эффективность и переносимость фиксированной комбинации бисопролола 2,5 мг и амлодипина 5 мг у 106 пациентов с АГ в течение 8 нед [11]. За этот период среднее САД снизилось с 163,4 до 130,6 мм рт. ст., среднее ДАД – с 101,9 до 80,3 мм рт. ст. Все отмечавшиеся нежелательные явления были легкими и не потребовали госпитализации или отмены терапии. Исследователи оценили общую переносимость как хорошую или отличную более чем у 95% пациентов.

В связи с появлением новой фиксированной комбинации высокоселективного β -АБ бисопролола и АК амлодипина

(Конкор® АМ) было инициировано исследование по оценке его эффективности и переносимости у больных АГ с метаболическими нарушениями.

Целью программы являлось изучение антигипертензивной эффективности терапии новой фиксированной комбинации высокоселективного β -АБ бисопролола и АК амлодипина (Конкор® АМ), ее влияния на кардиометаболические факторы риска и выраженность поражения органов-мишеней у больных АГ 1–2-й степени с метаболическими нарушениями.

Критерии включения:

1. Возраст 18 лет и старше.
2. АГ 1–2-й степени.
3. Наличие абдоминального ожирения и/или нарушений углеводного обмена (нарушенная гликемия натощак, нарушенная толерантность к глюкозе) и/или липидного обмена (повышение холестерина – ХС липопротеидов низкой плотности – ЛПНП, триглицеридов (ТГ) или снижение ХС липопротеидов высокой плотности – ЛПВП) и/или гиперурикемии.

Критерии исключения:

1. Выраженная брадикардия менее 50 уд/мин.
2. Нарушения проводимости сердца (атриовентрикулярная блокада 2–3-й степени).
3. СД.
4. Ишемическая болезнь сердца.
5. Непереносимость ЛП, включенных в исследование.
6. Тяжелая недостаточность функции печени.
7. Почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин).
8. Беременность и кормление грудью.
9. Онкологические заболевания.
10. Участие в других программах.

Дизайн исследования

Открытое исследование в параллельных группах пациентов с АГ 1–2-й степени и МС. Исследование состояло из трех фаз: вводной (1 нед), фазы подбора (титрования) дозы препарата (4 нед) и фазы активного лечения и наблюдения (20 нед). Продолжительность исследования, таким образом, составила 24 нед.

На 1-м визите всем пациентам проводилось измерение АД и проводилось необходимое обследование с целью определения соответствия критериям включения/исключения.

Через неделю (на 2-м визите) у всех пациентов, включенных в исследование, проводилась оценка клинического состояния и контроль АД (методом суточного мониторинга АД – СМАД), определялось центральное давление в аорте (ЦДА) методом апplanationной тонометрии. У пациентов, включенных в исследование, осуществлялся забор крови для определения уровня общего ХС (ОХС), ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, проводился пероральный глюкозотолерантный тест, эхокардиография (ЭхоКГ) для определения исходной массы миокарда левого желудочка – ЛЖ (ММЛЖ), оценивалась жесткость сосудистой стенки путем определения скорости пульсовой волны на каротидно-феморальном сегменте (СПВ_{кф}) методом апplanationной тонометрии и определялась толщина комплекса интима–медиа (ТИМ), а также наличие атеросклеротических бляшек.

На старте лечения всем пациентам, включенным в исследование, назначалась фиксированная комбинация лекарственных средств, содержащая 5 мг бисопролола и 5 мг амлодипина.

В течение 4 нед проводилось титрование дозы препарата при выполнении самоконтроля АД. Титрование заканчивалось до 3-го визита, т.е. к моменту обследования больные находились на «стабильной» терапии не менее 7 дней.

Через 4 нед (на 4-м визите) всем пациентам проводилась оценка клинического состояния и контроль АД.

Общая продолжительность участия каждого пациента на активном этапе исследования составила около 20 нед. После завершения всеми пациентами фазы активного лечения проводился анализ антигипертензивной эффективности (СМАД и определение ЦДА), переносимости терапии (опрос) фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина.

рованной комбинацией β-АБ бисопролола и АК амлодипина (Конкор® АМ) у больных АГ 1–2-й степени с метаболическими нарушениями. Проводилась оценка влияния этой комбинации на метаболические показатели (тощаковая, постпрандиальная гликемия, ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ – биохимический анализ крови) и состояние органов-мишеней (индекс массы миокарда ЛЖ – ИММЛЖ, ТИМ, СПВ_{кф}).

Если при включении в исследование пациент получал терапию по поводу нарушений липидного обмена (статины, фибраты) или препараты для коррекции углеводного обмена (метформин), то эта терапия оставалась неизменной до конца исследования.

Методы исследования

Использовались следующие методы исследования: антропометрические, окружность талии (показатель абдоминального ожирения) определяли при помощи сантиметровой ленты, накладываемой циркулярно под краем реберной дуги. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле Кетле: ИМТ равен отношению массы тела (кг) к росту (м), возведенному в квадрат. Для определения лабораторных показателей, предусмотренных протоколом исследования, были использованы лаборатории ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» (РКНПК) Минздрава России, которые пользовались стандартизованными нормативами лабораторных показателей и стандартными методами. Показатели – ХС, ТГ, глюкозу, калий, натрий определяли в пробах венозной крови, взятой натощак, т.е. не ранее чем через 12 ч после последнего приема пищи. Проведение перорального теста толерантности к глюкозе начинали не позднее 10:00. После забора пробы венозной крови для определения уровня глюкозы натощак пациент принимал внутрь 75 г дегидратированной глюкозы, разведенной в 200 мл воды, после чего через 2 ч осуществляли следующий забор крови для определения постпрандиального уровня глюкозы. Регистрация электрокардиографии в 12 отведениях проводилась по стандартной методике.

Критерием диагностики гипергликемии натощак был уровень глюкозы в плазме крови натощак 6,1 ммоль/л и более; нарушение толерантности к углеводам диагностировали при уровне глюкозы в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой в пределах 7,8 и более и 11,1 ммоль/л и менее; диагноз СД устанавливался при значениях глюкозы плазмы натощак 7,0 ммоль/л и более при повторных измерениях, если глюкоза плазмы через 2 ч после нагрузки глюкозой или через 2 ч после приема пищи (постпрандиальная гликемия) регистрировалась на уровне 11,1 ммоль/л и более, либо при случайном определении гликемии в любое время дня вне зависимости от времени приема пищи 11,1 ммоль/л и более.

Определение показателей суточного профиля АД методом СМАД проводили с помощью неинвазивного портативного монитора АВРМ-04 (Meditech, Венгрия). Измерения проводили через 30 мин днем и в ночное время с оценкой показателя среднесуточных значений САД и ДАД, индекса времени (ИВ), суточного индекса вариабельности САД и ДАД в разные периоды суток. Обработку данных производили по специальным программам, созданным в отделе новых методов диагностики и лечения Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова РКНПК.

Показатели центрального давления измерялись при аппланационной тонометрии прибором SphygmoCor (Atcor, Австралия) автоматически с помощью анализа пульсовой волны [12]. Определялось время до первого (Т1) и второго (Т2) систолических пиков волны. Давление на первом пике/изломе (Р1) принималось за давление выброса, дальнейший прирост до второго пика (ΔР) означал отраженное давление, их сумма (максимальное давление во время систолы) – систолическое ЦДА (ЦДАс).

ЭхоКГ выполнялась на приборе SystemFive (GE, США). Определялись следующие показатели: конечно-диастолический размер, конечно-систолический размер ЛЖ, толщина межже-

лудочковой перегородки, толщина задней стенки ЛЖ в диастолу. ММЛЖ рассчитывалась в двумерном режиме по формуле «площадь–длина».

ИММЛЖ определяли как соотношение показателей массы миокарда к площади поверхности тела (ППТ). У пациентов с избыточной массой тела ППТ определяли с использованием модифицированной формулы:

для мужчин ППТ идеал = 0,197 × рост + 0,95;

для женщин ППТ идеал = 0,216 × рост + 0,83.

Гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ) диагностировалась в тех случаях, когда соответствующая индексированная ММЛЖ превосходила пороговые значения: для индексации на ППТ более 102 г/м² для мужчин и более 88 г/м² для женщин согласно рекомендациям American Society of Echocardiography (ASE) 2005 г.

Ультразвуковое исследование сонных артерий выполнялось в положении больного лежа, на аппарате Acuson 128 XP/10 (США) с линейным датчиком 7 МГц при незначительном отклонении головы пациента в противоположную сторону. Измерения проводились в В-режиме в продольном сечении по дальней стенке артерии на расстоянии от 1,0 до 1,5 см проксимальнее бифуркации общей сонной артерии (ОСА). За норму принимали показатель ТИМ ОСА менее 0,9 мм. Также анализировали показатели ТИМ для мужчин и женщин в соответствии с рекомендациями ASE по каротидному ультразвуку от 2008 г. При анализе учитывались следующие границы нормальной величины ТИМ:

- для мужчин до 40 лет – 0,7 мм, от 40 до 50 лет – 0,8 мм, старше 50 лет – 0,9 мм;
- для женщин до 45 лет – 0,7 мм, от 45 до 60 лет – 0,8 мм, старше 60 лет – 0,9 мм.

У всех пациентов изучалась жесткость магистральных сосудов посредством оценки скорости пульсовой волны (СПВ). СПВ измерялась классическим каротидно-фemorальным методом (СПВ_{кф}). Стандартная сфигмография выполнялась на приборе SphygmoCor (Atcor, Австралия) по описанной ранее методике [13]. Данные о сонно-бедренной СПВ передавались в e-CoreLab через веб-портал.

Критериями МС согласно рекомендациям Российского медицинского общества по артериальной гипертонии 2013 г. являлись: основной признак – центральный (абдоминальный) тип ожирения – окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин. Дополнительные критерии: АГ (АД ≥ 140/90 мм рт. ст.), повышение уровня ТГ (≥ 1,7 ммоль/л), снижение уровня ХС ЛПВП (менее 1,0 ммоль/л у мужчин, менее 1,2 ммоль/л у женщин), повышение уровня ХС ЛПНП более 3,0 ммоль/л, гипергликемия натощак, нарушение толерантности к глюкозе. Наличие у пациента абдоминального ожирения и двух из дополнительных критериев является основанием для диагностирования у него МС [14].

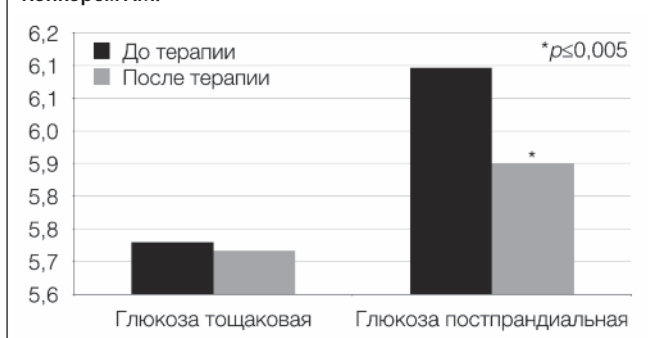
При обработке результатов использовался пакет прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). При нормальном распределении для анализа применяли параметрический t-критерий Стьюдента. Результаты представлены в виде М ± SD. Для каждого признака (из числа включенных в анализ) проводили попарное сравнение заданных групп пациентов (реализаций) с выявлением достоверных различий между ними.

Результаты исследования

Таким образом, в исследование были включены 30 пациентов с АГ 1–2-й степени и МС в возрасте от 25 до 67 лет. Средний возраст пациентов составил 47,20 ± 0,22 года, из них мужчин 43,3%, женщин – 56,7%, клиническое САД и ДАД составило 155,2 ± 5,2 мм рт. ст. и 95,3 ± 1,7 мм рт. ст. соответственно. У всех пациентов было ожирение по абдоминальному типу, ИМТ составлял 32,34 ± 1,9 кг/м², ОТ – 104,7 ± 4,2 см (см. таблицу). Все пациенты имели те или иные факторы риска: табакокурение – 15,5%, семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний – 28,3%, гиперлипидемию – 67,1%, гипергликемию натощак – 17,2%, нарушение толерантности к углеводам – 33%, абдоминальное ожирение имели все пациенты. Пораже-

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Всего больных, n	30	
	абс.	%
Мужчины	13	43,3
Женщины	17	56,7
Возраст, годы	47,20±0,22	
Масса тела, кг	92,9±1,87	
ИМТ, кг/м ²	32,34±1,9	
ОТ, см	104,7±4,2	
САД, мм рт. ст.	155,2±5,2	
ДАД, мм рт. ст.	95,3±1,7	

Динамика уровня глюкозы на фоне 24 нед терапии Конкором АМ.

ние органов-мишеней в виде ГЛЖ встречалось у 30%, поражения брахиоцефальных сосудов – у 14,3%.

До начала исследования 73,2% пациентов уже принимали АГТ, включающую практически все классы АГП, однако целевого уровня достигнуто не было, и 26,8% пациентов никогда регулярно не лечились. Наряду с АГП 12,7% пациентов принимали статины. На протяжении всего исследования дозы сопутствующей терапии не менялись.

К окончанию исследования 47,2% пациентов принимали 5 мг амлодипина и 5 мг бисопролола, 27,7% – 5 мг амлодипина и 10 мг бисопролола, 15,1% – 10 мг амлодипина и 5 мг бисопролола и 10% принимали 10 мг амлодипина и 10 мг бисопролола. К 4-й неделе лечения целевого уровня АД – как САД, так и ДАД – достигли 84% пациентов из числа всех включенных в исследование, не достигшие цели из исследования исключались. Кроме того, целевого уровня только САД достигли еще 9,3% и только ДАД – 10,5% больных. В среднем САД снизилось со 155,2±5,2 до 126,81±4,19 мм рт. ст. ($p \leq 0,0001$) и ДАД с 95,3±1,7 до 79,29±1,13 мм рт. ст. ($p \leq 0,0001$); см. рисунок. Также достоверно снизилась ЧСС с 74,95±2,20 до 68,81±1,13 уд/мин ($p < 0,01$). На фоне терапии Конкором АМ произошло снижение ИВ как САД, так и ДАД до нормальных значений с 43,28±4,25 до 14,82±4,50% ($p \leq 0,001$) и с 37,47±5,90 до 13,59±3,68% ($p \leq 0,01$) соответственно, что свидетельствует о высокой антигипертензивной эффективности препарата. На терапии Конкором АМ показатели ЦДАс снизились со 151,7 до 132,6 мм рт. ст. ($p \leq 0,01$).

На фоне терапии Конкором АМ уровень глюкозы, измеренной натощак, до и после терапии существенно не менялся и составил 5,57±0,09 ммоль/л и 5,62±0,10 ммоль/л соответственно. Постприандиальный же уровень глюкозы снизился статистически значимо и составил до лечения 6,12±0,34 ммоль/л, после – 5,81±0,35 ммоль/л ($p \leq 0,05$); см. рисунок.

Показатели липидного обмена у больных АГ с МС на фоне приема Конкора АМ существенно не изменились. Уровень ОХС до лечения составил 6,65±0,25 ммоль/л, после – 6,30±0,40 ммоль/л, ТГ до лечения – 3,48±0,66 ммоль/л, после – 2,94±0,63 ммоль/л, ХС ЛПВП до лечения – 1,35±0,06 ммоль/л, после – 1,35±0,04 ммоль/л и ХС ЛПНП до лечения – 3,26±0,23 ммоль/л, после – 3,45 ммоль/л, т.е. на липидный спектр Конкор® АМ влияния не оказал.

Масса тела пациентов на фоне терапии Конкором АМ за время лечения снизилась с 92,9±1,87 кг до 89,4±1,81 кг; однако эти изменения были статистически незначимыми. ИМТ и ОТ также достоверно не менялись.

Немаловажной задачей исследования явилась оценка влияния терапии Конкором АМ на состояние органов-мишеней. На фоне лечения АГ Конкором АМ достоверных изменений ИММЛЖ не зарегистрировано, при этом надо отметить, что больше 1/2 включенных в исследование пациентов исходно не имели признаков ГЛЖ. Уменьшение ригидности артерий на фоне терапии Конкором АМ нашло отражение в уменьшении СПВ_{кф}, которая исходно была выше нормальных значений и снизилась статистически значимо с 14,21±0,45 до 12,1±0,23 м/с ($p \leq 0,05$). Достоверных изменений ТИМ на фоне лечения препаратом Конкор® АМ также не отмечалось, хотя имелась тенденция к его уменьшению.

На фоне применения Конкора АМ не было отмечено существенной динамики показателей креатинина, аспартатамино-трансферазы и аланинаминотрансферазы. Абсолютное большинство больных отметили хорошую переносимость препарата и отсутствие нежелательных явлений при его назначении. На фоне приема Конкора АМ, содержащего 10 мг амлодипина и 5 мг бисопролола, у 15% пациентов отмечались отеки на нижних конечностях, которые в незначительном проценте случаев потребовали уменьшения дозы амлодипина.

Таким образом, Конкор® АМ показал себя как эффективное антигипертензивное средство, приводящее к значимому снижению как периферического, так и центрального давления у пациентов с АГ и МС. Применение данного препарата сопровождалось хорошим ангиопротективным эффектом – жесткость магистральных артерий снижалась уже в первые 6 мес лечения. Препарат уменьшает ЧСС, улучшая как субъективно, так и объективно качество жизни больных АГ с метаболическими нарушениями, при этом демонстрируя хорошую переносимость.

Выводы

1. Лечение Конкором АМ у больных АГ с МС сопровождалось хорошим антигипертензивным эффектом со снижением САД и ДАД до целевых значений у 88% пациентов, а также уменьшением центрального давления в аорте.

2. На фоне терапии Конкором АМ у больных АГ с МС наблюдалось значимое улучшение показателей суточного профиля АД: ИВ, вариабельности АД.

3. Терапия Конкором АМ у больных АГ с МС сопровождалась улучшением показателей углеводного обмена: отмечалось достоверное снижение постприандиального уровня глюкозы.

4. Лечение Конкором АМ у больных АГ с МС привело к снижению ригидности артериальной стенки, оцененной по СПВ_{кф}.

5. Терапия Конкором АМ у больных АГ с МС сопровождалась хорошей переносимостью, количество нежелательных явлений максимально составило 2,8%.

6. У больных АГ с МС наблюдалась высокая приверженность терапии Конкором АМ – 98%. При этом отмечалась хорошая оценка проводимого лечения, как врачами, так и пациентами.

Литература/References

- Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003; 326: 1427–34.
- Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Кардиол. вестн. 2015; 1: 5–30. / Chazova I.E., Oshchepkova E.V., Zhernakova Iu.V. Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertonii. *Kardiolog. vestn.* 2015; 1: 5–30. [in Russian]
- Wald DS, Law M, Morris JK et al. Combination Therapy Versus Monotherapy in Reducing Blood Pressure: Meta-analysis on 11,000 Participants from 42 Trials. *Am J Med* 2009; 122 (3): 290–300.
- Rosenthal T, Gavras I. Fixed-dose combinations as first-line treatment for hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 2006; 48: 416–25.

5. Ryden L, Grant PG, Anker SD et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J 2013; 34 (39): 3035–87. DOI: 10.1093/eurheartj/ehf108
6. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. Руководство для практикующих врачей. Под общ. ред. Е.И.Чазова, Ю.А.Карпова. 2-е изд. М.: Литтерра, 2014. / Ratsional'naia farmakoterapiia serdechno-sosudistikh zabolevanii. Rukovodstvo dlia praktikuiushchikh vrachei. Pod obshch. red. E.I.Chazova, Yu.A.Karpova. 2-e izd. M.: Litterra, 2014. [in Russian]
7. Murdoch D, Heel RC. Amlodipine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in cardiovascular disease. Drugs 1991; 41: 478–505.
8. 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.
9. Shirure PA, Tadvil NA, Bajait CS et al. Comparative effect of fixed dose combination of Amlodipine + Bisoprolol versus Amlodipine and Bisoprolol alone on blood pressure in stage-2 essential hypertensive patients. Int J Med Res Health Sci 2012; 1 (1): 13–9.
10. Czarnecka D, Koch EM, Gottwald-Hostalek U. Benefits of a fixed-dose combination of bisoprolol and amlodipine in the treatment of hypertension in daily practice: results of more than 4000 patients. Curr Med Res Opin 2015; 31 (5): 875–81.
11. Rana R, Patil A. Efficacy and safety of bisoprolol plus amlodipine fixed dose combination in essential hypertension. Indian Pract 2008; 61: 225–34.
12. Mehta S, Shah M, Shah A et al. Efficacy and tolerability of a fixed dose combination of amlodipine and bisoprolol in essential hypertension. Indian Pract 2005; 58: 751–9.
13. Chen CH, Nevo E, Fetis B et al. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. Circulation 1997; 95 (7): 1827–36.
14. Asmar R, Benetos A, Topouchian J et al. Assessment of Arterial Distensibility by Automatic Pulse Wave Velocity Measurement (Validation and Clinical Application Studies). Hypertension 1995; 26 (3): 485–90.
15. Жернакова Ю.В., Недогода С.В., Чазова Ю.В. и др. Рекомендации по ведению больных с метаболическими нарушениями. Кардиол. вестн. 2014; 1: 4–57.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Жернакова Юлия Валерьевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. координации и мониторинга научных программ ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК.
E-mail: juli001@mail.ru

Мартынюк Тамара Витальевна – д-р мед. наук, рук. лаб. легочной гипертензии и заболеваний сердца ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Архипова Ольга Александровна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Азимова Марина Олеговна – клин. ординатор отд. гипертензий ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Рогоза Анатолий Николаевич – д-р мед. наук, проф., рук. отд. новых методов диагностики ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., рук. отд. гипертензии, дир. ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК, и.о. ген. дир. ФГБУ РКНПК.
E-mail: c34h@yandex.ru