

DOI: 10.26442/2075-082X_15.1.51-55

Органопротективные свойства терапии фиксированной комбинацией периндоприла и амлодипина у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом типа 2

М.Е.Стаценко[✉], С.В.Туркина, М.Н.Титаренко

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1

[✉]mestatsenko@rambler.ru

Актуальность: вклад изменений показателей центрального аортального давления (ЦАД) в поражение органов-мишеней и влияние фиксированной комбинации периндоприла аргинина и амлодипина безилата на эти показатели у больных артериальной гипертензией (АГ) и сахарным диабетом типа 2 (СД 2) практически не изучены.

Цель: выявить взаимосвязь между основными показателями ЦАД и поражением органов-мишеней (сосудов, почек и сердца) у больных АГ и СД 2; оценить органопротективные свойства 12-недельной терапии фиксированной комбинацией периндоприла аргинина и амлодипина безилата у этой категории пациентов.

Материалы и методы: обследованы 30 пациентов с АГ III стадии и СД 2 в возрасте от 45 до 65 лет. Показатели ЦАД определяли с помощью программного обеспечения Vasotens-24 (ООО «Петр Телегин», Россия). Структурно-функциональное состояние миокарда оценивалось эхокардиографически с доплеровским датчиком. Измеряли скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) с использованием аппарата ПолиСпектр 8/Е с модулем СРПВ (Нейрософт, Россия). Для оценки функции почек рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ), определяли экскрецию альбумина с мочой. Фиксированная комбинация периндоприла аргинина и амлодипина безилат назначалась на 12 нед.

Результаты: на фоне 12-недельной терапии отмечено достижение целевых значений артериального давления у 100% больных, снижение офисного систолического и диастолического артериального давления. Отмечено достоверное улучшение показателей ЦАД, что сопровождалось статистически значимым снижением СРПВ по сосудам эластического и мышечного типа, улучшением функционального состояния почек: снижением уровня соотношения альбумин/креатинин мочи, увеличением расчетной СКФ, достоверным снижением индекса массы миокарда левого желудочка.

Выводы: прием фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина у больных АГ в сочетании с СД 2 в течение 12 нед сопровождается достоверным кардио-, нефропротективным и эндотелиопротекторным эффектами, статистически значимо снижает систолическое и диастолическое ЦАД, индекс аугментации в дневные и ночные часы, приводит к значимому уменьшению жесткости магистральных артерий.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет типа 2, центральное аортальное давление, индекс аугментации, жесткость сосудистой стенки, фиксированная комбинация периндоприла аргинина и амлодипина безилата.

Для цитирования: Стаценко М.Е., Туркина С.В., Титаренко М.Н. Органопротективные свойства терапии фиксированной комбинацией периндоприла и амлодипина у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом типа 2. Системные гипертензии. 2018; 15 (1): 51–55. DOI: 10.26442/2075-082X_15.1.51-55

Organoprotective properties of therapy by fixed combination of perindopril and amlodipine in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus type 2

[Original article]

М.Е.Стаценко[✉], С.В.Туркина, М.Н.Титаренко

Volograd State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation. 400131, Russian Federation, Volgograd, pl. Pavshikh Bortsov, d. 1

[✉]mestatsenko@rambler.ru

For citation: Statsenko M.E., Turkina S.V., Titarenko M.N. Organoprotective properties of therapy by fixed combination of perindopril and amlodipine in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus type 2. Systemic Hypertension. 2018; 15 (1): 51–55. DOI: 10.26442/2075-082X_15.1.51-55

Abstract

Actuality: the contribution of changes in central aortic pressure (CAP) to target organ damage and the effect of a fixed combination of perindopril with arginate with amlodipine besylate on these parameters in patients with arterial hypertension (AH) and type 2 diabetes (DM) has not been studied.

Objective: to reveal the relationship between the main indicators of CAP and the damage of target organs (vessels, kidneys and heart) in patients with AH and type 2 diabetes; assess the organoprotective properties of a 12-week therapy with a fixed combination of perindopril arginate with amlodipine besylate in this category of patients.

Materials and methods: 30 patients with AH stage III and DM at the age of 45 to 65 years were examined. The indicators of CAP were determined by Vasotens 24 software ("Petr Telegin" LLC, Russia). The structural and functional state of the myocardium was assessed echocardiographically with a Doppler sensor. The pulse wave velocity (PWV) was measured with Polyspectr 8/E apparatus (Neurosoft, Russia). To evaluate the kidney function, the glomerular filtration rate (GFR) was calculated, and albumin excretion in the urine was determined. A fixed combination of perindopril arginine / amlodipine besylate was administered for 12 weeks.

Results: 12-week therapy was accompanied by the achievement of target values of blood pressure in 100% of patients, a decrease in office systolic and diastolic blood pressure. There was a significant improvement in indicators of CAP, which was accompanied by a statistically significant decrease in PWV in vessels of the elastic and muscular type, an improvement in the functional state of the kidneys: a decrease in the level of the albumin/creatinine ratio of urine, an increase in rGFR, by a significant decrease in the left ventricular myocardium index.

Conclusion: admission of a fixed combination of perindopril and amlodipine in patients with AH in combination with type 2 diabetes for 12 weeks is accompanied by reliable cardio, nephroprotective and endotheliotropic effects, statistically significantly reduces systolic and diastolic CAP, augmentation index in daytime and night hours, leads to a significant reduction of rigidity of the main arteries.

Key words: arterial hypertension, diabetes mellitus type 2, central aortic pressure, augmentation index, arterial stiffness, fixed combination of perindopril arginate and amlodipine besylate.

Численность больных сахарным диабетом типа 2 (СД 2) в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза. СД – одна из ведущих причин инвалидизации и смертности населения. В Российской Федерации, как и во всех странах мира, отмечается значимый рост распространенности СД [1]. Самыми опасными последствиями глобальной эпидемии этого заболевания являются его микрососудистые осложнения – нефропатия, ретинопатия, а также поражение сосудов сердца, головного мозга, периферических сосудов нижних ко-

нечностей. Именно эти осложнения являются основной причиной инвалидизации и смертности больных СД [2]. Артериальная гипертензия (АГ), определяющая структуру сердечно-сосудистой и общей летальности у пациентов с АГ и СД 2, встречается примерно в 2 раза чаще, чем в общей популяции, достигая 80% порога. Это оказывает существенное влияние на судьбу больных СД, не только значимо повышая риск развития сердечно-сосудистых событий, но и являясь причиной дополнительного повреждения почек, сердца, магистральных сосудов [3–6].

В последние годы растет интерес к исследованию некоторых параметров центрального аортального давления (ЦАД) с целью изучения их вклада в патогенетические механизмы сердечно-сосудистого континуума [7]. Согласно результатам исследования ISCORP HEART SUBSTUDY (2007 г.), центральное пульсовое давление является лучшим предиктором развития кардиоваскулярных заболеваний, чем соответствующее плечевое артериальное давление (АД), так как позволяет более точно определить степень нагрузки на миокард левого желудочка (ЛЖ) и стенки магистральных артерий [8]. Исследования ASCOT, SEARCH, ACCT, FIELD, CAERPHILLY, CORD, STRONG HEART показали, что ЦАД и индекс аугментации (ИА) имеют самостоятельную прогностическую ценность в качестве факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений [9]. Доказано, что увеличение ИА и величины центрального пульсового давления негативно сказывается на прогнозе для жизни пациента и риске развития осложнений [8]. ЦАД модулируется структурно-функциональными характеристиками крупных и мелких артерий и является интегрирующим показателем, который отражает ремоделирование сосудистого русла [6].

В результате проведенного исследования ASCOT-CAPT был сделан вывод о том, что разные группы антигипертензивных препаратов по-разному влияют на центральную гемодинамику и ЦАД, несмотря на сходное изменение АД в плечевой артерии [8].

До сих пор остаются до конца неизученными вклад изменений показателей ЦАД в формировании поражения органов-мишеней, органопротективные свойства фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина у больных АГ и СД 2, что обусловило актуальность проводимого нами исследования.

Цель исследования: выявить взаимосвязь между основными показателями ЦАД и поражением органов-мишеней (сосудов, почек и сердца) у больных АГ и СД 2; оценить органопротективные свойства 12-недельной терапии фиксированной комбинацией периндоприла и амлодипина у этой категории пациентов.

Материалы и методы

В исследование были включены 30 пациентов с АГ III стадии [10] и СД 2 в возрасте от 45 до 65 лет. У всех пациентов, принимавших антигипертензивные препараты до включения в исследование, не были достигнуты целевые уровни АД (менее 140/85 мм рт. ст.) [2]. Все пациенты имели целевые уровни гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) [2]. До включения в исследование пациентам отменяли антигипертензивные препараты («отмывочный период» в течение 5–7 дней) с последующим назначением фиксированной комбинации периндоприла с амлодипином (оригинальный препарат Престанс, АО «Сервье») в виде таблеток (периндоприла аргинин/амлодипина безилат) в течение 12 нед 1 раз в сутки, исходя из офисного уровня АД, с последующей коррекцией дозы.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертонии, все пациенты из группы высокого риска с уровнем АД более 160/100 мм рт. ст. должны получать комбинированную терапию. Результаты исследований ASCOT и ACOMPLISH свидетельствуют о перспективности и эффективности комбинации дигидропиридиновых антагонистов кальция и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ): в этих исследованиях такая комбинация оказалась более эффективной в плане снижения частоты развития осложнений, чем комбинация диуретик + β -адреноблокатор и диуретик + ИАПФ.

Исходно 16,6% пациентов получали периндоприла аргинин/амлодипина безилат в дозе 5/5; в дозе 5/10 – 30%, 10/5 – 33,3%, 10/10 – 20% соответственно. Все пациенты принимали сахароснижающую терапию: метформин (1201,7 $\pm$ 520,2 мг/сут) $\pm$ Гликлазид МВ (76,7 $\pm$ 22,5 мг/сут).

Клинико-демографическая характеристика больных представлена в табл. 1.

Физикальное обследование включало оценку общего состояния, клиническое измерение АД на обеих руках в положе-

Таблица 1. Исходные клинико-демографические показатели больных, включенных в исследование (M $\pm$ Sd [min; max])

Показатели	Значения
Число больных, n	30
Мужчины, n (%)	7 (23,3)
Женщины, n (%)	23 (76,7)
Возраст, лет	62,1 $\pm$ 4,1 [52; 65]
ИМТ, кг/м ²	32,7 $\pm$ 5 [22,8; 39]
Длительность АГ, лет	16,2 $\pm$ 9,3 [2; 30]
Длительность СД, лет	9,5 $\pm$ 6,4 [2; 25]
Ацетилсалициловая кислота, мг/частота назначения	100/40%
Аторвастатин, мг/частота назначения	10,6 $\pm$ 4,1 [10; 20]/33,3%
Амлодипин, мг/частота назначения	7,2 $\pm$ 3,4 [2,5; 10]/26,7%
Эналаприл, мг/частота назначения	10 $\pm$ 6,1 [5; 20]/53%
Бисопролол, мг/частота назначения	6,1 $\pm$ 2,2 [5; 10]/33,3%
Индапамид, мг/частота назначения	2,5/40%
Верошпирон, мг/частота назначения	27,8 $\pm$ 13,6 [12,5; 50]/3%

нии пациента сидя по стандартной методике, антропометрию с расчетом индекса массы тела (ИМТ). Показатели ЦАД определяли с помощью программного обеспечения Vasotens-24 (ООО «Петр Телегин», Россия) в стандартном режиме. Анализировали следующие параметры ЦАД: систолическое центральное (аортальное) АД (САДао), диастолическое центральное (аортальное) АД (ДАДао), центральное (аортальное) среднее гемодинамическое давление (СраДао), пульсовое АД центральное (аортальное) (ПАДао), ИА в аорте. Для изучения структурно-функционального состояния миокарда всем больным проводилось эхокардиографическое исследование на аппарате Siemens Sonolineg-50 (Германия) с доплеровским датчиком. По формуле R.Devereux (1986 г.) [11] рассчитывалась масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и его индекс – ИММЛЖ (отношение ММЛЖ к площади поверхности тела). О наличии гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) говорили при значении ИММЛЖ 115 г/м² и более у мужчин, 95 г/м² и более – у женщин [12]. Жесткость стенки магистральных сосудов артериального русла оценивали методом определения скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) с использованием аппарата Поли-Спектр 8/Е с модулем СРПВ (Нейрософт, Россия). Исследовали СРПВ в сосудах эластического типа (СРПВэ), СРПВ в сосудах мышечного типа (СРПВм) и соотношение СРПВм/СРПВэ. Проводили изучение эндотелийзависимой вазодилатации сосудов путем оценки изменения СРПВм в ходе проведения пробы с реактивной гиперемией. Нормальной пробой считали снижение СРПВм от 15 до 20%, сниженной – от 10 до 14,9%, низкой – от 5 до 9,9%, парадоксальной – повышение СРПВм после окклюзии плечевой артерии в течение 3 мин по сравнению с СРПВм в покое [13]. Уровень HbA_{1c} изучали иммунотурбидиметрическим методом по конечной точке с сенсбилизацией частицами и непосредственным определением HbA_{1c} без измерения общего Hb с помощью теста DiaSysone HbA_{1c} FS (Германия). Функциональное состояние почек оценивали путем определения экскреции альбумина с мочой (Микроальбумин-Vital, иммунотурбидиметрический метод, Санкт-Петербург, Россия) по соотношению альбумин/креатинин (А/Кр) в утренней порции мочи, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формулам CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистических программ Microsoft Excel 2010, Statistica 6.0. Данные представлены в виде M $\pm$ Sd [min; max], где M – среднее значение, Sd – стандартное отклонение,

Таблица 2. Динамика показателей офисного АД, ЦАД больных, включенных в исследование, на фоне 12-недельной терапии комбинированным препаратом периндоприла аргинин/амлодипина безилат ($M \pm Sd$ [min; max])

Показатель	Исходно	Через 12 нед терапии	$\Delta\%$
САД офисное, мм рт. ст.	163,8 $\pm$ 19,7 [140; 220]	132 $\pm$ 7,0 [130; 140]*	-19,4
ДАД офисное, мм рт. ст.	92,2 $\pm$ 9,8 [90; 120]	80,1 $\pm$ 5,5 [70; 85]*	-13,1
ЧСС офисное, уд/мин	71 $\pm$ 10,5 [54; 96]	67,7 $\pm$ 7,3 [60; 88]	-4,6
САДао общее, мм рт. ст.	150,3 $\pm$ 14,4 [131; 168]	134,2 $\pm$ 13,2 [128; 136]*	-10,7
ДАДао общее, мм рт. ст.	83,7 $\pm$ 8,1 [80; 110]	72,5 $\pm$ 6,4 [75; 86]*	-13,3
СрАДао общее, мм рт. ст.	112,1 $\pm$ 10,4 [90; 134]	110,3 $\pm$ 9,8 [90; 134]	-1,6
ПАДао общее, мм рт. ст.	61,5 $\pm$ 8,0 [43; 68]	61,2 $\pm$ 7,1 [44; 61]	-0,5
ИА общий, %	31,9 $\pm$ 7,2 [12; 35]	18,8 $\pm$ 6,4 [15; 32]*	-13,1
САДао днем, мм рт. ст.	151,0 $\pm$ 13,3 [137; 163]	132,1 $\pm$ 12,1 [130; 135]*	-12,5
ДАДао днем, мм рт. ст.	88,0 $\pm$ 9,8 [80; 110]	77,1 $\pm$ 8,9 [75; 86]*	-12,3
СрАДао днем, мм рт. ст.	114,6 $\pm$ 9,9 [92; 124]	112,1 $\pm$ 6,8 [82; 128]	-2,2
ПАДао день, мм рт. ст.	63,4 $\pm$ 5,9 [44; 63]	61,5 $\pm$ 6,0 [45; 63]	-2,9
ИА днем, %	24,9 $\pm$ 7,1 [12; 37]	13,8 $\pm$ 6,2 [13; 30]*	-11,1
САДао ночью, мм рт. ст.	149,5 $\pm$ 20,4 [130; 152]	134,8 $\pm$ 18,2 [122; 145]*	-9,8
ДАДао ночью, мм рт. ст.	79,5 $\pm$ 10,7 [80; 99]	68,8 $\pm$ 9,2 [71; 86]*	-13,4
СрАДао ночью, мм рт. ст.	109,0 $\pm$ 14,5 [80; 133]	106,8 $\pm$ 11,9 [75; 125]	-2,0
ПАДао ночью, мм рт. ст.	58,9 $\pm$ 9,8 [41; 73]	58,5 $\pm$ 7,3 [40; 65]	-0,7
ИА ночью, %	37,9 $\pm$ 7,2 [19; 45]	23,2 $\pm$ 6,8 [18; 40]*	-14,7

*Достоверность различий между группами при $p < 0,05$.

[min; max] – минимальное и максимальное значения показателя. Для оценки достоверности различий между показателями применяли критерий Манна–Уитни, точный метод Фишера. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Получено разрешение Регионального этического комитета на проведение клинического исследования – протокол одобрения №184-2013 от 11 октября 2013 г.

Результаты и обсуждение

Исходно у всех пациентов, включенных в исследование, определялись высокие цифры офисного САД и ДАД: 163,8 мм рт. ст. и 92,2 мм рт. ст. соответственно (табл. 2). На фоне 12-недельной терапии фиксированной комбинацией периндоприл+амлодипин отмечено достижение целевых значений АД у 100% больных. Уровень офисного САД снизился на 19,4%, а офисного ДАД – на 13,1% и составил 132 мм рт. ст. и 80,1 мм рт. ст. соответственно. Кроме того, отмечено, что терапия фиксированной комбинацией периндоприл+амлодипин в течение 12 нед достоверно улучшила показатели ЦАД: САДао общее, ДАДао общее и ИА общий (150,3 и 134,2 мм рт. ст.; 83,7 и 72,5 мм рт. ст.; 31,9 и 18,8% до и после лечения соответственно); см. табл. 2.

Отмеченная достоверная динамика исследуемых параметров офисного АД и ЦАД может способствовать уменьшению риска сердечно-сосудистых и почечных осложнений и улучшать прогноз у пациентов с АГ и СД 2 [14]. По мнению Ю.В.Котовской, Ж.Д.Кобалава [6], положительное влияние данной фиксированной комбинации может быть связано как с влиянием антагонистов кальция, так и ИАПФ на интенсивность волны отражения от периферических отделов сосудистого русла и, следовательно, на аугментацию ЦАД и его величину. Благоприятное влияние на параметры ЦАД обусловлено прежде всего снижением жесткости магистральных сосудов и улучшением микроциркуляции. Полученные результаты имеют существенное клиническое значение. Известно, что у пациентов с СД 2 агрессивно протекает атеросклероз и артериолосклероз, а также процессы гликирования, которые играют важную роль в формировании жесткости сосудистой стенки.

Использование фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина в течение 12 нед сопровождалось достоверным снижением СРПВэ на 8,5% и СРПВм – на 10,3% (табл. 3). Изменение СРПВ, отражающей сосудистую жесткость, является мощным независимым предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности в популяции [15, 16]. Обращает на себя внимание появление статистически значимых корреляционных взаимосвязей между снижением СРПВм и общим ИА ($r = -0,4$, $p < 0,05$), СРПВм и ИА ночью ($r = -0,65$, $p < 0,01$), СРПВэ и ИА ночью ($r = -0,53$, $p < 0,01$), что, по-видимому, связано с изменением времени возвращения отраженных волн в аорту, которое опосредуется жесткостью сосудистой стенки [16]. Известно, что влияние гипотензивных препаратов на податливость сосудистой стенки потенцируется снижением АД, инициированной вазодилатации и, наконец, прямым влиянием на структуру сосудистой стенки. По современным представлениям, ИАПФ являются группой препаратов, которые кроме гемодинамических и вазодилатирующих эффектов вызывают структурные изменения в стенке артерий [17]. Так, для периндоприла продемонстрирована возможность влияния диаметра плечевой артерии уже при его 3-месячном применении у пациентов с АГ вне зависимости от снижения АД. При сравнении периндоприла с β -адреноблокатором атенололом оба препарата значительно уменьшали АД, но только периндоприл приводил к нормализации морфологии малых артерий [18] и увеличивал растяжимость общей сонной артерии [19].

При проведении пробы с реактивной гиперемией исходно у 26,6% пациентов с АГ и СД 2 зафиксирована нормальная окклюзионная проба, у 6,7% – сниженная реактивность крупных артерий, 26,6% имели низкую и 40% – парадоксальную окклюзионную пробу. Через 12 нед комбинированной терапии периндоприлом и амлодипином процент пациентов с нормальной и сниженной пробой не изменился, но отмечалось уменьшение числа больных с парадоксальной пробой за счет пациентов с низкой окклюзионной пробой. При проведении корреляционного анализа у больных АГ с сопутствующим СД 2 выявлена достоверная взаимосвязь между

Таблица 3. Динамика структурных показателей сердца, СРПВ и функционального состояния почек больных, включенных в исследование, на фоне 12-недельной терапии фиксированной комбинацией периндоприла аргинин/амлодипина безилат (M±Sd [min; max])

Показатель	Исходно	Через 12 нед терапии	Δ %
СРПВэ, м/с	10,6±2,1 [7,3; 14,8]	9,5±1,9 [6,7; 12,9]*	-8,5
СРПВэ выше нормы, %	83,4	63,3	-20,1
СРПВм, м/с	8,7±1,7 [6,1; 13,2]	7,8±1,5 [5,5; 10,7]*	-10,3
СРПВм выше нормы, %	53,4	51,6	-1,8
СРПВм/СРПВэ	0,84±0,1 [0,5; 1,0]	0,82±0,2 [0,6; 1,3]	-2,7
Нормальная окклюзионная проба, %	26,6	26,6	0
Сниженная окклюзионная проба, %	6,7	6,7	0
Низкая окклюзионная проба, %	26,6	30	3,4
Парадоксальная окклюзионная проба, %	40	36,7	-3,3
ИММЛЖ, г/м ²	119,7±24 [75; 174]	107,3±24,7 [72; 154]*	-10,3
Частота встречаемости ГЛЖ, % (м/ж)	20/66,7	16,7/60	-3,3/-6,7
А/Кр, мг/ммоль	3,8±1,8 [1,4; 9,07]	3,4±1,7 [2; 7,8]	-10,5
Кр крови, ммоль/л	101,4±14,2 [65; 118]	97,5±13 [61; 110]	-3,5
рСКФ (CKD-EPI)	63±11,9 [44; 89]	69,4±11,1 [46; 90]	10,1
рСКФ (CKD-EPI)<60 мл/мин/1,73 м ² , %	43,3	36	-7,3

*Достоверность различий между группами при $p<0,05$.

сниженной пробой реактивной гиперемии и ДАДао общим, ИММЛЖ ($r=0,3$ и $r=-0,3$ соответственно, $p<0,05$). Обращает на себя внимание наличие статистически значимых корреляционных взаимосвязей между низкой окклюзионной пробой и ИА ночью ($r=0,3$, $p<0,05$), парадоксальной пробой и ИММЛЖ ($r=0,4$, $p<0,05$). В ходе проводимой терапии характер корреляционных связей изменился: отмечена достоверная корреляционная связь между сниженной пробой и ДАДао в течение суток, ИА общим ($r=0,4$ и $r=-0,4$ соответственно, $p<0,05$), а также между сниженной пробой реактивной гиперемии и ДАД ночью, ИА днем ($r=0,4$ и $r=-0,4$ соответственно, $p<0,05$). Также выявлена статистически значимая корреляционная взаимосвязь между низкой пробой и ИА ночью, и расчетной СКФ – рСКФ ($r=-0,3$ и $r=0,3$ соответственно, $p<0,05$), парадоксальной окклюзионной пробой и ИА ночью ($r=0,32$, $p<0,05$).

Отмеченное в ходе 12-недельного приема положительное влияние комбинированного препарата периндоприл + амлодипин на СРПВ сопровождалось улучшением функционального состояния почек: снижением уровня соотношения А/Кр на 10,5%, увеличением рСКФ (СКД-EPI) на 10,1% ($p>0,05$); табл. 3. Это также имеет важное прогностическое значение для пациентов с АГ и СД 2. Отсутствие достоверно значимых изменений рСКФ, по всей видимости, связано с краткосрочностью проводимого исследования [20].

В ходе исследования отмечены достоверные корреляционные связи средней силы между рСКФ и САДао общим, и ДАДао общим ($r=-0,42$ и $r=-0,43$ соответственно, $p<0,02$), между рСКФ и ПАДао общим ($r=-0,4$, $p<0,05$), также между рСКФ и ДАДао днем, и ПАДао днем ($r=-0,35$ и $r=-0,4$ соответственно, $p<0,05$). Выявлены статистически значимые корреляционные отношения между ДАДао ночью и рСКФ ($r=-0,45$, $p<0,01$), между ПАДао ночью и рСКФ ($r=-0,4$, $p<0,05$). Показано, что повышенная артериальная ригидность тесно взаимосвязана со снижением СКФ и является предиктором прогрессирования нарушения функции почек, вплоть до терминальных стадий [15]. Поэтому достоверная взаимосвязь между ИАао ночью и А/Кр ($r=0,5$ при $p<0,01$), выявленная в ходе проводимой терапии, имеет важное клиническое значение. Даже у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек назначение периндоприла и его влияние на ремоделирование сосудистой стенки и уменьшение СРПВ приводит к снижению риска

смертности от всех причин на 81% и сердечно-сосудистой смертности – на 82% [21].

По данным оценки влияния 12-недельного приема комбинации периндоприла и амлодипина на структурно-функциональное состояние сердца, установлено достоверное снижение ИММЛЖ на 10,3% ($119,7\pm24$ г/м² vs $107,3\pm24,7$ г/м²). Это может быть связано с влиянием на регресс ГЛЖ как ИАПФ, так и блокатора кальциевых каналов [10]. Обращает на себя внимание появление достоверной корреляционной связи между общим ИА и ИММЛЖ ($r=0,3$, $p<0,05$) в ходе проводимой комбинированной терапии. По всей видимости, отмеченный положительный эффект опосредуется действием обоих препаратов, входящих в комбинацию. Так, по данным сравнительного исследования J. Gracey и соавт. (2016 г.), посвященного оценке влияния 4 основных классов антигипертензивных средств на свойства сосудистой стенки, как ИАПФ, так и блокаторы кальциевых каналов обладают сопоставимой способностью снижать ИА и СРПВ [22].

Выводы

1. У больных АГ в сочетании с СД 2 высокий ИА достоверно коррелировал с ИММЛЖ, а также соотношением А/Кр; рСКФ значимо коррелировала с гемодинамическими показателями в аорте (общими САДао и ДАДао, ПАДао общим и ночью, ДАДао в дневные и ночные часы). Отмечена достоверная корреляционная взаимосвязь между показателями жесткости сосудистой стенки магистральных сосудов (СРПВм, СРПВэ) и ИА.

2. Применение фиксированной комбинации периндоприла аргинин/амлодипина безилат в течение 12 нед у больных АГ в сочетании с СД 2 достоверно снижает систолическое и диастолическое ЦАД, ИА в дневные и ночные часы, статистически значимо уменьшает ИММЛЖ, обладает достоверным антипротеинуретическим эффектом, повышает расчетный показатель СКФ.

3. Статистически значимое уменьшение жесткости магистральных артерий, снижение частоты выявления парадоксальной окклюзионной пробы может свидетельствовать о благоприятном эндотелиотропном эффекте фиксированной комбинации периндоприла аргинин/амлодипина безилат при ее назначении в течение 12 нед больным АГ в сочетании с СД 2.

Литература/References

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития. Сахарный диабет. 2015; 18 (3): 5–23. / Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Gosudarstvennyi registr sakharnogo diabeta v Rossiiskoi Federatsii: status 2014 g. i perspektivy razvitiia. Sakharnyi diabet. 2015; 18 (3): 5–23. [in Russian]
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И.Дедова, М.В.Шестаковой, А.Ю.Майорова. Вып. 8. Сахарный диабет. 2017; 20 (15): 1–112. / Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. Pod redaktsiei I.I.Dedova, M.V.Shestakovo, A.Yu.Maierova. Vyp. 8. Sakharnyi diabet. 2017; 20 (15): 1–112. [in Russian]
- Putinsev AM. Theoretical and clinical aspects of surgical treatment of heavy and malignant arterial hypertension of various genesis. The abstract of the thesis for degree of the doctor of medical sciences. Kemerovo, 2011.
- Caroline S Fox. Cardiovascular Disease Risk Factors. Type 2 Diabetes Mellitus, and the Framingham Heart Study. Trends Cardiovasc Med 2010; 20 (3): 90–5.
- Оскола Е.В., Шубина А.Т., Закирова А.Р. и др. Эластические свойства сосудов, показатели функционального состояния почек и почечного кровотока у больных с ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью и сопутствующим сахарным диабетом типа 2. Сахарный диабет. 2014; 3: 96–106. / Oskola E.V., Shubina A.T., Zakirova A.R. i dr. Elasticheskie svoystva sudov, pokazateli funktsional'nogo sostoiianiia почек i pochechnogo krovotoka u bol'nykh s ishemicheskoi bolezni'u serdtsa, gipertonicheskoi bolezni'u i soputstvuiushchim sakharnym diabetom tipa 2. Sakharnyi diabet. 2014; 3: 96–106. [in Russian]
- Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д. Аортальное давление: современные представления о клиническом и прогностическом значении его показателей. Мед. совет. 2013; 4: 26–33. / Kotovskaia Ju.V., Kobalava Zh.D. Aortal'noe davlenie: sovremennye predstavleniia o klinicheskoi i prognosticheskoi znachenii ego pokazatelei. Med. sovet. 2013; 4: 26–33. [in Russian]
- Дзяк Г.В., Колесник Т.В., Колесник Э.Л. Центральное аортальное давление на фоне длительной комбинированной антигипертензивной терапии. Украинский мед. журн. 2012; 4 (90): 89–93. / Dzyak G.V., Kolesnik T.V., Kolesnik E.L. Tsentral'noe aortal'noe davlenie na fone dlitel'noi kombinirovannoi antyhipertenzivnoi terapii. Ukrainskii med. zhurn. 2012; 4 (90): 89–93. [in Russian]
- Недогода С.В., Ледяева А.А., Цома В.В. и др. Центральное давление в аорте как мишень для антигипертензивной терапии. Фарматека. 2011; 20: 30–7. / Nedogoda S.V., Ledyeva A.A., Tsoma V.V. i dr. Tsentral'noe davlenie v aorte kak mishen' dlia antyhipertenzivnoi terapii. Farmateka. 2011; 20: 30–7. [in Russian]
- Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. Hypertension 2001; 37 (5): 1236–41.
- Рекомендации по лечению артериальной гипертонии Европейского общества по гипертонии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) 2013 г. Рос. кардиол. журн. 2014; 1 (105): 7–94. / Rekomendatsii po lecheniiu arterial'noi gipertonii Evropeiskogo obshchestva po gipertonii (ESH) i Evropeiskogo obshchestva kardiologov (ESC) 2013 g. Ros. kardiolog. zhurn. 2014; 1 (105): 7–94. [in Russian]
- Devereux RB. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Circulation 1977; 55 (4): 613–8.
- Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (4-й пересмотр). Сердечная недостаточность. 2013; 7 (81): 379–472. / Natsional'nye rekomendatsii OSSN, RKO i RNMOT po diagnostike i lecheniiu KhSN (4-i peresmotr). Serdechnaia nedostatochnost'. 2013; 7 (81): 379–472. [in Russian]
- Илюхин О.В., Илюхина М.В., Калганова Е.Л. и др. Скорость распространения пульсовой волны в оценке эндотелиальной дисфункции у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. Сердечная недостаточность. 2015; 1: 16–8. / Ilyukhin O.V., Ilyukhina M.V., Kalganova E.L. i dr. Skorost' rasprostraneniia pul'sovoi volny v otsenke endotelial'noi disfunktsii u bol'nykh s khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'iu ishemicheskoi etiologii. Serdechnaia nedostatochnost'. 2015; 1: 16–8. [in Russian]
- Ермолаева А.С., Дралова О.В., Максимов М.Л. Безопасная гипотензивная терапия: снижение АД или контроль? РМЖ. 2014; 4: 293–7. / Ermolaeva A.S., Dralova O.V., Maksimov M.L. Bezopasnaia gipotenziivnaia terapiia: snizhenie AD ili kontrol'? RMZh. 2014; 4: 293–7. [in Russian]
- Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016; 15 (2): 4–19. / Vasyuk Yu.A., Ivanova S.V., Shkol'nik E.L. i dr. Soglasovannoe mnenie rossiiskikh ekspertov po otsenke arterial'noi zhestkosti v klinicheskoi praktike. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2016; 15 (2): 4–19. [in Russian]
- Целуйко В.И., Брегвадзе Т.Р., Мищук Н.Е. Факторы, ассоциированные с показателями центрального аортального давления у больных с артериальной гипертензией. Украинский кардиологический журн. 2012; 5: 60–8. / Tseluiko V.I., Bregvadze T.R., Mishchuk N.E. Faktory, assotsiirovannye s pokazateliami tsentral'nogo aortal'nogo davleniia u bol'nykh s arterial'noi gipertenziiei. Ukrainskii kardiologicheskii zhurn. 2012; 5: 60–8. [in Russian]
- Heeneman S, Sluimer JC, Mat JAP, Daemen MJ. Angiotensin-converting enzyme and vascular remodeling. Circ Res 2007; 101: 441–54.
- Buus NH, Bottcher M, Jorgensen CG et al. Myocardial perfusion during long-term angiotensin-converting enzyme inhibition or blockade in patients with essential hypertension. Hypertension 2004; 44 (4): 465–70.
- Kool MJ, Lustermaers FA, Breed JG, et al. The influence of perindopril and the diuretic combination amiloride hydrochlorothiazide on the vessel wall properties of large arteries in hypertensive patients. J Hypertens 1995; 13 (8): 839–48.
- Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Национальные рекомендации. Рос. кардиол. журн. 2014; 8 (112): 7–37. / Serdechno-sosudisty risk i khronicheskai bolezni' pochek: strategii kardio-nefroproteksii. Natsional'nye rekomendatsii. Ros. kardiolog. zhurn. 2014; 8 (112): 7–37. [in Russian]
- Guérin AP, Blacher J, Pannier B et al. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. Circulation 2001; 103: 987–92.
- Mc Gaughey TJ, Fletcher EA, Sachin A. Shah Impact of Antihypertensive Agents on Central Systolic Blood Pressure and Augmentation Index: A Meta-Analysis. Am J Hypertens 2016; 29 (4): 448–57.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Стаценко Михаил Евгеньевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней педиатрического и стоматологического фак-тов ФГБОУ ВО ВолгГМУ. E-mail: mestatsenko@rambler.ru

Туркина Светлана Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней педиатрического и стоматологического фак-тов ФГБОУ ВО ВолгГМУ

Титаренко Марина Николаевна – ассистент каф. внутренних болезней педиатрического и стоматологического фак-тов ФГБОУ ВО ВолгГМУ