

Сравнительный анализ эффективности фиксированных комбинаций амлодипин/лизиноприл и бисопролол/гидрохлоротиазид у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с ожирением и избыточной массой тела

Ольга Дмитриевна Остроумова^{1,2*}, Алексей Иванович Кочетков¹,
Мария Вадимовна Лопухина³

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова
Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

³ Городская клиническая больница им. Е.О. Мухина
Россия, 111399, Москва, Федеративный проспект, 17

Цель. Изучить особенности суточного профиля артериального давления (АД) и поражения сердца у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) в зависимости от наличия ожирения и изучить антигипертензивные и органопротективные свойства фиксированных комбинаций амлодипин/лизиноприл и бисопролол/гидрохлоротиазид у больных ГБ, имеющих ожирение или избыточную массу тела.

Материал и методы. Обследовано 60 пациентов с нелеченой ГБ II стадии 1-2 степени (51,7% мужчин; возраст 53,6±0,8 лет). Всем пациентам проводили суточное мониторирование АД и трансторакальную эхокардиографию с расчетом показателей жесткости миокарда. Больные ГБ с ожирением и избыточной массой тела были рандомизированы на группы приема фиксированных комбинаций амлодипин/лизиноприл (n=25) или бисопролол/гидрохлоротиазид (n=30). Дозу препаратов титровали до достижения целевого АД. Период наблюдения составил 12 нед.

Результаты. У пациентов с ГБ и ожирением (n=28) по сравнению с больными ГБ без ожирения (n=32) были больше вариабельность систолического АД (САД) в ночное время (p<0,05) и величина утреннего подъема САД (p<0,01), конечно-систолический объем (p<0,05), ударный объем (p<0,01), передне-задний размер правого желудочка (p<0,001), объем правого предсердия (p<0,01), толщина межжелудочковой перегородки (p<0,01) и задней стенки (p<0,001) ЛЖ, значимо меньше глобальный продольный систолический 2D-стрейн ЛЖ (p<0,001), коэффициент диастолической эластичности ЛЖ и конечно-систолическая эластичность ЛЖ (p<0,05 для обоих).

В конце периода наблюдения в группе амлодипин/лизиноприл по сравнению с группой бисопролол/гидрохлоротиазид отмечено большее снижение среднесуточного пульсового АД (-10,8 против -5,4 мм рт.ст., соответственно; p<0,05) и вариабельности САД в дневное время (-2,8±0,8 против -0,9±0,3 мм рт.ст., соответственно; p<0,05). Только в группе амлодипин/лизиноприл отмечено значимое снижение вариабельности САД (с 12,2±0,8 до 10,9±0,5 мм рт.ст.; p<0,05) и диастолического АД (с 9,3±0,5 до 8,4±0,4 мм рт.ст.; p<0,001) в ночные часы. В группе амлодипин/лизиноприл по сравнению с группой бисопролол/гидрохлоротиазид в большей степени возросли одномерный стрейн левого предсердия (p<0,01), 2D-стрейн ЛЖ и в большей степени снизились конечно-диастолическая жесткость ЛЖ (-21,39±2,45 против -3,54±1,57 мм рт.ст./мл, соответственно; p<0,001), конечно-систолическая эластичность ЛЖ (-16,15±2,14 против -12,85±1,37 мм рт.ст./мл, соответственно; p<0,05) и индекс массы миокарда ЛЖ (-13,2±0,9 против -8,4±0,7 г/м², соответственно; p<0,01), толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ.

Заключение. У нелеченых пациентов с ГБ II стадии 1-2 степени с ожирением в сравнении с больными без ожирения выше вариабельность АД в ночное время и величина утреннего подъема САД, больше размеры камер сердца и толщина стенок миокарда ЛЖ, выше ригидность миокарда ЛЖ.

У больных ГБ с ожирением или избыточной массой тела фиксированная комбинация амлодипин/лизиноприл по сравнению с комбинацией бисопролол/гидрохлоротиазид привела к более значимому снижению пульсового АД, вариабельности систолического и диастолического АД в ночное время, способствовала более выраженному улучшению упруго-эластических свойств миокарда левого предсердия и ЛЖ и уменьшению выраженности гипертрофии миокарда ЛЖ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, суточное мониторирование артериального давления, жесткость миокарда, speckle tracking, фиксированные комбинации, амлодипин, лизиноприл.

Для цитирования: Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Лопухина М.В. Сравнительный анализ эффективности фиксированных комбинаций амлодипин/лизиноприл и бисопролол/гидрохлоротиазид у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с ожирением и избыточной массой тела. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(4):443-453. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-4-443-453>

Comparative Analysis of the Efficacy of Fixed-Dose Combinations of Amlodipine/Lisinopril and Bisoprolol/Hydrochlorothiazide in Patients with Essential Arterial Hypertension Combined with Obesity and Overweight

Olga D. Ostroumova^{1,2*}, Alexey I. Kochetkov¹, Maria V. Lopukhina³

¹ A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Delegatskaya ul. 20-1, Moscow, 127473 Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

³ E.O. Mukhin Municipal Clinical Hospital, Federativnyi prospekt 17, Moscow, 111399 Russia

Aim. To study the characteristics of the daily profile of blood pressure (BP) and heart damage in patients with essential hypertension (HT), depending on the presence of obesity as well as the antihypertensive and organoprotective effects of fixed-dose combinations of amlodipine/lisinopril and bisoprolol/hydrochlorothiazide in hypertensive patients with obesity or overweight.

Material and methods. 60 patients with untreated HT, stage II, degree 1-2 (51.7% of men, aged 53.6±0.8 years) were examined. 24-hour BP mon-

itoring and transthoracic echocardiography with calculation of myocardial stiffness parameters were performed in all patients. Hypertensive patients with obesity and overweight were randomized into groups treated with fixed-dose combinations amlodipine/lisinopril (n=25) or bisoprolol/hydrochlorothiazide (n=30). Doses of drugs were titrated until the target BP was achieved. The follow-up was 12 weeks.

Results. Patients with HT and obesity (n=28) compared with hypertensive patients without obesity (n=32) had greater systolic BP (SBP) variability at night ($p<0.05$) and a morning surge in SBP ($p<0.01$), end systolic volume ($p<0.05$), systolic volume ($p<0.01$), right ventricle anterior-posterior dimension ($p<0.001$), right atrium volume ($p<0.01$), the thickness of the interventricular septum ($p<0.01$) and the posterior wall ($p<0.001$) of the left ventricle (LV), significantly lower LV global longitudinal systolic 2D-strain ($p<0.001$), coefficient of diastolic and end-systolic LV elastance ($p<0.05$ for both).

At the end of the follow-up period patients in the amlodipine/lisinopril group compared to patients in the bisoprolol/hydrochlorothiazide group had a greater decrease in the mean daily pulse BP (-10.8 vs -5.4 mm Hg, respectively; $p<0.05$) and variability of SBP in daytime (-2.8 ± 0.8 vs -0.9 ± 0.3 mm Hg, respectively; $p<0.05$). Only patients in the amlodipine/lisinopril group had a significant decrease in the variability of SBP (from 12.2 ± 0.8 to 10.9 ± 0.5 mm Hg; $p<0.05$) and diastolic BP (from 9.3 ± 0.5 to 8.4 ± 0.4 mm Hg; $p<0.001$) at night. Patients in the amlodipine/lisinopril group compared to patients in the bisoprolol/hydrochlorothiazide group had a greater increase in the left atrium strain ($p<0.01$), 2D-strain of LV and a greater decrease in the LV end diastolic stiffness (-21.39 ± 2.45 vs -3.54 ± 1.57 mm Hg/ml, respectively; $p<0.001$), the LV end systolic elastance (-16.15 ± 2.14 vs -12.85 ± 1.37 mm Hg/ml, respectively; $p<0.05$), and LV myocardial mass index (-13.2 ± 0.9 vs -8.4 ± 0.7 g/m², respectively; $p<0.01$), the thickness of the interventricular septum and the posterior wall of the LV.

Conclusion. Untreated hypertensive obese patients in comparison with hypertensive patients without obesity have higher BP level variability during the night and early morning SBP surge, greater sizes of the heart chambers and LV myocardial wall thickness, higher LV myocardium stiffness.

In obese or overweight patients with HT, a fixed-dose combination of amlodipine/lisinopril, compared with the fixed-dose combination of bisoprolol/hydrochlorothiazide, resulted in a more significant decrease in pulse BP and variability of systolic and diastolic BP at night, contributed to a more pronounced improvement in the elastic properties of the left atrium and LV myocardium and decrease in LV hypertrophy.

Keywords: arterial hypertension, obesity, ambulatory blood pressure monitoring, myocardial stiffness, speckle tracking, fixed-dose combinations, amlodipine, lisinopril.

For citation: Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Lopukhina M.V. Comparative Analysis of the Efficacy of Fixed-Dose Combinations of Amlodipine/Lisinopril and Bisoprolol/Hydrochlorothiazide in Patients with Essential Arterial Hypertension Combined with Obesity and Overweight. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(4):443-453. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-4-443-453

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): ostroumova.olga@mail.ru

Received / Поступила: 07.08.2017

Accepted / Принята в печать: 10.08.2017

В последние годы существенно возросла распространенность ожирения [1] и, как следствие, ассоциированных с ним сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Согласно эпидемиологическим данным общее число людей с ожирением и избыточным весом в мире уже превысило 1 млрд человек, и продолжает расти. Ожирение и избыточный вес обуславливают повышение смертности, составляют значимую долю в расходах на медицинское обслуживание и представляют собой одну из главных медико-социальных проблем современного здравоохранения [2].

Ожирение и избыточный вес являются одними из важнейших факторов риска артериальной гипертензии (АГ), самостоятельно потенцируют развитие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), которая, в свою очередь, служит сильным предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [3]. Избыточное количество жировой ткани через различные патофизиологические механизмы способствует соединительно-тканной перестройке миокарда [4]. Сопутствующая инсулинорезистентность предрасполагает к избыточному синтезу ангиотензиногена в печени и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [4]. Ожирение обуславливает и повышение объема циркулирующей крови и объемную перегрузку сердца.

Согласно Российским [5] и Европейским рекомендациям по диагностике и лечению АГ [3] пациентам с высоким и очень высоким риском уже на старте лечения показано назначение комбинированной антигипертензивной терапии, в частности, фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов (АГП). Однако по-прежнему актуальна проблема дифференцированного выбора фиксированных комбинаций АГП в разных клинических ситуациях. В этой связи необходимы сравнительные исследования по изучению антигипертензивных и органопротективных свойств фиксированных комбинаций АГП. Исходя из вышеизложенного, целями настоящей работы явились:

пертензивной терапии, в частности, фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов (АГП). Однако по-прежнему актуальна проблема дифференцированного выбора фиксированных комбинаций АГП в разных клинических ситуациях. В этой связи необходимы сравнительные исследования по изучению антигипертензивных и органопротективных свойств фиксированных комбинаций АГП. Исходя из вышеизложенного, целями настоящей работы явились:

1 – изучение особенностей суточного профиля артериального давления (АД) и поражения сердца как органа-мишени при АГ у нелеченных пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) II стадии 1-2 степени без сопутствующих ССЗ в зависимости от наличия или отсутствия у них ожирения; 2 – изучение антигипертензивных и органопротективных свойств двух фиксированных комбинаций амлодипин/лизиноприл и бисопролол/гидрохлоротиазид у пациентов с ГБ, имеющих ожирение или избыточную массу тела.

Материал и методы

На базе ГКБ им. Е.О. Мухина было обследовано 60 пациентов с ГБ II стадии 1-2 степени в возрасте 45-65 лет, не получавших ранее регулярную антигипертензивную терапию. Критерии включения в исследование: ГБ II стадии, мужчины и женщины в возрасте от 45 до 65 лет; офисное систолическое АД (САД) 140-179 мм рт. ст. и/или диастолическое АД (ДАД) 90-109 мм рт. ст.; отсутствие медикаментозной антигипертензивной

терапии или нерегулярный прием антигипертензивных препаратов минимум за 12 нед до включения в исследование; подписание добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: вторичные АГ, ожирение III степени; возраст до 45 лет или старше 65 лет; беременность, лактация; уровень АД $\geq 180/110$ мм рт.ст.; клинически значимые заболевания сердца (в т.ч. перенесенный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, атриовентрикулярная блокада 2-3 степени без искусственного водителя ритма, синоатриальная блокада, синдром слабости синусового узла, гипертрофическая кардиомиопатия, аортальный и митральный стеноз, хроническая сердечная недостаточность), печени, почек (со скоростью клубочковой фильтрации $\text{CKD-EPI} < 30$ мл/мин/1,73 м²), органов дыхания (в т.ч. бронхообструктивные); подагра; психические заболевания; тяжелые формы нарушения периферического кровообращения; метаболический ацидоз; рефрактерная гипокалиемия; клинически значимые эндокринные заболевания (в т.ч. сахарный диабет), иммунологические, неврологические заболевания (в т.ч. инсульт и транзиторная ишемическая атака в анамнезе); хирургические вмешательства в течение предыдущих 3 мес (за исключением стоматологических или косметических операций); повышенная чувствительность к компонентам исследуемых препаратов; применение лекарственных средств, которые могут повлиять на результаты исследования в течение от 12 нед до включения в исследование. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

При первом визите всем пациентам проводили клинический осмотр, суточное мониторирование АД (СМАД) (монитор «Союз»-«ДМС», МДП-НС-02с, Россия) согласно рекомендациям [6]; трансторакальную эхокардиографию (аппарат Vivid 7 Dimension, GE) с оценкой глобальной продольной систолической деформации левого желудочка (ЛЖ) по методике отслеживания движения пятен серой шкалы (Speckle Tracking). Количественная оценка структуры, функций камер сердца и деформации миокарда выполнялась согласно рекомендациям [7,8]. Для количественной характеристики упруго-эластических свойств миокарда левого предсердия (ЛП) рассчитывали его индекс жесткости (ИЖ ЛП), индекс растяжимости (ИР ЛП) и одномерный стрейн ЛП (ОС ЛП). В качестве показателей ригидности миокарда ЛЖ использовали коэффициент диастолической эластичности ЛЖ (КДЭ ЛЖ), конечно-систолическую эластичность ЛЖ (КСЭ ЛЖ), конечно-диастолическую жесткость ЛЖ (КДЖ ЛЖ) и глобальный продольный пиковый систолический 2D-стрейн ЛЖ (ГПС ЛЖ). Исходная характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 1.

Table 1. Baseline characteristics of hypertensive patients included in the study (n=60)

Таблица 1. Исходная характеристика обследованных пациентов с ГБ (n=60)

Параметр	Значение
Мужчины, n (%)	31 (51,7)
Возраст, лет	53,6 $\pm$ 0,8
Средняя длительность АГ, лет	7,8 $\pm$ 1,6
Курение в настоящее время, n (%)	22 (36,7)
ИМТ, кг/м ²	31,0 $\pm$ 0,5
Нормальный вес (ИМТ 18,5-24,9 кг/м ²), n (%)	5 (8,3)
Избыточный вес (ИМТ 25-29,9 кг/м ²), n (%)	23 (38,3)
Ожирение 1 ст. (ИМТ 30-34,9 кг/м ²), n (%)	23 (38,3)
Ожирение 2 ст. (ИМТ 35-39,9 кг/м ²), n (%)	9 (15,0)
Окружность талии у мужчин, см	109,4 $\pm$ 1,5
Окружность талии у женщин, см	101,9 $\pm$ 2,5
Мужчины с окружностью талии ≥ 102 см, n (%)	19 (61,3)
Женщины с окружностью талии ≥ 88 см, n (%)	25 (86,2)
Степень АГ 1 / 2, n (%)	33 (55,0) / 27 (45,0)
Офисное САД, мм рт.ст.	153,2 $\pm$ 1,8
Офисное ДАД, мм рт.ст.	96,3 $\pm$ 0,8
ЧСС, уд. в мин	72,7 $\pm$ 1,1

Данные представлены в виде М $\pm$ м, если не указано иное
 АГ - артериальная гипертензия, ИМТ - индекс массы тела, САД - систолическое артериальное давление, ДАД - диастолическое артериальное давление, ЧСС - частота сердечных сокращений

Table 2. Baseline characteristics of patients studied groups

Таблица 2. Исходная характеристика пациентов исследуемых групп

Параметр	1-й группа (n=25)	2-й группа (n=30)
Мужчины, n (%)	16 (64,0)	15 (50,0)
Возраст, лет	52,7 $\pm$ 1,3	54,6 $\pm$ 1,0
Длительность АГ, лет	6,6 $\pm$ 1,7	9,8 $\pm$ 2,3
Курение в настоящее время, n (%)	9 (36,0)	10 (33,3)
ИМТ, кг/м ²	31,0 $\pm$ 0,7	32,2 $\pm$ 0,7
Избыточный вес (ИМТ 25-29,9 кг/м ²), n (%)	11 (44,0)	12 (40,0)
Ожирение 1 ст. (ИМТ 30-34,9 кг/м ²), n (%)	12 (48,0)	11 (36,7)
Ожирение 2 ст. (ИМТ 35-39,9 кг/м ²), n (%)	2 (8,0)	7 (23,3)
Окружность талии у мужчин, см	111,9 $\pm$ 1,9	106,7 $\pm$ 2,1
Окружность талии у женщин, см	99,9 $\pm$ 2,8	108,1 $\pm$ 3,3
Степень АГ 1/2, n (%)	12 (48,0) / 13 (52,0)	17 (56,7) / 13 (43,3)

Данные представлены в виде М $\pm$ м, если не указано иное
 АГ - артериальная гипертензия, ИМТ - индекс массы тела

На втором этапе исследования больные с ожирением и избыточной массой тела были рандомизированы на две группы. Пациенты первой группы (n=25) получали фиксированную комбинацию амлодипин/лизиноприл (препарат Экватор®, Гедеон Рихтер, Венгрия) в стартовой дозе 5/10 мг, пациенты второй группы

Table 3. Results of echocardiography in the studied patients

Таблица 3. Результаты эхокардиографии у обследованных лиц

Параметр	Пациенты с ГБ без ожирения (n=28)	Пациенты с ГБ с ожирением (n=32)
Конечно-диастолический размер ЛЖ, см	5,0±0,10	5,2±0,07*
Конечно-диастолический объем ЛЖ, мл	111,5±5,64	133,9±5,41**
Конечно-систолический объем ЛЖ, мл	36,1±2,52	42,1±1,87*
Ударный объем, мл	75,4±3,48	91,8±4,06**
Передне-задний размер правого желудочка, см	2,8±0,05	3,0±0,02***
Объем правого предсердия, мл	45,3±2,76	54,1±1,64**
Толщина МЖП, см	1,29±0,03	1,42±0,03**
Толщина задней стенки ЛЖ, см	1,08±0,01	1,18±0,02***
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	121,4±3,21	132,2±4,36
Продольный систолический 2D-стрейн ЛЖ по технологии Speckle Tracking, %	-18,8±0,3	-15,6±0,6***
Коэффициент диастолической эластичности ЛЖ, $\times 10^{-2}$	11,63±1,25	8,22±0,65*
Конечно-систолическая эластичность ЛЖ, мм рт.ст./мл	4,27±0,26	3,55±0,15*

Данные представлены в виде М±m
 *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 по сравнению с аналогичным значением в группе пациентов с ГБ без ожирения
 ГБ – гипертоническая болезнь, ЛЖ – левый желудочек, МЖП – межжелудочковая перегородка

Table 4. Changes in office blood pressure and heart rate in the study groups

Таблица 4. Изменение офисного АД и ЧСС в исследуемых группах

Параметр	1 группа (n=25)		2 группа (n=30)	
	Исходно	Через 12 нед	Исходно	Через 12 нед
САД, мм рт.ст.	155,0±3,0	129,8±1,3***	150,6±2,7	134,0±0,5***
ДАД, мм рт.ст.	97,2±1,3	82,8±0,6***	95,8±1,1	84,6±0,4**
ПД, мм рт.ст.	57,8±2,3	47,0±1,0***	54,8±2,1	49,4±0,4*
ЧСС, уд. в мин	73,6±1,8	73,6±1,7	74,5±1,7	66,2±0,8***

Данные представлены в виде М±m
 *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 по сравнению с исходным значением в той же группе

(n=30) – фиксированную комбинацию бисопролол/гидрохлоротиазид (препарат Лодоз, Мерк Сантэ с.а.с., Франция) в стартовой дозе 2,5/6,25 мг. Между группами отсутствовали значимые различия по полу, возрасту, статусу курения, индексу массы тела (ИМТ) (табл. 2). Дозу препаратов титровали через каждые 14 дней до достижения целевого АД<140/90 мм рт.ст. [3, 5] и последующим продолжением терапии в подобранном сочетании доз в течение 12 нед, после чего повторяли СМАД и трансторакальную эхокардиографию с расчетом показателей жесткости миокарда ЛП и ЛЖ.

Статистическая обработка данных выполнялась в программном пакете SPSS Statistics 20. Нормальность распределения полученных параметров оценивалась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Достоверность различий определялась на основании однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и с помощью таблиц сопряженности (критерий χ^2) для категориальных переменных. Для не нормально распределенных показателей применялся непараметрический критерий U Манна-Уитни и критерий знаковых рангов Вилкоксона. Показатели приведены в виде средних величин (М) с соответствующими им стандартными

ошибками среднего (m). Статистически значимыми считались результаты при p<0,05.

Результаты

Первый этап исследования. Все обследованные пациенты с ГБ в соответствии со значением ИМТ были разделены на группу больных с ожирением (n=28) и без такового (n=32). Значимых различий по среднесуточным, среднедневным, средненочным показателям САД, ДАД и пульсового артериального давления (ПД) между подгруппами не выявлено. В обеих группах преобладал тип суточного профиля АД non-dipper: у 68,8% пациентов с ГБ с ожирением и у 53,6% пациентов с ГБ без ожирения. В группе пациентов с ГБ с ожирением dipper-тип суточного профиля АД имел место у 12,5% больных, over-dipper и night-peaker тип – у 9,4% человек каждый. В группе пациентов с ГБ без ожирения dipper-тип отмечен у 32,1% обследованных, over-dipper – у 10,7%, night-peaker – у 3,6% лиц. В группе пациентов с ГБ с ожирением вариабельность САД в ночное время была значимо выше, чем в подгруппе без ожирения (13,1±0,6 и 11,0±0,6 мм рт.ст., соответственно; p<0,05). Значимых различий в пока-

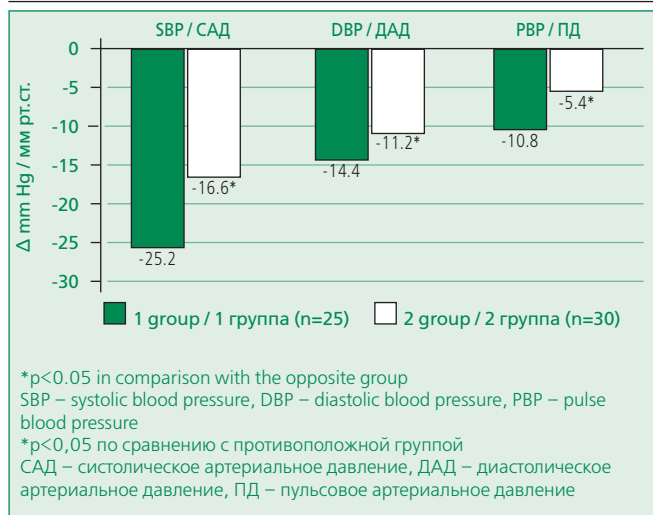


Figure 1. Change in office BP after 12 weeks in the study groups

Рисунок 1. Динамика показателей офисного АД через 12 нед в исследуемых группах

зателях вариабельности САД в дневное и ДАД в дневное и ночное время между группами отмечено не было. По сравнению с пациентами с ГБ без ожирения в группе пациентов с ГБ с ожирением была значимо выше величина утреннего подъема САД ($42,8 \pm 1,8$ и $55,5 \pm 2,9$ мм рт.ст., соответственно; $p < 0,01$). Значимых различий в величине утреннего подъема ДАД и скорости утреннего подъема САД и ДАД между подгруппами не выявлено.

Эхокардиографические параметры и показатели жесткости миокарда ЛЖ у пациентов с ГБ с ожирением и без ожирения представлены в табл. 3. В группе пациентов с ГБ и ожирением были значимо больше размеры камер сердца и толщина стенок миокарда ЛЖ, а также меньше ГПС ЛЖ (по абсолютной величине), КДЭ, КСЭ (табл. 3).

Количество пациентов с ГПС ЛЖ ниже (по абсолютной величине) нормативного значения – 19,7%, было значимо ($p < 0,05$) больше в подгруппе пациентов с ГБ с ожирением, по сравнению с пациентами с ГБ без ожирения (96,9% и 75,0% больных в каждой подгруппе, соответственно). Значимых различий в показателях ОС ЛП, ИЖ и ИР ЛП, а также КДЖ ЛЖ между подгруппами выявлено не было.

Второй этап исследования. Все 55 пациентов (100%) достигли целевых показателей офисного АД ($< 140/90$ мм рт.ст.) в конце периода наблюдения. В 1-й группе 8 (32,0%) пациентов достигли целевого АД на дозе амлодипина/лизиноприла 5/10 мг, 8 (32,0%) – на дозе 5/20 мг и 9 (36,0%) – на дозе 10/20 мг. Во 2-й группе 13 (43,3%) пациентов достигли целевого АД на дозе бисопролола/гидрохлоротиазида 2,5/6,25 мг, 11 (36,7%) – на дозе 5/6,25 мг, 6 (20,0%) – на дозе 10/6,25 мг. Динамика показателей офисного АД и ЧСС на фоне терапии представлена в табл. 4 и на рис. 1.

Динамика среднесуточного и средненочного САД, ДАД и ПД на фоне терапии представлены в табл. 5 и на рис. 2. В обеих группах произошло значимое снижение среднесуточного САД, ДАД, ПД, а также средненочного САД и ДАД (табл. 5). Кроме того, в 1-й группе, в отличие от 2-й группы, выявлено значимое снижение цифр средненочного ПД. В 1-й группе отмечено значимое большее снижение среднесуточного и средненочного ПД по сравнению со 2-й группой (рис. 2). За время исследования в 1-й группе целевых значений средненочного САД достигло значимо большее число пациентов, чем во 2-й группе (84% и 43,3%, соответственно; $p < 0,01$).

За время исследования в обеих группах значимо снизилась вариабельность САД в дневное время, однако в 1-й группе – в большей степени (табл. 6). Значимое

Table 5. Change in the parameters of daily monitoring of blood pressure in the study groups

Таблица 5. Динамика параметров суточного мониторингирования АД в исследуемых группах

Параметр	1 группа (n=25)		2 группа (n=30)	
	Исходно	Через 12 нед	Исходно	Через 12 нед
Среднесуточное САД, мм рт.ст.	148,5±2,4	127,3±0,9***	150,6±2,6	131,9±1,4***
Среднесуточное ДАД, мм рт.ст.	92,7±1,4	77,5±0,7***	92,9±1,5	77,3±0,9***
Среднесуточное ПД, мм рт.ст.	56,4±2,0	49,8±1,1***	56,9±1,6	54,7±1,0**
Среднедневное САД, мм рт.ст.	153,7±2,6	134,4±0,8***	155,0±2,5	137,9±1,3***
Среднедневное ДАД, мм рт.ст.	96,7±1,5	84,5±0,6***	96,5±1,5	85,3±0,6***
Среднедневное ПД, мм рт.ст.	57,0±1,8	49,9±0,8***	58,6±1,6	52,6±1,0***
Средненочное САД, мм рт.ст.	138,6±2,8	119,1±1,3***	143,9±3,0	125,7±1,6***
Средненочное ДАД, мм рт.ст.	84,6±2,0	69,7±1,1***	86,5±1,9	69,1±1,3***
Средненочное ПД, мм рт.ст.	53,6±1,9	49,5±1,5***	57,5±2,0	56,5±1,0

Данные представлены в виде $M \pm m$
p<0,01, *p<0,001 по сравнению с исходным значением в той же группе
САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ПД – пульсовое артериальное давление

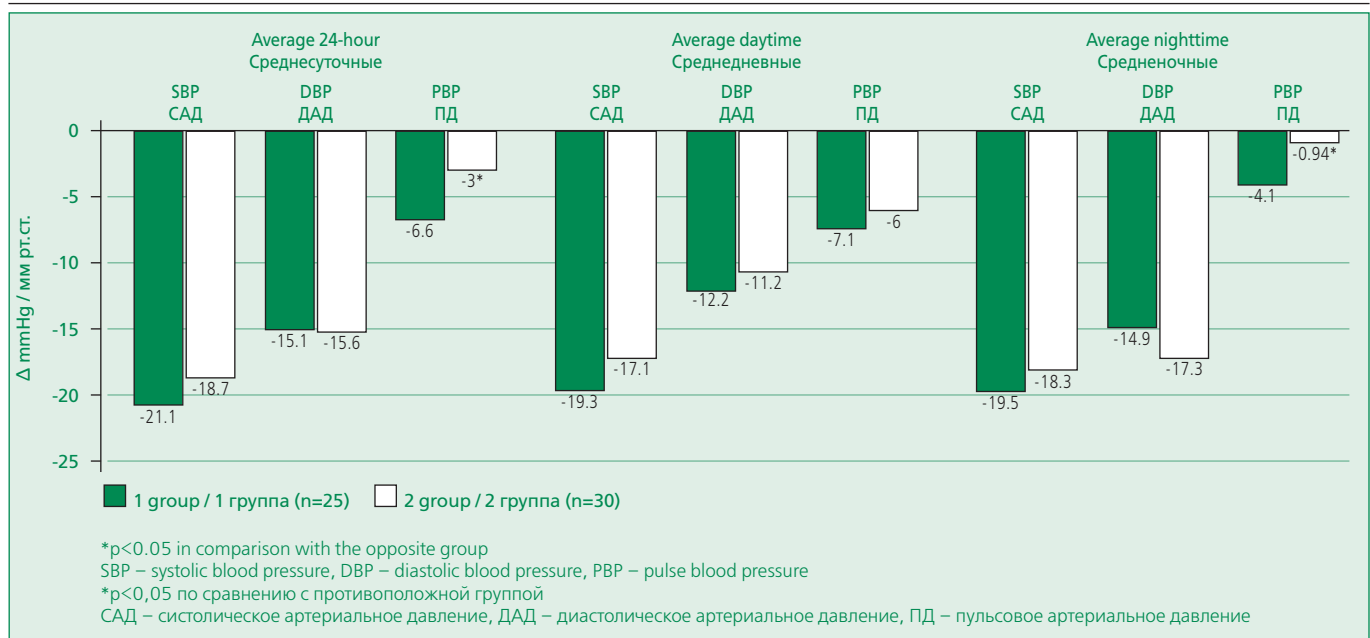


Figure 2. Change in the parameters of daily monitoring of blood pressure in the study groups
Рисунок 2. Динамика параметров суточного мониторирования АД в исследуемых группах

снижение variability САД и ДАД в ночные часы отмечено только в 1-й группе

В обеих группах отмечено значимое снижение величины и скорости утреннего подъема САД и ДАД. В конце периода наблюдения величина утреннего подъема САД в 1-й группе снизилась на $-8,7 \pm 2,1$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), во 2-й группе – на $-6,8 \pm 1,9$ мм рт.ст. ($p < 0,001$). Значимых различий между группами в изменении параметров утренней динамики АД на фоне терапии изучаемыми ФК не отмечено.

За время исследования в обеих группах значимо снижались толщина стенок и ИММЛЖ, возросли ИР ЛП и ОС ЛП, причем последний показатель в 1-й группе – в большей степени (табл. 7). Только в 1-й группе отмечено значимое снижение ИЖ ЛП. В обеих группах значимо улучшились параметры жесткости миокарда ЛЖ, причем, в 1-й группе – в большей степени.

Отмечена хорошая переносимость лечения в обеих группах. Эпизодический кашель в 1-й группе наблюдался в 4% случаев. Также в обеих группах эпизо-

дически фиксировались слабость, головокружение, головная боль, однако данные побочные эффекты были редкими и не требовали коррекции терапии. Отеков лодыжек и стоп, брадикардии и других побочных эффектов не зарегистрировано.

Обсуждение

При сравнительном анализе подгрупп пациентов с ГБ с ожирением и без такового нами выявлен ряд значимых различий, в том числе, большая variability САД в ночное время у больных с ожирением. Важно подчеркнуть прогностическую значимость данного показателя: у пациентов с АГ повышенная variability АД является новым фактором риска коронарных и цереброваскулярных осложнений, в том числе – фатальных [9]. Патогенетическая связь между ожирением и увеличением variability АД до конца не ясна, предполагается, что здесь играет роль дисфункция вегетативной нервной системы, особенно в ночное время [10].

Table 6. Changes in the variability of SBP and DBP in the study groups
Таблица 6. Динамика variability САД и ДАД в исследуемых группах

Параметр	1 группа (n=25)			2 группа (n=30)		
	Исходно	Через 12 нед	Δ	Исходно	Через 12 нед	Δ
Вариability САД (день), мм рт.ст.	15,5±1,0	12,7±0,6**	-2,8±0,8	15,2±0,6	14,5±0,5**	-0,9±0,3†
Вариability САД (ночь), мм рт.ст.	12,2±0,8	10,9±0,5*	-1,3±0,5	12,5±0,4	12,3±0,4	-0,1±0,3†
Вариability ДАД (день), мм рт.ст.	11,0±0,7	10,4±0,5	-0,6±0,4	11,9±0,5	11,9±0,6	0,1±0,4
Вариability ДАД (ночь), мм рт.ст.	9,3±0,5	8,4±0,4***	-0,9±0,4	10,1±0,4	10,3±0,4	0,1±0,3†††

Данные представлены в виде M±m
*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 по сравнению с исходным значением в той же группе, †p<0,05, †††p<0,001 по сравнению с аналогичным значением в противоположной группе
САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление

Table 7. Change in echocardiographic parameters in the study groups

Таблица 7. Динамика эхокардиографических параметров в исследуемых группах

Параметр	1 группа (n=25)			2 группа (n=30)		
	Исходно	Через 12 нед	Δ%	Исходно	Через 12 нед	Δ%
ТМЖП, см	1,37±0,04	1,22±0,03***	-10,2±0,7	1,37±0,03	1,27±0,03***	-8,4±0,7††
ТЗС ЛЖ, см	1,15±0,02	1,04±0,01***	-9,3±1,1	1,14±0,02	1,10±0,01**	-9,1±0,9††
иММЛЖ, г/м ²	132,7±5,1	114,5±3,6***	-13,2±0,9	127,0±3,7	117,7±3,6***	-8,4±0,7††
Одномерный стрейн ЛП, %	44,9±2,9	58,0±2,9***	36,0±7,2	47,9±1,7	52,5±1,8***	10,1±1,8††
ИЖ ЛП	0,21±0,02	0,15±0,01***	-26,96±5,26	0,18±0,01	0,18±0,01	0,06±2,27†††
ИР ЛП	1,47±0,09	1,66±0,08*	17,5±4,2	1,24±0,09	1,37±0,09*	67,0±49,3
ГПС ЛЖ, %	-16,8±0,7	-18,1±0,4*	10,7±3,9	-17,1±0,5	-17,4±0,5*	2,7±0,9†
КДЭ ЛЖ, x10 ⁻²	9,25±1,13	10,45±1,20	26,67±11,08	10,37±0,99	8,81±0,92**	-13,66±4,13††
КСЭ ЛЖ, мм рт.ст./мл	3,74±0,26	3,13±0,23***	-16,15±2,14	3,76±0,18	3,37±0,17***	-12,85±1,37†
КДЖ ЛЖ, мм рт.ст./мл	0,15±0,01	0,11±0,01***	-21,39±2,45	0,15±0,01	0,14±0,01**	-3,54±1,57†††

Данные представлены в виде M±m
 *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 по сравнению с исходным значением в той же группе, †p<0,05, ††p<0,01, †††p<0,001 по сравнению с аналогичным значением в противоположной группе
 ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗС – толщина задней стенки, ЛЖ – левый желудочек, иММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ЛП – левое предсердие,
 ИР – индекс растяжимости, ИЖ – индекс жесткости, ГПС ЛЖ – глобальный продольный систолический 2D-стрейн левого желудочка по технологии Speckle Tracking,
 КДЭ – коэффициент диастолической эластичности, КСЭ – конечно-систолическая эластичность, КДЖ – конечно-диастолическая жесткость

Также в нашем исследовании обнаружена значимо большая величина утреннего подъема САД в подгруппе пациентов с ГБ с ожирением в сравнении с больными ГБ без ожирения. Подчеркивая клиническую значимость утренней динамики АД, и, особенно, утреннего подъема САД следует отметить, что с увеличением этого показателя связывают рост риска возникновения в утренние часы инфаркта миокарда, внезапной смерти и инсульта [11]. Как предполагается [12], избыточный утренний подъем АД при ожирении, по крайней мере, отчасти, опосредуется инсулинорезистентностью, которая ведет к росту активности симпатической нервной системы, РААС, вызывает дисфункцию эндотелия.

При сравнительном анализе у пациентов с ГБ с ожирением, в отличие от подгруппы пациентов с ГБ без ожирения, мы получили значимо большие значения ряда рутинных эхокардиографических показателей: конечно-диастолического размера ЛЖ, конечно-диастолического объема, конечно-систолического объема, ударного объема ЛЖ, передне-заднего размера правого желудочка и объема правого предсердия. Нами также были выявлены значимо большие значения толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и толщины задней стенки (ТЗС) ЛЖ и тенденцию к увеличению иММЛЖ в подгруппе пациентов с ГБ с ожирением, в отличие от больных ГБ без ожирения. Множество патофизиологических механизмов опосредуют развитие ГЛЖ на фоне ожирения. Их условно подразделяют на гемодинамические и не гемодинамические, последние в свою очередь включают в себя метаболические и прямые/иные факторы [4].

В настоящей работе в подгруппе пациентов с ГБ с ожирением были также выявлены значимо меньшие в сравнении с пациентами с ГБ без ожирения значения ГПС ЛЖ, КДЭ ЛЖ и КСЭ ЛЖ, что свидетельствует о повышении его жесткости. Подобная закономерность описана в некоторых исследованиях. Так, Manger N. с соавт. [13] проводили сравнительный анализ функциональных параметров работы сердца у подростков с наличием и отсутствием ожирения, и выявили достоверное снижение ГПС и циркулярного стрейна в группе пациентов с ожирением. Crendal E. с соавт. [14] показали, что у лиц с метаболическим синдромом центральное ожирение служит достоверным предиктором снижения ГПС ЛЖ. Большую жесткость миокарда ЛЖ в подгруппе пациентов с ГБ с ожирением по сравнению с пациентами без ожирения в нашем исследовании можно объяснить различными механизмами. С одной стороны, в миокарде может происходить накопление токсических продуктов обмена жирных кислот на фоне смещения метаболизма последних в сторону неокислительного пути [4]. Имеются сведения о том, что ЭЖТ потенцирует ГЛЖ, периваскулярный и миокардиальный фиброз [4]. В дополнение к этому инсулинорезистентность, которая нередко сопутствует ожирению, как отмечалось выше, может запускать избыточный синтез ангиотензиногена в печени, активировать РААС, что в свою очередь ведет к фиброобразованию и ремоделированию сердца. Согласно данным недавних экспериментальных исследований [15] еще одним механизмом соединительно-тканной перестройки миокарда при ожирении является галектин-3-опосредованный. Галектин-3 представляет собой белок из группы β-галактозид-связывающих лектинов, образующихся главным об-

разом в макрофагах жировой ткани. Одним из его основных эффектов является стимулирование фиброза миокарда. Установлено, что у людей при ожирении имеется повышенная концентрация данного белка в крови [15].

В настоящей работе при сравнении параметров ригидности миокарда ЛП в подгруппах пациентов с ГБ с ожирением и пациентов с ГБ без ожирения значимых различий обнаружено не было. Мы предполагаем, что это обусловлено несколькими причинами. Во-первых, ремоделирование ЛП у пациентов в нашем наблюдении было не столь выраженным, и объемные характеристики ЛП оставались в пределах нормативных значений. Во-вторых, могут играть роль различия в методиках, с помощью которых возможно анализировать деформацию ЛП. Данный вопрос требует дальнейшего изучения.

На втором этапе настоящей работы было показано, что фиксированные комбинации амлодипин/лизиноприл и бисопролол/гидрохлоротиазид обладают высокой антигипертензивной эффективностью. Все пациенты достигли целевых значений офисного АД. Нами также выявлено, что в группе амлодипин/лизиноприл, в отличие от группы бисопролол/гидрохлоротиазид, в значимо большей степени произошло снижение офисного, среднесуточного и средненочного АД. Важно отметить, что АД обладает высокой прогностической значимостью в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений. Так, в исследовании SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) у пациентов пожилого возраста с изолированной систолической АГ риск развития инсульта был связан с исходно повышенным уровнем АД независимо от уровня среднего АД [16]. Взаимосвязь между уровнем АД и показателями сердечно-сосудистой и коронарной смертности была оценена, в частности, в крупном популяционном исследовании в возрастной группе 40-69 лет, проведенном во Франции [17]. Показатели общей и сердечно-сосудистой летальности были существенно выше в подгруппах с более высоким АД у мужчин и у женщин с АГ (независимо от исходной величины АД).

По данным нашего исследования обе изучаемые фиксированные комбинации хорошо снижали как среднесуточное, так и среднедневное и средненочное САД и ДАД, и позволяли достичь целевых значений АД у значительной части пациентов. Однако фиксированная комбинация амлодипин/лизиноприл, в сравнении с бисопролол/гидрохлоротиазид, приводила к нормализации средненочного САД у значимо большего числа пациентов. В связи с этим заслуживает внимания субанализ ASCOT ABP (ambulatory blood pressure) substudy [18], в котором сравнивали данные СМАД у 1905 пациентов из тех, кто был включен в исследование ASCOT (средний период наблюдения составил 5,5 лет).

Важным результатом данного субанализа явился тот факт, что комбинация амлодипин/иАПФ значительно превосходила комбинацию сравнения (атенолол/диуретик) в снижении уровня средненочного САД (на 2,2 мм рт.ст.). Также в ASCOT ABP substudy было подтверждено прогностическое значение уровня ночного (но не дневного) САД как дополнительного (помимо уровня САД согласно «рутинному» измерению) прогностически неблагоприятного фактора риска сердечно-сосудистых осложнений (инфаркта миокарда и инсульта).

Кроме того, в основном исследовании ASCOT было показано, что лучшие уровни выживаемости среди пациентов, получавших комбинацию амлодипин/иАПФ, связаны с более эффективным контролем ночного АД при применении данной комбинации. Те же закономерности выявлены для риска развития инфарктов миокарда [18].

В настоящем исследовании установлено, что, хотя обе изучаемые фиксированные комбинации значительно снижали вариабельность САД в дневные часы, комбинация амлодипин/лизиноприл (Экватор) лучше влияла на параметры вариабельности САД в дневное время, и только она снижала вариабельность САД и ДАД в ночные часы. Здесь следует отметить, что вариабельность среднедневного и средненочного САД и ДАД, средненочного САД является независимым предиктором развития коронарных и цереброваскулярных событий [9]. В исследовании Ерш И.Р. с соавт. [19] через 6 мес регулярной терапии фиксированной комбинацией амлодипин/лизиноприл также было отмечено значимое снижение вариабельности АД по данным СМАД, которые в дальнейшем стали еще более выраженными. Обе изучаемые нами фиксированные комбинации эффективно влияли на утреннюю динамику АД – уменьшали величину утреннего подъема САД. Важно отметить [11], что общепризнанным фактом является наличие взаимосвязи между утренней динамикой АД и риском возникновения фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений. Результаты настоящего наблюдения соотносятся с цитируемым выше исследованием И.Р. Ерш с соавт. [19], в котором по прошествии 12 мес от начала лечения фиксированной комбинацией амлодипин/лизиноприл отмечено значимое снижение величины и скорости утреннего подъема АД.

С учетом всех вышеперечисленных фактов применение фиксированной комбинации амлодипин/лизиноприл может способствовать большему снижению риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с АГ.

Проявлением поражения сердца как органа-мишени АГ является ГЛЖ, которая также служит значимым и независимым фактором риска инфаркта миокарда, инсульта, ХСН [3]. В нашем исследовании обе фиксированные ком-

бинации значительно уменьшили выраженность ГЛЖ (причем, амлодипин/лизиноприл в большей степени), снижая величину ИММЛЖ и толщину стенок ЛЖ, несмотря на то, что период наблюдения был относительно небольшим. Морозов С.Н. с соавт. [20] также уже через 90 дней применения фиксированной комбинации амлодипин/лизиноприл зарегистрировали значимое уменьшение признаков ГЛЖ. По данным Кахрамановой С.М. с соавт. [21] терапия указанной фиксированной комбинации на протяжении 12 нед приводила к снижению ИММЛЖ в среднем с 181,5 г/м² до 160,1 г/м².

Существует множество патофизиологических путей, благодаря которым компоненты данных фиксированных комбинаций могут влиять на регресс ГЛЖ. Так, иАПФ способны блокировать синтез циркулирующего и/или локально синтезируемого ангиотензина, что предупреждает его негативное влияние на миокард, тормозит пролиферацию фибробластов [22]. На фоне угнетения образования ангиотензина II снижается синтез коллагена, повышается активность металлопротеиназ, а также устраняется трофическое воздействие ангиотензина II. Все это способствует обратному развитию гипертрофии кардиомиоцитов [22]. Кроме того, иАПФ подавляют пролиферативный потенциал миокарда за счет угнетения пролиферативной активности мелких Ki67-позитивных клеток-предшественников кардиомиоцитов [23]. Антагонисты кальция, и, в частности, амлодипин, также сопоставимы с иАПФ по эффективности влияния на регресс ГЛЖ [24]. Уменьшение ГЛЖ на фоне лечения антагонистами кальция может быть обусловлено снижением на фоне их приема концентрации внутриклеточного Ca²⁺ и ингибированием фосфорилиции рецепторов эпидермального ростового фактора [24].

В мета-анализах [3] был показан более слабый эффект влияния β-адреноблокаторов на регресс ГЛЖ по сравнению с иАПФ, антагонистами кальция и диуретиками. Возможный механизм недостаточной эффективности β-адреноблокаторов в плане воздействия на ГЛЖ, скорее всего, связан с их малым влиянием на жесткость сосудов и центральное аортальное давление в сравнении с препаратами других классов [3].

Бета-адреноблокаторы могут замедлять развитие ГЛЖ путем прямого снижения активности симпатической нервной системы и нагрузки на сердечную мышцу [25]. Что касается влияния диуретиков на регресс ГЛЖ, то этот эффект преимущественно объясняется гипотензивным действием данных препаратов, ведущим к уменьшению толщины миокарда за счет снижения гемодинамической нагрузки на сердце [26]. Необходимо подчеркнуть, что в настоящей работе фиксированная комбинация амлодипин/лизиноприл, по сравнению с комбинацией бисопролол/гидрохлоротиазид, в большей степени снижала ТМПЖ, ТЗС ЛЖ и ИММЛЖ.

Это соотносится с результатами субанализа исследования ASCOT, упоминавшегося выше, в котором показано, что терапия АГ антагонистом кальция амлодипином с иАПФ в большей степени приводит к регрессу ЭКГ-признаков ГЛЖ по сравнению со схемой лечения, основанной на β-адреноблокаторе (атенолол и диуретик) [27].

Результаты настоящего исследования указывают на улучшение упруго-эластических свойств миокарда как ЛЖ, так и ЛП в обеих группах, но в большей степени – в группе фиксированной комбинации амлодипин/лизиноприл. При лечении данными фиксированными комбинациями, помимо гипотензивного эффекта, мы предполагаем наличие еще и иных механизмов, благодаря которым снижается жесткость миокарда. Так, Brilla C.G. с соавт. [22] сравнивали влияние лизиноприла и гидрохлоротиазида на регресс фиброза в миокарде ЛЖ у пациентов с ГБ на фоне 6-ти месячного периода терапии данными препаратами. Анализ степени фиброза производился с помощью эндомиокардиальной биопсии и оценки общего объема фракции коллагеновых волокон, а также концентрации гидроксипролина в миокарде. Через 6 мес лечения в группе лизиноприла отмечено достоверное уменьшение фиброза миокарда, что не наблюдалось у пациентов, получавших гидрохлоротиазид. Diez J. с соавт. [28] оценивали влияние 6-ти месячной терапии лизиноприлом у 50 нелеченных пациентов с ГБ на концентрацию в сыворотке крови предшественников коллагена III и I типов – N-концевого пептида проколлагена III типа и C-концевого пептида проколлагена I типа, являющихся маркерами тканевого синтеза коллагена. Как известно, гипертоническое ремоделирование сердца характеризуется накоплением в нем именно коллагена III и I типа [28]. Было показано, что у пациентов с ГБ терапия лизиноприлом снижала гиперпродукцию коллагена I и III типа. Имеются сведения о положительном влиянии антагонистов кальция на процессы фиброобразования в миокарде и его жесткость. Так, Xing S.-S. с соавт. [29] на модели крыс с индуцированным метаболическим синдромом установили, что повышенная концентрация провоспалительного интерлейкина-18 в миокарде ассоциирована с развитием периваскулярного фиброза, и дигидропиридиновый антагонист кальция способен снижать концентрацию интерлейкин-18 в ткани сердца, а также уменьшать выраженность периваскулярного фиброза сердечной мышцы. Механизм, благодаря которому интерлейкин-18 индуцирует процессы образования соединительной ткани в миокарде, связан с активацией фибробластов и запуском синтеза ими экстрацеллюлярного матрикса [30]. Дигидропиридиновые антагонисты кальция могут ингибировать ядерную транслокацию и связывание с ДНК нуклеарного фактора κВ, участвующего в каскаде процессов, приводящих к миграции фибробластов в миокард [30]. Этим, вероятно, можно объ-

яснить уменьшение образования внеклеточного соединительнотканного матрикса в сердечной мышце под влиянием антагонистов кальция, и как следствие, снижение жесткости миокарда.

Согласно данным исследований β -адреноблокаторы также способны уменьшать жесткость миокарда, влияя на метаболизм коллагена [30]. Этим, вероятно, можно объяснить некоторый положительный эффект фиксированной комбинации бисопролол/гидрохлоротиазид на упруго-эластические свойства сердечной мышцы в нашем исследовании.

Заключение

Таким образом, в настоящей работе установлено, что у нелеченных пациентов с ГБ II стадии 1-2 степени в возрасте 45-65 лет с ожирением, в сравнении с аналогичной категорией больных ГБ без ожирения, достоверно выше вариабельность САД в ночное время и величина утреннего подъема САД, больше размеры ка-

мер сердца и толщина стенок миокарда ЛЖ, а также выше ригидность миокарда ЛЖ. Нами выявлено, что у указанной категории больных ГБ с ожирением или избыточной массой тела фиксированная комбинация амлодипин/лизиноприл, в отличие от комбинации бисопролол/гидрохлоротиазид, приводила к значимому снижению ПД и вариабельности САД и ДАД в ночное время, в большей степени снижала среднесуточное ПД, вариабельность САД в дневные часы, выраженность ГЛЖ, а также способствовала более выраженному улучшению упруго-эластических свойств миокарда ЛП и ЛЖ.

Конфликт интересов. Помощь в публикации статьи оказана компанией Гедеон Рихтер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. Help to publish of the article provided Gedeon Richter, but it did not affect his own opinion of the authors.

References / Литература

- Boytsov S.A., Deev A.D., Shalnova S.A. Mortality and risk factors for non-communicable diseases in Russia: Specific features, trends, and prognosis. *Terapevicheskii Arkhiv*. 2017;89(1):5-13. (In Russ.) [Бойцов С.А., Деев А.Д., Шальнова С.А. Смертность и факторы риска неинфекционных заболеваний в России: особенности, динамика, прогноз. *Терапевтический Архив*. 2017;89(1):5-13].
- Samorodskaja I.V., Bolotova E.Y., Boytsov S.A. Paradox of obesity and cardiovascular mortality. *Kardiologiya* 2015;55(9):31-6. (In Russ.) [Самородская И.В., Болотова Е.В., Бойцов С.А. Парадокс ожирения и сердечно-сосудистой смертности. *Кардиология*. 2015;55(9):31-6].
- 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.
- Bradley T.M. The Role of Obesity in the Development of Left Ventricular Hypertrophy Among Children and Adolescents. *Curr Hypertens Rep*. 2016;18(1):3.
- Chazova I.E., Ratova L.G., Boitsov S.A., Nebieridze D.V. Recommendations for the management of arterial hypertension Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation. *Sistemnye Gipertenzii*. 2010;3:5-26. (In Russ.) [Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). *Системные Гипертензии*. 2010;3:5-26].
- O'Brien E., Parati G., Stergiou G., et al., on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. Guidelines European Society of Hypertension Position Paper on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Journal of Hypertension*. 2013;31:1731-68.
- Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.e14.
- Mor-Avi V., Lang R.M., Badano L.P., et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12(3):167-205.
- Verdecchia P., Angeli F., Gattobigio R., et al. Impact of blood pressure variability on cardiac and cerebrovascular complications in hypertension. *American journal of hypertension* 2007;20(2):154-61.
- An H.J., Kim W., Kang C., et al., Other Korean Ambulatory Blood Pressure Registry Investigators. Obesity increases blood pressure variability during the night. *J Korean Soc Hypertens*. 2014;20(1):1-7.
- Ostroumova O.D., Bondarets O.V., Guseva T.F., et al. The morning rise in blood pressure: clinical implications and opportunities of candesartan in their correction. *Kardiologicheskij Vestnik*. 2015;3:76-80. (In Russ.) [Остроумова О.Д., Бондарец О.В., Гусева Т.Ф., и др. Утренние подъемы артериального давления: клиническое значение и возможности кандесартана в их коррекции. *Кардиологический Вестник*. 2015;3:76-80].
- Total E., Sayin B., Ertugrul D.T., et al. Is there a link between hyperuricemia, morning blood pressure surge, and non-dipping blood pressure pattern in metabolic syndrome patients? *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*. 2013;6(1):71-7.
- Mangner N., Scheuermann K., Winzer E., et al. Childhood obesity: impact on cardiac geometry and function. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2014;7(12):1198-205.
- Crendal E., Walther G., Vinet A., et al. Myocardial deformation and twist mechanics in adults with metabolic syndrome: impact of cumulative metabolic burden. *Obesity*. 2013;21(12):E679-86.
- Gonhalves N., Silva A.F., Rodrigues P.G., et al. Early cardiac changes induced by a hypercaloric Western-type diet in "subclinical" obesity. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2016;310(6):H655-66.
- Domanski M.J., Davis B.R., Pfeffer M.A., et al. Isolated systolic hypertension: prognostic information provided by pulse pressure. *Hypertension*. 1999;34:375-80.
- Benetos A., Safar M., Rudnicki A., et al. Pulse pressure. *Hypertension* 1997;30(6):1410-5.
- Dolan E., Stanton A.M., Thom S., et al.; ASCOT Investigators. Ambulatory blood pressure monitoring predicts cardiovascular events in treated hypertensive patients - an Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial substudy. *J Hypertens*. 2009;27(4):876-85.
- Ersh I.R., Zaicev V.I., Romanchuk E.V., et al. Efficacy of long-term therapy with the Equator in patients with arterial hypertension in ambulatory conditions. *Mezhdunarodnye Obzory: Klinicheskaya Praktika i Zdorov'e*. 2014;2(8):74-86. (In Russ.) [Ерш И.Р., Зайцев В.И., Романчук Э.В., и др. Эффективность длительной терапии препаратом Экватор больных артериальной гипертензией в амбулаторных условиях. *Международные Обзоры: Клиническая Практика и Здоровье*. 2014;2(8):74-86].
- Morozov S.N., Donskaja A.A., Morozova E.A. The effectiveness of the equator treatment of patients with arterial hypertension (evidence from Yakutsk). *Yakutskij Medicinskij Zhurnal*. 2008;4(24):9-12. (In Russ.) [Морозов С.Н., Донская А.А., Морозова Е.А. Эффективность терапии экватором больных с артериальной гипертензией (на примере г. Якутска). *Якутский Медицинский Журнал*. 2008;4(24):9-12].
- Kakhramanova S.M., Bahshaliev A.B. Antihypertensive and cardioprotective efficacy of the Equator in patients with essential hypertension. "Russian National Congress of Cardiologists. Improving the quality and availability of cardiac care (Congress materials)". *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2008;7(6) Suppl. 1:173. (In Russ.) [Кахраманова С.М., Бахшалиев А.Б. Антигипертензивная и кардиопротективная эффективность Экватора у больных эссенциальной гипертензией. «Российский национальный конгресс кардиологов. Повышение качества и доступности кардиологической помощи (материалы конгресса)». *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2008;7(6) Приложение 1:173].
- Ageev F.T., Ovchinnikov A.G., Serbul V.M., Belenkov Yu.N. Left ventricle hypertrophy: the role of the renin-angiotensin system. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2008;7(2):98-108. (In Russ.) [Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г., Сербул В.М., Беленков Ю.Н. Гипертрофия левого желудочка: роль ренин-ангиотензиновой системы. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2008;7(2):98-108].
- Chudinovskikh Ju.A., Ereemeeva M.V., Suhacheva T.V., et al. The new data on the mechanisms of the effect of pharmacological treatment on myocardial hypertrophy in patients with obstructive form of hypertrophic cardiomyopathy. *Klinicheskaya Fiziologiya Kровообращения*. 2013;1:12-8. (In Russ.) [Чудиновских Ю.А., Еремеева М.В., Сухачева Т.В., и др. Новые данные о механизмах влияния фармакологического лечения на гипертрофию миокарда у пациентов с обструктивной формой гипертрофической кардиомиопатии. *Клиническая Физиология Кровообращения*. 2013;1:12-8].
- Krikunov P.V., Vasjuk Ju.A., Kopeleva M.V., Krikunova O.V. Left ventricle hypertrophy as a target for therapeutic intervention. Diagnostic and treatment aspects. *Serdce*. 2008;6(7):324-34. (In Russ.) [Крикунов П.В., Васюк Ю.А., Копелева М.В., Крикунова О.В. Гипертрофия левого желудочка как мишень для терапевтического вмешательства. Особенности диагностики и лечения. *Сердце*. 2008;6(7):324-34].
- Xiang S., Zhang N., Yang Z., et al. Achievement of a target dose of bisoprolol may not be a preferred option for attenuating pressure overload-induced cardiac hypertrophy and fibrosis. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2016;12(4):2027-38.
- Kai H., Kaneyuki M., Shihara M., et al., for the MAPPY Study Investigators. Reduction in morning blood pressure is a key factor for ameliorating urinary albumin excretion in patients with morning hypertension irrespective of treatment regimen. *Circulation Journal*. 2013;77(6):1551-7.

27. Barron A.J., Hughes A.D., Sharp A., et al. Long-term antihypertensive treatment fails to improve E/e' despite regression of left ventricular mass: an Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial substudy. *Hypertension*. 2014;63(2):252-8.
28. Diez J., Laviades C., Mayor G., et al. Increased serum concentrations of procollagen peptides in essential hypertension: relation to cardiac alterations. *Circulation*. 1995;91:1450-6.

About the Authors:

Olga D. Ostroumova – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy and Occupational Diseases, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Alexey I. Kochetkov – MD, Assistant, Chair of Faculty Therapy and Occupational Diseases, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Maria V. Lopukhina – MD, PhD, Head of Department of Functional Diagnostics, E.O. Mukhin Municipal Clinical Hospital

29. Xing S.S., Tan H.W., Bi X.P., et al. Felodipine reduces cardiac expression of IL-18 and perivascular fibrosis in fructose-fed rats. *Mol Med*. 2008;14(7-8):395-402.
30. Fukui M., Goda A., Komamura K., et al. Changes in collagen metabolism account for ventricular functional recovery following beta-blocker therapy in patients with chronic heart failure. *Heart and Vessels*. 2016;31(2):173-82.

Сведения об авторах:

Остроумова Ольга Дмитриевна – д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии и профболезней, МГМСУ им. А.И. Евдокимова; кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Кочетков Алексей Иванович – ассистент, кафедра факультетской терапии и профболезней, МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Лопухина Мария Вадимовна – к.м.н., зав. отделением функциональной диагностики, Городская клиническая больница им. Е.О. Мухина