Оптимизация контроля артериального давления и органопротекции с помощью фиксированной комбинации лизиноприла, амлодипина и индапамида у пациентов с артериальной гипертензией

Сергей Владимирович Недогода[1]*, Татьяна Николаевна Санина[1], Вера Владимировна Цома[1], Алла Александровна Ледяева[1], Елена Валерьевна Чумачек[1], Алла Сергеевна Саласюк[1], Даниил Сергеевич Власов[1], Ольга Игоревна Бычкова[2]

[1] Волгоградский государственный медицинский университет
Россия, 400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

[2] Военно-медицинская служба Управления ФСБ по Волгоградской области
Россия, 400048, Волгоград, Лесогорская ул., 67А

Цель. Оценка возможности фиксированной комбинации лизиноприла, амлодипина и индапамида в достижении дополнительной ангиопротекции у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и высокой скоростью распространения пульсовой волны (СПВ), несмотря на предшествующую комбинированную антигипертензивную терапию (АГТ).
Материал и методы. В открытое нерандомизированное исследование длительностью 12 нед были включены 40 пациентов, получавших тройную комбинированную АГТ на протяжении 6 мес. Всем пациентам проводилось суточное мониторирование артериального давления (АД), аппланационная тонометрия (определение индекса аугментации и центрального АД), измерение скорости распространения пульсовой волны, лабораторные тесты (гликированный гемоглобин, высокочувствительный С-реактивный белок [вчСРБ], мочевая кислота) до и после перевода на фиксированную комбинацию лизиноприл+амлодипин+индапамид.
Результаты. По данным измерений офисного АД после перевода пациентов с тройных комбинаций на фиксированную комбинацию лизиноприл+амлодипин+индапамид отмечено дополнительное снижение систолического АД (САД) на 16,9% и диастолического АД (ДАД) на 22,11% ($p<0,05$). По данным суточного мониторирования АД снижение среднесуточного САД составило 16,8%, ДАД – 23,5% ($p<0,05$). Комбинация лизиноприл+амлодипин+индапамид снизила СПВ на 19,7%, индекс аугментации на 14,8%, центральное САД на 11,9% ($p<0,05$ для всех сравнений с исходным значением). Применение фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+индапамид обеспечивало статистически значимое уменьшение уровня вчСРБ на 13,0% ($p<0,05$), мочевой кислоты сыворотки крови на 9,0% ($p<0,05$).
Заключение. Фиксированная комбинация лизиноприл+амлодипин+индапамид обеспечивает контроль АД, улучшение показателей эластичности сосудов (индекс аугментации, СПВ, центральное АД), а также способствует уменьшению воспаления и содержания мочевой кислоты крови у пациентов, исходно принимающих тройную комбинированную антигипертензивную терапию.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, скорость распространения пульсовой волны, центральное артериальное давление, индекс аугментации, воспаление, комбинированная антигипертензивная терапия, лизиноприл, амлодипин, индапамид.

Для цитирования: Недогода С.В., Санина Т.Н., Цома В.В., Ледяева А.А., Чумачек Е.В., Саласюк А.С., Власов Д.С., Бычкова О.И. Оптимизация контроля артериального давления и органопротекции с помощью фиксированной комбинации лизиноприла, амлодипина и индапамида у пациентов с артериальной гипертензией. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(6):931-937. DOI:10.20996/1819-6446-2020-11-03.

Optimal Organ Protection and Blood Pressure Control with the Single Pill Combination Lisinopril, Amlodipine and Indapamide in Arterial Hypertension

Sergey V. Nedogoda[1]*, Tatiana N. Sanina[1], Vera V. Tsoma[1], Alla A. Ledyaeva[1], Elena V. Chumachek[1], Alla S. Salasyuk[1], Daniil S. Vlasov[1], Olga I. Bychkova[2]

[1] Volgograd State Medical University
Pavshikh Bortsov Pl. 1, Volgograd, 400131 Russia

[2] Federal Security Service of Russia (medical department) for the Volgograd Region
Lesogorskaya ul. 67A, Volgograd, 400048 Russia

Aim. To evaluate the single pill combination with lisinopril, amlodipine and indapamide ability in additional angioprotection achievement in patients with arterial hypertension and high pulse wave velocity (PWV) regardless on previous antihypertensive therapy (AHT).
Material and methods. To the open non-randomized study duration 12 weeks 40 patients were included taking triple AHT during 6 months. All participants underwent ambulatory 24 hour blood pressure (BP) monitoring, applanation tonometry (augmentation index and central BP), pulse wave velocity assessment, laboratory tests (HbA1c, serum uric acid, high sensitive C-reactive protein [hsCRP], serum uric acid).
Results. We observed additional systolic BP (SBP) and diastolic BP (DBP) reduction by 16.9% and 22.11% on lisinopril, amlodipine and indapamide single pill combination. Lisinopril, amlodipine and indapamide single pill combination decreased 24 h mean SBP by 16.77%, and 24 h mean DBP – 23.5% (ABPM data), PWV by 19.7%, augmentation index by 14.81%, central SBP by 11.9% ($p<0,05$). There were positive changes in hsCRP level (-13.0%, $p<0.05$) and serum uric acid (-9.0%, $p<0.05$).
Conclusion. Lisinopril, amlodipine and indapamide single pill combination provided control BP, arterial elastic properties improving (augmentation index, PWV, central BP) and favorable influence on inflammation and serum uric acid level.

Key words: arterial hypertension, pulse wave velocity, central blood pressure, augmentation index, inflammation, combined antihypertensive therapy, lisinopril, amlodipine, indapamide.

For citation: Nedogoda S.V., Sanina T.N., Tsoma V.V., Ledyaeva A.A., Chumachek E.V., Salasyuk A.S., Vlasov D.S., Bychkova O.I. Optimal Organ Protection and Blood Pressure Control with the Single Pill Combination Lisinopril, Amlodipine and Indapamide in Arterial Hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(5):931-937. DOI:10.20996/1819-6446-2020-11-03.

*Corresponding Author (Автор ответственный за переписку): nedogodasv@mail.ru

Received/Поступила: 22.10.2020
Accepted/Принята в печать: 02.11.2020

Современная концепция снижения сердечно-сосудистого риска в течение последних лет включила в себя ряд принципиальных позиций. Во-первых, однозначное ужесточение целевых показателей уровня артериального давления (АД), что нашло отражение в актуальных рекомендациях [1,2]. Во-вторых, взаимосвязь улучшения эластичности сосудов различного калибра, выживаемости и снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ считать доказанной [3]. При этом обнаружены принципиальные различия как между классами антигипертензивных препаратов, так и их отдельными представителями [4-11], а также различными комбинациями антигипертензивных препаратов [12-14] по ангиопротективному эффекту (влияние на индекс аугментации, центральное систолическое и пульсовое давление) и, в конечном итоге, по влиянию на типичные конечные точки (общую и сердечно-сосудистую смертность, инсульт, инфаркт миокарда) [15,16]. При достижении одинакового уровня АД меньшая смертность имела место у пациентов с АГ, имеющих высокий сердечно-сосудистый риск, у которых наблюдалось снижение скорости распространения пульсовой волны (СПВ) в процессе лечения [17]. В-третьих, низкоинтенсивное неинфекционное воспаление признано важной и самостоятельной мишенью фармакотерапии [18-20], поскольку его подавление (прежде всего, снижение уровня высокочувствительного С-реактивного белка [вчСРБ]) позволяет не только контролировать риск сердечно-сосудистых осложнений, но и решить проблему сосудистой коморбидности [19]. В-четвертых, в рекомендациях по АГ [1,2] гиперурикемия признана самостоятельным фактором высокого сердечно-сосудистого риска, серьезным ограничением в подборе рациональной антигипертензивной терапии. Но, вместе с тем, гиперурикемия признана дополнительным «окном» терапевтических возможностей для максимального снижения риска сердечно-сосудистых осложнений при использовании препаратов, обладающих гипоурикемическим свойством [1,2].

В связи с этим практически важно оценить возможности фиксированной комбинации трех антигипертензивных средств для обеспечения более выраженной ангиопротекции, достижения целевых цифр АД, подавления сосудистого воспаления, возможного благоприятного влияния на уровень мочевой кислоты крови у пациентов с АГ, которые ранее уже находились на комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ). Целью исследования было оценить возможности фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+индапамид в достижении дополнительной ангиопротекции у пациентов с АГ и высокой скоростью распространения пульсовой волны, несмотря на предшествующую комбинированную АГТ.

Материал и методы

Задачей исследования была оценка изменений показателей, характеризующих эластичность сосудов различного калибра (СПВ, индекс аугментации, центральное АД [ЦАД]), уровня маркеров сосудистого воспаления, уровня мочевой кислоты сыворотки крови и углеводного обмена при переводе пациентов с трехкомпонентных нефиксированных антигипертензивных комбинаций на фиксированную комбинацию лизиноприл+амлодипин+индапамид. За целевой уровень АД принято значение <130/80 мм рт.ст.

В многоцентровое проспективное открытое неконтролируемое нерандомизированное исследование включали пациентов, удовлетворяющих критериям:

- возраст 18-65 лет;
- эссенциальная АГ, выявленная не менее 6 мес до момента включения в исследование;
- отсутствие достижения целевого уровнем АД (АД на приеме >130/80 мм рт.ст.), несмотря на проводимую терапию 3 антигипертензивными препаратами в дозах от минимальных до максимально переносимых, в течение, как минимум, 3 мес до включения в исследование;
- подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии невключения: симптоматическая АГ; одновременный прием лизиноприла, амлодипина и индапамида на момент начала программы; нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, чрескожное коронарное вмешательство, аортокоронарное шунтирование или нарушение мозгового кровообращения давностью <6 мес; стенокардия III-IV функциональных классов (ФК) New York Heart Association (NYHA); хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I-IV ФК; сахарный диабет 1 типа; хроническая болезнь почек

со скоростью клубочковой фильтрации <30 мл/мин; беременность, период лактации; непереносимость ингибиторов АПФ, амлодипина, индапамида; выраженные нарушения функции печени (активность печеночных трансаминаз в 2 раза выше верхней границы нормы); злокачественные новообразования; неспособность понять суть программы и дать обоснованное согласие на участие в ней.

В ходе исследования было предусмотрено 3 визита пациента к врачу: В0 – визит скрининга, В1 – визит включения, В3 – контрольный визит через 12 нед после визита включения (заключительный визит). На визите включения предшествующую АГТ отменяли, пациент принимал первую капсулу препарата исследования – фиксированную комбинацию лизиноприл 20 мг+амлодипин 10 мг+индапамид 1,5 мг (Эквапресс; Гедеон Рихтер, Венгрия). Всем пациентам исходно и через 12 нед терапии исследования проводили суточное мониторирование АД (СМАД), исследование эластичности сосудистой стенки и центральной гемодинамики, лабораторное обследование.

СМАД проводили на аппарате SpaceLabs 90207 (США). В дневные часы (с 7:00 до 23:00) измерения производили каждые 15 мин, в ночные часы (с 23:01 до 06:59) – каждые 30 мин. Использовали специальную манжету для измерения АД у пациентов с окружностью плеча более 32 см. СПВ, индекс аугментации и центральное давление в аорте определяли на приборе Sphygmocor [20,21]. ВчСРБ определен с помощью иммунотурбидиметрического анализа (hs-CRP ELISA, Biomerica, США). Определение содержания мочевой кислоты крови проводилось ферментативным фотометрическим тестом с N-этил-N-(гидрокси-3-сульфопропил)-m-толуидином (TOOS) без предварительного осаждения белка (реагенты компании DiaSysDiagnosticSystems GmbH&Co. KG, Германия).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием статистического пакета BMDP. Непрерывные количественные исходные и демографические признаки были протестированы с помощью простого критерия t для независимых выборок. В случае распределения значений признака, отличного от нормального, был использован критерий Манна-Уитни. Для качественных признаков был применен либо точный критерий Фишера, либо критерий χ^2, в зависимости от количества наблюдений в каждой ячейке таблицы сопряженности. Данные представлены в виде M±SD, где M — среднее, SD — стандартное (среднеквадратическое) отклонение. Для выявления статистической значимости различий до и после 12 нед лечения использовали парный критерий t Стьюдента.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Региональным исследовательским этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

В исследование были включены 40 пациентов (27 женщин и 13 мужчин, средний возраст 51,7±7,1 года).

Исходно пациенты находились на различных тройных антигипертензивных комбинациях (табл. 1). Следует отметить, что исходная тройная антигипертензивная терапия пациентов отличалась использованием нецелевых (низких) доз отдельных ее компонентов, широким использованием нефиксированных (свободных) комбинаций, что совокупно не обеспечило целевого уровня АД.

По данным офисных измерений АД (табл. 2) после перевода пациентов с тройных нефиксированных антигипертензивных комбинаций на фиксированную –

Table 1. Non-fixed triple antihypertensive combinations taken and average daily doses of drugs (n = 40)

Таблица 1. Применявшиеся нефиксированные тройные антигипертензивные комбинации и среднесуточные дозы препаратов (n=40)

Нефиксированная комбинация	Доля пациентов, n (%)
Подгруппа 1. ИАПФ[a]+диуретик[b]+антагонист кальция (эналаприл – 7,27±3,54 мг/сут; периндоприл – 4,8±1,3 мг/сут; гидрохлоротиазид – 12,5±0 мг/сут; амлодипин – 6,5±2,18 мг/сут; фелодипин – 6,7±2,9 мг/сут)	20 (50)
Подгруппа 2. БРА+диуретик[b]+антагонист кальция (лозартан – 65±22,4 мг/сут; валсартан – 53,3±23,1 мг/сут; телмисартан – 40±0 мг/сут; гидрохлоротиазид – 12,5±0 мг/сут; амлодипин – 5,5±2,26 мг/сут)	11 (27,5)
Подгруппа 3. Бета-адреноблокатор+БРА+диуретик (бисопролол – 4,2±1,44 мг/сут; метопролола тартрат – 50,1±21,5 мг/сут; карведилол – 37,5±15,8 мг/сут; лозартан – 50,8±30,2 мг/сут; валсартан – 51,4±19,5 мг/сут; гидрохлоротиазид – 12,5±0 мг/сут)	3 (7,5)
Подгруппа 4. Бета-адреноблокатор+ИАПФ[a]+диуретик[b] (бисопролол – 6,25±1,97 мг/сут; метопролола сукцинат – 48,6±28,6 мг/сут; эналаприл – 9,3±2,76 мг/сут; периндоприл – 6,2±2,2 мг/сут; гидрохлоротиазид – 12,5±0 мг/сут)	3 (7,5)
Подгруппа 5. Агонист имидазолиновых рецепторов+ИАПФ[a]+диуретик[b] (моксонидин – 0,29±0,13 мг/сут; эналаприл – 6,45±2,88 мг/сут; периндоприл – 5,69±2,06 мг/сут; гидрохлоротиазид – 12,5±0 мг/сут)	3 (7,5)

[a] кроме лизиноприла, [b] кроме индапамида
БРА – блокатор рецепторов ангиотензина,
ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

Table 2. Change in blood pressure levels during the study (n=40)

Таблица 2. Динамика показателей АД за время исследования (n=40)

Показатель	Исходно	Через 12 нед
Офисное АД, мм рт.ст.		
САД	154±18,2	128±9,7*
ДАД	95±10,4	74±3,8*
Суточное мониторирование АД, мм рт.ст.		
САД (сут)	155±7,5	129±12,7*
ДАД (сут)	100±18,1	76,5±10,3*
САД (день)	159±16,5	130±8,7*
ДАД (день)	108±11,2	78±12,3*
САД (ночь)	151±18,7	121±5,4*
ДАД (ночь)	98±17,4	69±10,5*
Вариабельность САД (сут)	18±11	14±4,0*
Вариабельность ДАД (сут)	12±2,3	10±2,1
Вариабельность САД (день)	15±9,2	13±3,2*
Вариабельность ДАД (день)	11±6,3	9±2,5
Вариабельность САД (ночь)	15±6,7	9±3,6
Вариабельность ДАД (ночь)	13±8,6	10±2,9*

*p<0,05 – по сравнению с исходным значением

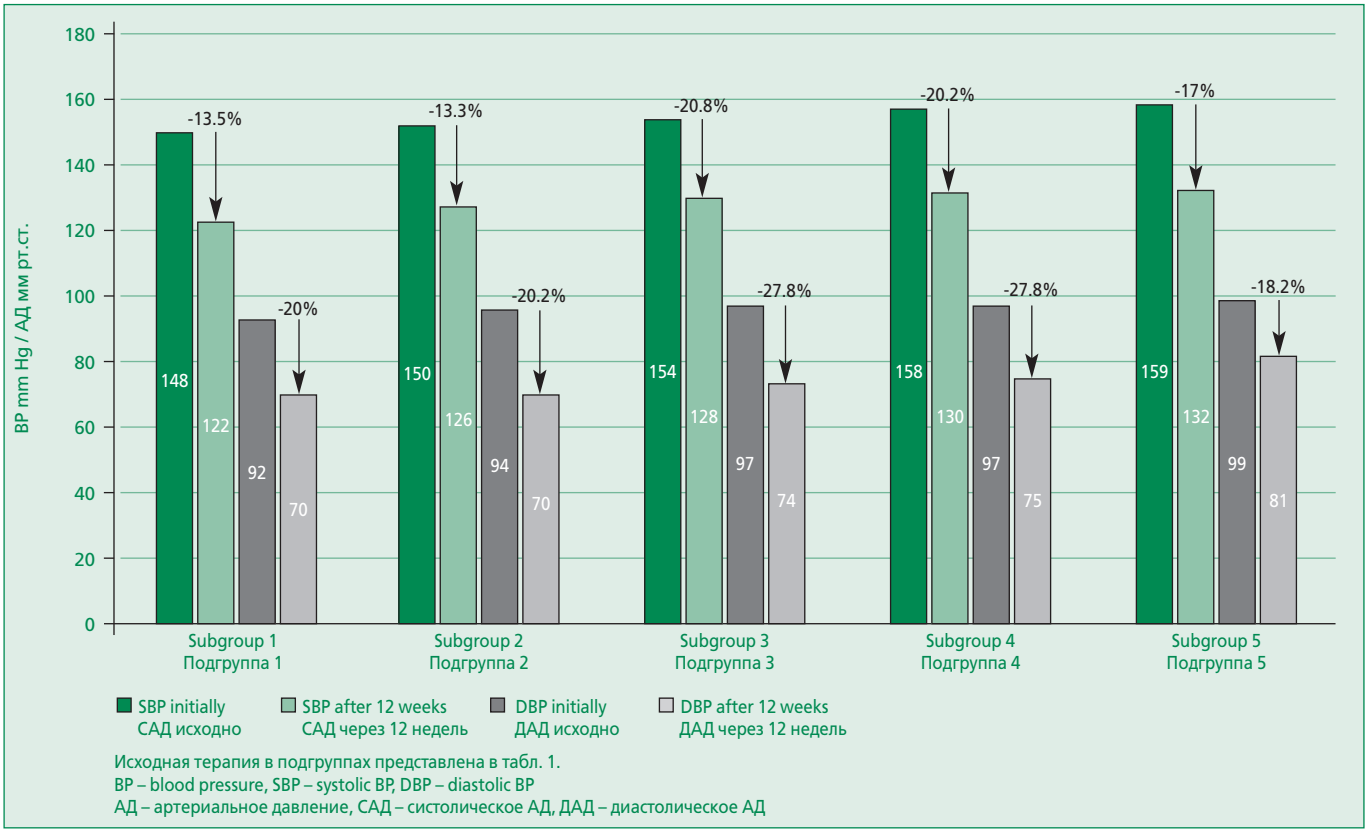
АД – артериальное давление, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД

лизиноприл 20 мг+амлодипин 10 мг+индапамид 1,5 мг отмечено снижение систолического АД (САД) на 16,9% и диастолического АД (ДАД) на 22,1%.

Динамика уровней офисного САД и ДАД в подгруппах пациентов, выделенных в зависимости от исходной терапии, представлена на рис. 1. Наибольшее снижение САД и ДАД отмечено в подгруппах исходной терапии 3 и 4.

Данные СМАД (табл. 2) подтвердили, что перевод на фиксированную комбинацию лизиноприл 20 мг + амлодипин 10 мг+индапамид 1,5 мг позволил снизить среднесуточные уровни САД и ДАД на 16,8% и 23,6%, среднедневные – на 18,2% и 21,8%, средненочные – на 19,9% и 29,6%. При этом во всех группах исходной терапии перевод на фиксированную комбинацию исследования сопровождался статистически значимым уменьшением вариабельности АД (табл. 2). Следует отметить, что за время проведения исследования у 35 пациентов (87,5%) на фоне применения фиксированной комбинации лизиноприл 20 мг + амлодипин 10 мг + индапамид 1,5 мг достигнут целевой уровень АД <130/80 мм рт.ст.

В табл. 3 представлена динамика показателей, характеризующих состояние артериальной стенки и расчетных показателей центральной гемодинамики,



Исходная терапия в подгруппах представлена в табл. 1.

BP – blood pressure, SBP – systolic BP, DBP – diastolic BP

АД – артериальное давление, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД

Figure 1. Change in office BP during the study in patient subgroups depending on the initial therapy
Initial therapy in subgroups is presented in table 1

Рисунок 1. Динамика офисного АД за время исследования в подгруппах пациентов в зависимости от исходной терапии

Table 3. Changes in the estimated indicators of central hemodynamics and elastic properties of the arterial wall during the study

Таблица 3. Динамика расчетных показателей центральной гемодинамики и эластических свойств артериальной стенки за время исследования

Параметр	Исходно	Через 12 нед
СПВ на каротидно-феморальном участке, м/с	13,2±2,17	10,6±1,79*
Центральное САД, мм рт.ст.	134±15,8	118±9,3*
Центральное ДАД, мм рт.ст.	91±12,4	78±10,0*
Центральное ПАД, мм рт.ст.	45±9,6	40±3,68*
Индекс аугментации, %	27±11,5	23±10,4*

*p<0,05 – по сравнению с исходным значением

СПВ – скорость пульсовой волны, АД – артериальное давление, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ПАД – пульсовое АД

Table 4. Changes in laboratory parameters during the study

Таблица 4. Динамика лабораторных показателей за время исследования

Параметр	Исходно	Через 12 нед
HbA1c, %	5,87±0,98	5,7±0,84*
Мочевая кислота сыворотки крови, мкмоль/л	387±101,4	352±68,2*
вчСРБ, мг/л	3,91±1,32	3,4±1,18*

*p<0,05 – по сравнению с исходным значением

вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, HbA1c – гликированный гемоглобин

после перевода пациентов на фиксированную комбинацию лизиноприл 20 мг+амлодипин 10 мг+индапамид 1,5 мг. Отмечено снижение СПВ на 19,7%, индекса аугментации пульсовой волны на 14,8%, центрального САД на 11,9%, центрального ДАД на 14,3%, центрального пульсового АД на 11,1%.

За время исследования у пациентов также отмечено улучшение показателей углеводного и уратного обмена (табл. 4): снижение уровня гликированного гемоглобина на 2,4% и мочевой кислоты сыворотки крови на 9,0%. Особого внимания заслуживает динамика уровня маркера сосудистого воспаления: средний уровень вчСРБ снизился за время лечения на 13,0% (табл. 4).

Статистически значимых изменений антропометрических показателей в ходе исследования не выявлено (табл. 5).

Table 5. Changes in anthropometric indicators during the study

Таблица 5. Динамика антропометрических показателей за время исследования

Показатель	Исходно	Через 12 нед
Вес, кг	91,7±10,14	89,4±12,7
ОТ, см	101±7,42	100±10,5
ОБ, см	109±10,25	107±11,1
ИМТ, кг/м^2	31,8±4,6	29,5±7,2

ОТ – окружность талии, ОБ – окружность бедер, ИМТ – индекс массы тела

Обсуждение

Актуальность оценки возможности дополнительной ангиопротекции при использовании фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+индапамид у пациентов с АГ, находящихся на комбинированной АГТ, подтверждается инициацией исследования The LOWCBP study (Targeted LOWering of Central Blood Pressure in patients with hypertension: a randomised controlled trial) [12]. Также это подтверждают данные о том, что комбинации периндоприл+амлодипин, валсартан+амлодипин, азелнидипин+олмесартан оказывают более выраженное положительное влияние на показатели эластичности аорты, чем комбинации атенолол+гидрохлоротиазид, атенолол+амлодипин, олмесартан+гидрохлоротиазид [13,22,23]. К этому также следует добавить тенденцию к более жесткому контролю АД и воспаления [1,2,18]. Вполне очевидна попытка решить эти проблемы использованием фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+индапамид, которая, к тому же, способна решить задачу многоцелевой фармакотерапии. Прежде всего, необходимо отметить, что перевод пациентов с различных трехкомпонентных антигипертензивных нефиксированных комбинаций (преимущественно, блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [РААС] с диуретиком, отличным от индапамида, и антагонистом кальция), которые они принимали не менее 6 мес, на изучаемую фиксированную комбинацию обеспечил достижение целевого АД у 9 из 10 пациентов. Снижение АД было подтверждено и данными СМАД, причем, отмечено положительное влияние на краткосрочную (суточную) вариабельность АД фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+индапамид, что вносит свой вклад в ангиопротективное действие этой комбинации. Снижение ригидности артериальной стенки на фоне медикаментозного контроля над вариабельностью АД также продемонстрировано в одном из исследований с применением фиксированной комбинации амлодипина с блокаторами РААС [24].

У 8 из 10 исследуемых пациентов выявлены закономерные положительные изменения показателей эластичности сосудистой стенки (СПВ, центральное АД, индекс аугментации). Объяснением этих благоприятных изменений следует считать не только достижение целевого АД и уменьшение краткосрочной вариабельности АД, но и положительное влияние на

низкоинтенсивное неинфекционное воспаление (вчСРБ), что является еще одним фактором ангиопротекции.

Одной из граней ангиопротективного действия тройной фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+индапамид следует считать контроль над уровнем мочевой кислоты крови, ведь гиперурикемия увеличивает риск повышения жесткости стенки аорты и ее магистральных ветвей, что выражается в увеличении скорости пульсовой волны [25]. Присутствие индапамида в составе исследуемой комбинации не привело к увеличению уровня мочевой кислоты крови у исследуемых пациентов, более того, в процессе 12 нед терапии отмечен его регресс на 9,04%, что может быть связано как с эффектом амлодипина [26], так и лизиноприла [27]. В проведенном исследовании выявлено статистически значимое снижение уровня гликированного гемоглобина на 2,4%. Возможность улучшения гликемии, как и уратного обмена, на фоне применения лизиноприла обусловлена снижением инсулинорезистентности. В исследовании ALLHAT уровни гликемии и частота новых случаев сахарного диабета были статистически значимо ниже у пациентов, принимавших лизиноприл (n=119), в сравнении с леченными хлорталидоном (n=302) [28].

Таким образом, можно констатировать, что перевод пациентов с различных нефиксированных трехкомпонентных антигипертензивных комбинаций на фиксированную лизиноприл+амлодипин+индапамид обеспечивал лучший контроль АД, ангиопротекцию и уменьшение маркеров сосудистого воспаления в сочетании с улучшением углеводного обмена.

Ограничения исследования: при интерпретации данных исследования следует учитывать особенности дизайна (открытое, нерандомизированное, неконтролируемое) и малый размер когорты исследования, что может оказывать влияние на конечные результаты.

Заключение

Перевод пациентов на фиксированную комбинацию лизиноприл+амлодипин+индапамид с трехкомпонентных нефиксированных антигипертензивных комбинаций позволило достичь целевого АД через 3 мес лечения у 9 из 10 пациентов. Перевод пациентов на изучаемую фиксированную комбинацию позволил улучшить ангиопротекцию, а также уменьшить низкоинтенсивное неинфекционное воспаление.

Конфликт интересов. Публикация статьи поддержана компанией Гедеон Рихтер, что никоим образом не повлияло на результаты исследования и собственное мнение авторов.

Disclosures. The publication of the article is supported by Gedeon Richter, but it did not affect the study results and own opinion of the authors.

References / Литература

1. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). Eur Heart J. 2018;00: 1-98. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.
2. Shlyahto E.V., Kobalava Zh.D., Konradi A.O., et al. 2020 Guidelines for the management of arterial hypertension [cited by Oct 15, 2020]. Available from: https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf (In Russ.) [Шляхто Е.В., Кобалава Ж.Д., Конради А.О., и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации (2020). [цитировано 15.10.2020]. Доступно на: https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf].
3. Nemcsik J., Cseprekál O., Tislér A. Measurement of Arterial Stiffness: A Novel Tool of Risk Stratification in Hypertension. Adv Exp Med Biol. 2017;956:475-88. DOI:10.1007/5584_2016_78.
4. Chen X., Huang B., Liu M., Li X. Effects of different types of antihypertensive agents on arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Thorac Dis. 2015;7(12):2339-47. DOI:10.3978/j.issn.2072-1439.2015.12.58.
5. Morgan T., Lauri J., Bertram D., Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. Am J Hypertens. 2004;17:118-23. DOI:10.1016/j.amjhyper.2003.09.012.
6. Mackenzie I.S., McEniery C.M., Dhakam Z., et al. Comparison of the effects of antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension. Hypertension. 2009;54(2):409-13. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.133801.
7. Elliott W.J., Childers W.K. Should β blockers no longer be considered first-line therapy for the treatment of essential hypertension without comorbidities? Curr Cardiol Rep. 2011;13(6):507-16. DOI:10.1007/s11886-011-0216-z.
8. Hirata K., Vlachopoulos C., Adji A., O'Rourke M.F. Benefits from angiotensin-converting enzyme inhibitor 'beyond blood pressure lowering': beyond blood pressure or beyond the brachial artery? J Hypertens. 2005;23(3):551-6. DOI:10.1097/01.hjh.0000160211.56103.48.
9. London G.M., Pannier B., Guerin A.P., et al. Cardiac hypertrophy, aortic compliance, peripheral resistance, and wave reflection in end-stage renal disease. Comparative effects of ACE inhibition and calcium channel blockade. Circulation. 1994;90(6):2786-96. DOI:10.1161/01.cir.90.6.2786.
10. Dhakam Z., McEniery C.M., Yasmin A., et al. Atenolol and eprosartan: differential effects oncentral blood pressure and aortic pulse wave velocity. Am J Hypertens. 2006;19(2):214-9. DOI:10.1016/j.amjhyper.2005.08.007.
11. Mahmud A., Feely J. Favourable effects on arterial wave reflection and pulse pressure amplification of adding angiotensin II receptor blockade in resistant hypertension. J Hum Hypertens. 2000;14:541-6. DOI:10.1038/sj.jhh.1001053.
12. Sharman J.E., Stanton T., Reid C.M., et al. Targeted LOWering of Central Blood Pressure in patients with hypertension: Baseline recruitment, rationale and design of a randomized controlled trial (The LOW CBP study). Contemp Clin Trials. 2017;62:37-42. DOI:10.1016/j.cct.2017.08.010.
13. Boutouyrie P., Achouba A., Trunet P., Laurent S. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study. Hypertension. 2010;55(6):1314-22. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.148999.
14. Matsui Y., O'Rourke M.F., Hoshide S., et al. Association between aldosterone induced by antihypertensive medication and arterial stiffness reduction: the J-CORE Study. Atherosclerosis. 2011;215(1):184-8. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2010.12.022.
15. Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R., et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentrerandomised controlled trial. Lancet. 2005;366:895-906. DOI:10.1016/S0140-6736(05)67185-1.
16. Manisty C.H., Zambanini A., Parker K.H., et al. Differences in the magnitude ofwave reflection account for differential effects of amlodipine- versus atenolol-based regimens on central blood pressure: an Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial substudy. Hypertension. 2009;54(4):724-30. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.125740.
17. Guerin A.P., Blacher J., Pannier B. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. Circulation. 2001;103(7):987-92. DOI:10.1161/01.cir.103.7.987.
18. Ridker P.M. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. Circulation 2003;107(3):363-9. DOI:10.1161/01.cir.0000053730.47739.3c.
19. Roberts E.R., Green D., Kadam U.T. Chronic condition comorbidity and multidrug therapy in general practice populations: a cross-sectional linkage study. BMJ Open. 2014;4(7):e005429. DOI:10.1136/bmjopen-2014-005429.
20. Doupis J., Papanas N., Cohen A., et al. Pulse Wave Analysis by Applanation Tonometry for the Measurement of Arterial Stiffness. Open Cardiovasc Med J. 2016;31(10):188-95. DOI:10.2174/1874192401610010188.

21. Van Bortel L.M., De Backer T., Segers P. Standardization of arterial stiffness measurements make them ready for use in clinical practice. Am J Hypertens. 2016;29(11):1234-6. DOI:10.1093/ajh/hpw084.
22. Williams B., Lacy P.S., Thom S.M., et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. Circulation. 2006;113:1213-25. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595496.
23. Takami T., SaitoY. Effects of Azelnidipine plus OlmesaRTAn versus amlodipine plus olmesartan on central blood pressure and left ventricular mass index: the AORTA study. Vasc Health Risk Manag. 2011;7:383-90. DOI:10.2147/VHRM.S21991.
24. Kastanayan A.A., Zheleznjak E.I., Hagush A.K., et al. The relationship between blood pressure variability and cardiovascular remodeling in hypertension developed in the elderly. Arterial Hypertension. 2016;22(4):389-400. (In Russ.) [Кастанаян А.А., Железняк Е.И., Хагуш А.К., и др. Взаимосвязь вариабельности артериального давления и сердечно-сосудистого ремоделирования при развитии артериальной гипертензии в пожилом возрасте. Артериальная Гипертензия. 2016;22(4):389-400].
25. Vlachopoulos C., Xaplanteris P., Vyssoulis G., et al. Association of Serum Uric Acid Level With Aortic Stiffness and Arterial Wave Reflections in Newly Diagnosed, Never-Treated Hypertension. Am J Hypertens. 2011;24(1):33-9. DOI:10.1038/ajh.2010.111.
26. Choi H.K., Soriano L.C., Zhang Y. et al. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study. BMJ. 2012;344:d8190. DOI:10.1136/bmj.d8190.
27. Reyes A.J. Cardiovascular drugs and serum uric acid. Cardiovasc Drugs Ther. 2003;17(5-6):397-414. DOI:10.1023/b:card.0000015855.02485.e3.
28. Barzilay J.I, Davis B.R., Pressel S.L., et al. Long-term effects of incident diabetes mellitus on cardiovascular outcomes in people treated for hypertension: the ALLHAT Diabetes Extension Study Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2012;5(2):153-62. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.111.962522.

About the Authors:
Sergey V. Nedogoda *– MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Internal Medicine, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University*
Tatiana N. Sanina *– MD, PhD, Associate Professor, Chair of Internal Medicine, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University*
Vera V. Tsoma *– MD, PhD, Associate Professor, Chair of Internal Medicine, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University*
Alla A. Ledyaeva *– MD, PhD, Assistant, Chair of Internal Medicine, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University*
Elena V. Chumachek *– MD, PhD, Associate Professor, Chair of Internal Medicine, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University*
Alla S. Salasyuk *– MD, PhD, Associate Professor, Chair of Internal Medicine, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University*
Daniil S. Vlasov *– Post-graduate Student, Chair of Internal Medicine, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University*
Olga I. Bychkova *– MD, PhD, Head of Military Fedical Service, Federal Security Service of Russia of the Volgograd Region*

Сведения об авторах:
Недогода Сергей Владимирович *– д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет*
Санина Татьяна Николаевна *– к.м.н., доцент, кафедра внутренних болезней, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет*
Цома Вера Владимировна *– к.м.н., доцент, кафедра внутренних болезней, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет*
Ледяева Алла Александровна *– к.м.н., ассистент, кафедра внутренних болезней, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет*
Чумачек Елена Валерьевна *– к.м.н., доцент, кафедра внутренних болезней, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет*
Саласюк Алла Сергеевна *– к.м.н., доцент, кафедра внутренних болезней, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет*
Власов Даниил Сергеевич *– аспирант, кафедра внутренних болезней, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет*
Бычкова Ольга Игоревна *– к.м.н., начальник военно-медицинской службы Управления ФСБ России по Волгоградской области*