

Сосудистые эффекты фиксированной комбинации периндоприла аргинина и индапамида у больных артериальной гипертензией

К.В. ПРОТАСОВ, Д.А. СИНКЕВИЧ, И.В. РЕШИНА, Н.В. ЖИЖКО, С.И. ЛОГОВИКОВА, Л.В. ГОЛУБЕВА

ГБОУ ДПО Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования Минздрава России, 664079 Иркутск, м/р Юбилейный, 100; МБУЗ Городская поликлиника № 11; НУЗ ДКБ на ст. Иркутск-пассажирский ОАО «РЖД»; МАУЗ Клиническая больница № 1, Иркутск

Vascular Effects of the Perindopril Arginine and Indapamide Fixed Combination in Patients With Arterial Hypertension

K.V. PROTASOV, D.A. SINKEVICH, I.V. RESHINA, N.V. ZHIZHKO, S.I. LOGOVIKOVA, L.V. GOLUBEVA

Irkutsk State Medical Academy, City Polyclinic N11, Railway Hospital, City Hospital N1, Irkutsk, Russia
Irkutsk State Medical Academy for Postgraduate Education Health Ministry of Russia, m/p Jubilee, 100, 664079 Irkutsk, Russia

Цель работы: исследовать динамику показателей сосудистой жесткости и функции эндотелия у больных артериальной гипертензией (АГ) под влиянием фиксированной комбинации периндоприла аргинина и индапамида. В исследование включены 30 пациентов с эссенциальной АГ 1—3-й степени (средний возраст 49 лет). Длительность лечения составила 24 нед. Оценивали влияние фиксированной комбинации периндоприла аргинин/индапамид на уровень центрального артериального давления (АД) в аорте, давление прироста, аугментационный индекс, скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) на каротидно-фemorальном и каротидно-радиальном сегментах, эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) плечевой артерии, офисное и среднесуточное АД, активную ортостатическую пробу. Исследование по протоколу завершили 27 человек. **Результаты.** Отмечено достоверное снижение центрального систолического АД на 10,5 мм рт.ст., давления прироста в аорте на 3,6 мм рт.ст. и аугментационного индекса на 6,5%. Каротидно-радиальная СРПВ уменьшилась на 0,8 м/с, каротидно-фemorальная СРПВ не изменялась. Выявлено увеличение ЭЗВД к 12-й неделе исследования. Прирост ЭЗВД коррелировал со степенью снижения центрального систолического АД ($r=-0,48$; $p=0,02$). Офисное и среднесуточное АД снизилось на 15,8/10,0 и 10,0/7,5 мм рт.ст. соответственно. Целевого АД <140/90 мм рт.ст. достигли 20 (74,1%) пациентов. При этом не нарастала ортостатическая гипотензия. **Вывод.** Сделан вывод о вазопротеktivном эффекте фиксированной комбинации периндоприла аргинин/индапамид в виде снижения амплитуды отраженной пульсовой волны, уменьшения жесткости периферических сосудов, улучшения функции эндотелия у больных АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, центральное артериальное давление, аугментационный индекс, скорость распространения пульсовой волны, отраженная пульсовая волна, жесткость артерий, эндотелийзависимая вазодилатация, периндоприл аргинин, индапамид.

The aim of the study was to investigate the dynamics of arterial stiffness and endothelial function parameters under the influence of perindopril arginine and indapamide fixed combination in arterial hypertension (AH) patients. 30 persons with 1—3 degree AH were included into the study. The treatment duration was 24 weeks. Central aortic blood pressure (BP), augmentation pressure and index (Alx), carotid-femoral and carotid-radial pulse wave velocity (PWV), brachial artery endothelium-dependent vasodilatation (EDVD), office and ambulatory BP as well as orthostatic BP falls were evaluated under the influence of selected therapy. 27 patients completed the study protocol. **Results** showed that aortic systolic BP was significantly reduced by 10.7 mmHg, augmentation pressure — by 3.6 mmHg and Alx — by 6.5%. Carotid-radial PWV decreased by 0.8 m/s. Carotid-femoral PWV did not change. We also revealed the EDVD increase by week 12. The EDVD growth was correlated with degree of aortic systolic BP reduction ($r=-0.48$, $p=0.02$). Office and ambulatory BP declined by 15.8/10.0 and 10.0/7.5 mmHg respectively. The target BP <140/90 mmHg was achieved in 20 (74.1%) persons. At the same time the orthostatic hypotension did not rise. **Conclusion.** We concluded that perindopril arginine/indapamide fixed combination improved vascular function in hypertensive patients by wave reflection reduction, peripheral arterial stiffness lowering and endothelial function improvement.

Key words: arterial hypertension; central blood pressure; augmentation index; pulse wave velocity; wave reflection; arterial stiffness; endothelium-dependent vasodilatation; perindopril arginine; indapamide.

Прогностическое и клиническое значение морфофункционального состояния сосудов у больных артериальной гипертензией (АГ) является предметом интенсивных научных изысканий в последнее десятилетие. В настоящее время разработаны надежные, хорошо апробированные и доступные в клинической практике сосудистые критерии стратификации риска при АГ. Это неинвазивные признаки атеросклероза — толщина интимы—медии сонной артерии и лодыжечно-плечевой индекс давления [1]. Особый интерес в последние годы вызывают харак-

теристики жесткости сосудистой стенки — скорость распространения пульсовой волны (СРПВ), пульсовое давление (ПД) и центральное артериальное давление (АД) в аорте, поскольку появились весомые доказательства их тесной ассоциации с выживаемостью больных АГ [2–5]. Однако вопрос, позволит ли медикаментозная коррекция эластических свойств артерий уменьшить риск развития сердечно-сосудистых осложнений АГ и смерти от них, остается до конца нерешенным. Лишь в одном завершенном контролируемом исследовании CAFÉ-ASCOT (2006) выяснено, что снижение центрального АД под влиянием комбинации амлодипин/периндоприл сопровождалось улучшением прогноза у больных АГ, в отличие от комбинации атенолол/бендрофлуметиазид [6]. Необходимы

дополнительные клинические изыскания для обоснования новой цели фармакотерапии АГ — уменьшения ригидности артерий. Нуждаются в уточнении данные о влиянии антигипертензивных препаратов различных классов на отдельные параметры жесткости сосудов. Анализ ранее проведенных рандомизированных исследований показал, что положительное влияние на жесткость сосудов оказывают ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) периндоприл и диуретик индапамид как в виде монотерапии [7, 8], так и в комбинации друг с другом [9, 10]. Воздействие новой формы периндоприла, содержащей его аргининовую соль, в составе фиксированной комбинации с индапамидом (нолипрел А) на эластические свойства сосудов ранее не изучалось. Кроме того, не проводилась комплексная оценка динамики различных параметров жесткости и отраженной пульсовой волны (ПВ) во взаимосвязи с изменением функции эндотелия на фоне данного режима лечения. Это и определило цель работы: исследовать динамику показателей сосудистой жесткости и функции эндотелия у больных АГ под влиянием фиксированной комбинации периндоприла аргинина и индапамида.

Материал и методы

Проведено открытое неконтролируемое клиническое исследование продолжительностью 24 нед. В исследование включали больных АГ. Критерии включения: АГ 1—3-й степени, отсутствие противопоказаний к приему ингибиторов АПФ или индапамиду, возраст моложе 70 лет. Критерии исключения: симптоматическая АГ, острый инфаркт миокарда и мозговой инсульт в предшествующие 6 мес, нестабильная стенокардия, хроническая сердечная недостаточность IIб и III стадии, фибрилляция предсердий, уровни креатинина сыворотки ≥ 177 мкмоль/л и скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин. Всего в исследование по указанным критериям были включены 30 человек — 17 женщин и 13 мужчин. Все пациенты согласно Национальному стандарту РФ «Надлежащая клиническая практика» [11] были осведомлены о цели, характере, методах и возможных последствиях исследования. Получено информированное согласие на его проведение. Протокол исследования одобрен комиссией по этике ГБОУ ДПО ИГМАПО Минздрава России.

У больных, получавших ранее антигипертензивную терапию, отменяли снижающие АД средства на срок от 3 до 7 дней, но не менее чем на 5 периодов полувыведения препарата. При абсолютных показаниях (постинфарктный кардиосклероз, хроническая сердечная недостаточность) пациентам разрешалось продолжить прием β -адреноблокаторов. По окончании «отмывочного» периода (для пациентов, не принимавших антигипертензивную терапию, — на 1-м визите) проводили антропометрию, измеряли офисное АД и частоту сердечных сокращений (ЧСС) в положении сидя трехкратно с интервалом 2 мин (валидированный тонометр Omron M4 I), выясняли статус курения. Осуществляли суточное мониторирование АД (СМАД) при помощи мониторов CardioTens-01 и Card(X)plore с интервалом измерений

15 мин днем и 30 мин ночью. Аппараты программировали на пороговые уровни АД для АГ 140/90 мм рт.ст. в активный период и 120/80 мм рт.ст. — в пассивный, для артериальной гипотонии — 90/70 мм рт.ст. Оценивали среднесуточные, среднедневные и средненочные значения АД, среднесуточную ЧСС, показатели суточного ритма АД и индексы артериальной гипотензии. Учитывали наличие в анамнезе ассоциированных с АГ сердечно-сосудистых заболеваний.

Анализ ПВ в аорте выполняли с помощью лучевой-аортальной трансформирующей функции с использованием системы Sphygmocor. Для этого предварительно в положении больного лежа измеряли периферическое АД для калибровки ПВ. Затем с помощью аппланационного тонометра получали контур ПВ на лучевой артерии. Расчет центральных параметров гемодинамики — систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) и ПД в аорте, аугментационного индекса (AIx) и давления аугментации (прироста), приведенных к пульсу 75 уд/мин, — производился автоматически посредством валидированной генерализованной функции преобразования.

СРПВ измеряли с помощью модуля, интегрированного в систему Sphygmocor. Для этого последовательно регистрировали ПВ на сонной и лучевой (каротидно-радиальный сегмент, СРПВс-г), сонной и бедренной (каротидно-фemorальный сегмент, СРПВс-ф) артериях с автоматическим расчетом времени задержки, оценивали расстояния между точками пульсации [12].

Осуществляли тест с эндотелийзависимой вазодилатацией (ЭЗВД) по методике D.S. Celermajer [13]. С этой целью в режиме дуплексного сканирования лоцировали плечевую артерию на 3—10 см выше локтевого сгиба (сканер LogiqBook). Определяли ее диаметр исходно, а также на 90-й секунде после 5-минутной компрессии предплечья тонометрической манжетой. Оценивали изменение сосудистого диаметра на фоне пробы в процентах от исходного.

Проводили активную ортостатическую пробу. Для этого исходно в положении больного лежа и через 2 мин после самостоятельного перехода в ортостаз измеряли САД и ДАД. Рассчитывали разницу АД. Пробу считали положительной при снижении САД в ортостазе более чем на 20 мм рт.ст. и/или ДАД более чем на 10 мм рт.ст. [14].

Затем пациентам назначали фиксированную комбинацию периндоприла аргинина 2,5 мг и индапамида 0,625 мг (нолипрел А, «Лаборатории Сервье», Франция) однократно утром перед приемом пищи. По истечении 4 нед (2-й визит) осуществляли контроль офисного АД. Если целевой уровень АД ($< 140/90$ мм рт.ст.) не был достигнут, назначали нолипрел А форте с увеличенной в 2 раза дозой периндоприла аргинина и индапамида. Через 12 нед от начала исследования (3-й визит) измеряли периферическое и центральное АД, СРПВ, проводили тест с ЭЗВД и ортостатическую пробу. Больным, не достигшим целевого уровня АД, назначали нолипрел А форте или (в случае удвоения дозы на предыдущем визите) назначали нолипрел А Би-форте (10 мг периндоприла аргинина/2,5 мг индапамида) или добавляли дигидропиридиновый антагонист кальция амлодипин в дозе 5—10 мг. На заключительном (4-м) визите через 24 нед

от начала исследования повторяли СМАД и оценивали морфофункциональное состояние сосудов по указанным выше параметрам. На всех этапах регистрировали побочные эффекты препарата. При САД <110 мм рт.ст. дозу нолипрела А уменьшали в 2 раза. Схема исследования представлена на рисунке.

Рассчитывали средние значения изучаемых показателей и оценивали их динамику по разности конечных и исходных значений. Поскольку распределение данных отличалось от нормального, использовали непараметрические методы статистики. Средние величины отображали в виде медианы (*Me*) с указанием интерквартильного интервала. Статистическую значимость различий в зависимых выборках определяли с помощью критериев Вилкоксона, χ^2 и по Фридману (ранговый дисперсионный анализ, ANOVA). Рассчитывали корреляции Спирмена между

динамикой ЭЗВД и динамикой параметров сосудистой жесткости за 12 и 24 нед исследования. Применяли пакет прикладных программ Statistica 8.0 («Statsoft», США).

Результаты

Исследование по протоколу полностью завершили 27 (90%) человек. Один пациент отказался от дальнейшего участия в испытании, у одной пациентки развился ишемический инсульт, у одного мужчины отмечено появление сухого кашля на фоне приема препарата, что явилось причиной его отмены. Исходная клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Мы проанализировали динамику изучаемых показателей на фоне курсового лечения фиксированной комбинацией периндоприла аргинина/индапамида.

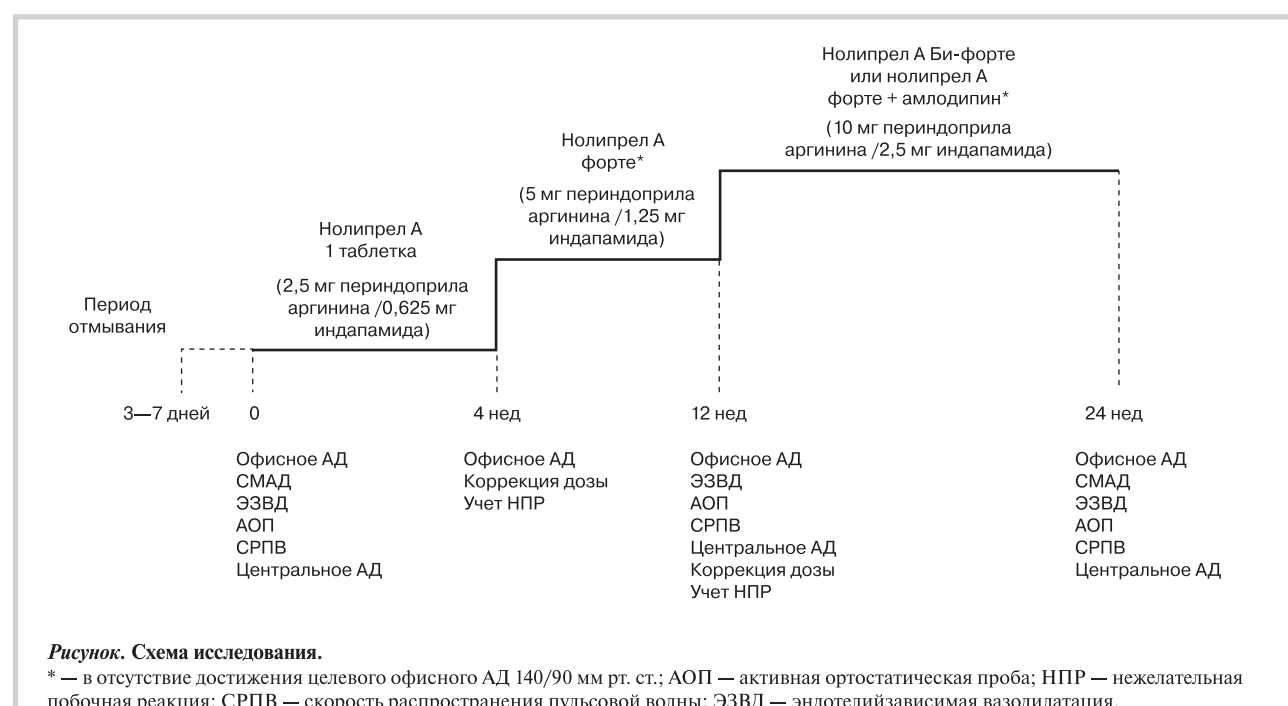


Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемой группы больных АГ

Показатель	Значение
Возраст, годы	49,0 (43—59)
Мужчины/женщины, абс. число	11/16
Индекс массы тела, кг/м ²	27,7 (25—32)
Длительность АГ, годы	10,0 (5—10)
Активное курение, абс. (%)	8 (29,6)
Лечение на момент включения в исследование, абс. (%):	
ингибитор АПФ	12 (44,4)
БРА	3 (11,1)
АК	0
β-адреноблокатор	10 (37)
диуретики	5 (18,5)
монотерапия	10 (37)
комбинированная терапия	9 (33,3)
всего	19 (70,4)
ССЗ, ассоциированные с АГ, абс. (%):	
стенокардия напряжения	8 (29,6)
ИМ в анамнезе	1 (3,7)

Примечание. АГ — артериальная гипертензия; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ИМ — инфаркт миокарда; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; БРА — блокатор рецепторов к ангиотензину II; АК — антагонист кальциевых каналов.

Средняя суточная доза препарата по итогам 2-го визита составила 3,33/0,83 мг периндоприла аргинина/индапамида, после 3-го визита — 4,16/1,04 мг, соответственно. За весь курс лечения увеличение дозы в связи с отсутствием достижения целевого уровня АД потребовалось у 10 (37%) пациентов, у одного (3,7%) больного к лечению был добавлен амлодипин.

В табл. 2 отображена динамика среднего офисного АД на фоне приема препарата.

Согласно приведенным данным прием препарата к концу исследования сопровождался выраженным снижением офисного САД и ДАД в среднем на 15,8 (-25; -10) и 10,0 (-17; 0) мм рт.ст. соответственно. К 4-му визиту у 20 (74,1%) человек был достигнут целевой уровень АД <140/90 мм рт.ст. В табл. 3 приведена динамика основных параметров СМАД за период наблюдения.

Из приведенной таблицы следует, что на фоне лечения среднесуточные и среднедневные уровни САД и ДАД, а также ночное САД и пульсовое АД статистически значимо снизились. Медиана изменения среднесуточного САД составила -10,0 (-21; -4) мм рт.ст., ДАД -7,5 (-19; 0) мм рт.ст. Прием препарата не влиял на уровни АД днем и за сутки в целом, ЧСС, суточный индекс и индексы времени гипотензии САД и ДАД.

В табл. 4 отражена динамика показателей морфофункционального состояния артерий на фоне приема нолипрела А.

Из представленных данных видно, что прием нолипрела А в течение 24 нед сопровождался достоверным снижением центрального САД, ДАД, давления прироста, аугментационного индекса и СРПВ на каротидно-радиальном сегменте. На 12-й неделе отмечен прирост степени ЭЗВД. За 6 мес лечения средняя степень снижения САД

в аорте составила 10,5 мм рт.ст., давления прироста — 3,6 мм рт.ст., индекса аугментации — 6,5% и СРПВс-г — 0,8 м/с. Выявлена обратная корреляция между динамикой ЭЗВД за первые 12 нед и степенью изменения центрального САД к 12-й и 24-й неделям исследования ($r=-0,40$; $p=0,04$ и $r=-0,48$; $p=0,02$ соответственно).

Среди нежелательных побочных реакций у одного (3,3%) пациента отмечен сухой кашель, случаев избыточной артериальной гипотензии при офисном измерении АД и СМАД (по гипотензивному временному индексу) не отмечено. По результатам активной ортостатической пробы САД при переходе в ортостаз исходно не изменилось — 0,0 (-6; +9), на 12-й неделе снизилось на 1,5 (-7; +6) мм рт.ст., а к концу исследования — на 1,0 (-5; +9) мм рт.ст. ($p=0,32$, ANOVA). Динамика ДАД составила +7,0 (+4; +13), +6,5 (+3; +11) и +7,0 (+3; +11) мм рт.ст., соответственно ($p=0,38$, ANOVA). На 1-м визите случаев снижения АД более чем на 20/10 мм рт.ст. в положении стоя не отмечалось. На фоне приема препарата данная реакция выявлена у 2 пациентов к 12-й неделе и у 2 пациентов к 24-й неделе лечения ($p=0,15$, критерий χ^2). Таким образом, достоверных сдвигов выраженности и частоты ортостатической гипотензии не отмечено.

Обсуждение

Можно с уверенностью утверждать, что повышенная жесткость магистральных артерий не только указывает на поражение органов-мишеней, но и во многом определяет прогноз сердечно-сосудистых осложнений АГ. К основным патофизиологическим эффектам увеличения жесткости и отраженной волны относятся повышение

Таблица 2. Динамика офисного АД и ЧСС на фоне применения комбинации периндоприла аргинина/индапамида

Параметр	Исходно	Через 4 нед	Через 12 нед	Через 24 нед
САД, мм рт.ст.*	145,8 (139; 155)	132,5 (130; 140)	131,7 (123; 138)	128,3 (123; 143)
ДАД, мм рт.ст.*	90,0 (84; 98)	81,7 (80; 90)	80,0 (77; 85)	80,0 (75; 87)
ЧСС, уд/мин	75,5 (66; 82)	72,0 (66; 76)	72,0 (68; 75)	70,0 (68; 75)

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4 данные представлены в виде медианы (интерквартильный интервал). САД — систолическое АД; ДАД — диастолическое АД; ЧСС — частота сердечных сокращений; * — $p < 0,001$ для различий между группами (ANOVA).

Таблица 3. Параметры СМАД на фоне приема комбинации периндоприла аргинина/индапамида

Параметр	Исходно	Через 24 нед
САД-24, мм рт.ст.	132,0 (125; 142)	123,0 (116; 131)*
ДАД-24, мм рт.ст.	85,0 (72; 90)	80,0 (68; 82)**
ПД-24, мм рт.ст.	52,0 (47; 57)	47,0 (41; 53)
ЧСС-24, уд/мин	70,8 (67; 82)	71,0 (66; 74)
СИ САД, %	11,0 (6; 17)	12,9 (9; 16)
СИ ДАД, %	17,0 (8; 22)	17,0 (12; 20)
ГВИ САД-24, %	0,0 (0; 0)	0,0 (0; 0)
ГВИ ДАД-24, %	0,0 (0; 3)	2,0 (0; 11)
САД-день, мм рт.ст.	138,0 (130; 145)	127,0 (120; 138)*
ДАД-день, мм рт.ст.	89,0 (75; 96)	84,0 (74; 87)***
ПД-день, мм рт.ст.	52,0 (48; 57)	48,0 (41; 52)
САД-ночь, мм рт.ст.	120,0 (113; 134)	111,0 (106; 116)*
ДАД-ночь, мм рт.ст.	65,0 (61; 80)	69,0 (62; 70)
ПД-ночь, мм рт.ст.	49,0 (46; 55)	46,0 (40; 52)***

Примечание. САД-24, ДАД-24, ПД-24, ЧСС-24 — среднесуточные значения систолического артериального давления, диастолического артериального давления, пульсового давления и частоты сердечных сокращений соответственно; СИ — суточный индекс; ГВИ — гипотонический временной индекс; * — $p < 0,01$; ** — $p = 0,02$; *** — $p = 0,05$.

Таблица 4. Морфофункциональное состояние артерий на фоне приема комбинации периндоприла аргинина/индапамида

Параметр	Исходно	Через 12 нед	Через 24 нед
Центральное САД, мм рт.ст.	133,5 (119; 155)	122,0 (117; 136)*	127,0 (115; 143)**
Центральное ДАД, мм рт.ст.	90,5 (83; 110)	84,0 (79; 95)*	85,0 (79; 99)**
Центральное ПД, мм рт.ст.	44,0 (35; 50)	36,0 (31; 43)	40,0 (35; 43)
Калибровочное периферическое САД, мм рт.ст.	145,0 (132; 160)	132,0 (129; 145)*	138,0 (131; 152)
Калибровочное периферическое ДАД, мм рт.ст.	90,5 (82; 109)	83,0 (78; 94)*	84,0 (78; 98)**
Давление прироста, мм рт.ст.	11,0 (6; 14)	10,0 (6; 16)	9,0 (4; 13)**
AIx75, %	28,5 (20; 36)	27,0 (16; 37)	26,0 (12; 31)**
СРПВс-ф, м/с	7,9 (7; 10)	8,3 (7; 9)	8,1 (7; 9)
СРПВс-г, м/с	9,2 (8; 10)	9,4 (8; 11)	8,2 (7; 9)**
ЭЗВД, %	2,0 (0; 6)	5,4 (2; 11)*	2,7 (0; 7)

Примечание. AIx75 — индекс аугментации, приведенный к частоте сердечных сокращений 75 уд/мин; СРПВс-ф и с-г — скорость распространения пульсовой волны на каротидно-фemorальном и каротидно-радиальном сегментах; ЭЗВД — эндотелийзависимая вазодилатация; * — $p_{1-2} < 0,02$; ** — $p_{1-3} < 0,05$.

нагрузки на миокард и развитие его гипертрофии, усиление ремоделирования артерий из-за повышения САД в аорте, субэндокардиальная ишемия из-за снижения центрального ДАД, повреждение белого вещества головного мозга, повышение риска разрыва атеросклеротической бляшки вследствие больших пульсовых колебаний [15, 16]. Эффекты фармакологического воздействия на показатели жесткости активно изучаются. Наиболее многочисленные и убедительные факты, подтверждающие способность уменьшать жесткость сосудов, получены для ингибиторов АПФ, и прежде всего для периндоприла. Одним из первых, где отмечалось снижение СРПВ на фоне приема периндоприла в виде монотерапии, было исследование COMPLIOR (2001) с участием более 2000 пациентов [7]. Доказана способность периндоприла улучшать параметры жесткости и отраженной волны в составе комбинаций с амлодипином [6] и индапамидом [9, 10, 17, 18].

В последние годы в клинической практике используется новая соль периндоприла — периндоприла аргинин. Несмотря на то что фармакокинетические исследования продемонстрировали полную биоэквивалентность новой формы периндоприла ранее используемой [19], возможно, требуются дополнительные доказательства применимости результатов уже проведенных исследований к новому препарату. Недавно опубликованы итоги крупного отечественного клинического испытания периндоприла аргинина в сочетании с индапамидом СТРАТЕГИЯ А (2012), в котором доказана высокая антигипертензивная эффективность препарата [20]. Получены первые сведения о способности периндоприла аргинина в монотерапии снижать СРПВ и центральное АД у больных АГ в сочетании с ожирением [21]. По итогам нашей работы впервые появилась возможность оценить влияние фиксированной комбинации периндоприла аргинина и индапамида на морфофункциональное состояние артерий различного калибра.

Основным результатом данного исследования явилось достоверное падение центрального САД и давления прироста в аорте, аугментационного индекса под влиянием шестимесячного приема нолипрела А, что указывает на его способность снижать величину отраженной ПВ. Различия уровней центрального ПД не достигло статистической значимости. Эти данные вполне согласуются с результатами ранее проведенных плацебо-контролируе-

мых испытаний. Так, периндоприл уменьшал давление аугментации в аорте у больных изолированной систолической АГ [22]. В ставшем уже классическим исследовании CAFÉ-ASCOT (2006) центральное ПД и САД на фоне терапии, основанной на амлодипине/периндоприле, было ниже, чем в группе, получавшей атенолол/бендрофлуметиазид, несмотря на одинаковую степень снижения периферического АД [6]. Наиболее близкими к полученным нами оказались результаты исследования REASON (2001), в котором на фоне приема фиксированной комбинации нолипрел/индапамид САД, ПД, давление прироста и индекс аугментации в аорте и сонной артерии уменьшались в большей степени, чем при лечении атенололом. Следует, однако, заметить, что анализ ПВ в данной работе осуществлялся с помощью системы «Complior» [9].

Прямое влияние нолипрела А на жесткость сосудистой стенки по степени снижения СРПВ оказалось не столь очевидным. Прием препарата не изменял скорость ПВ по аорте. Наши данные косвенно подтверждают результаты испытания CAFÉ-ASCOT, в котором по окончании срока наблюдения отсутствовали различия по СРПВ в сравниваемых группах. В исследовании REASON падение СРПВ по аорте под влиянием нолипрела было незначительным (в среднем на 0,8 м/с), хотя и достоверным, и не отличалось от такового в группе атенолола. Не выявлено динамики СРПВ и у больных сахарным диабетом 2-го типа под влиянием шестимесячного курса приема периндоприла в дозе 4 мг [23]. В ряде других работ, напротив, получены убедительные доказательства достоверного снижения СРПВ под влиянием периндоприла [7, 10, 18, 21, 24]. Аналогичная способность выявлена и для индапамида в виде монотерапии [25]. Возможной причиной незначительного влияния препарата на аортальную СРПВ в нашей работе являются ее невысокие исходные значения (7,9 м/с), что связано с относительно молодым возрастом пациентов. Кроме того, длительность исследования могла оказаться недостаточной для оценки воздействия нолипрела А на структурный компонент жесткости.

В отличие от жесткости аорты, клиническая и прогностическая значимость локальной сосудистой жесткости, оцениваемой по СРПВ на периферических сегментах артериального русла, до сих пор не определена. Ранее нами получены аргументы в пользу существования взаимосвязи между каротидно-радиальной СРПВ и клиническими исходами по «мягким» точкам (в частности, гипер-

трофией миокарда) [26, 27]. В настоящем исследовании прием нолипрела А сопровождался явным снижением сосудистой жесткости периферических сосудов в виде уменьшения каротидно-радиальной СРПВ на 0,8 м/с. Этот факт соответствует ранее опубликованным данным о периндоприле [28] и комбинации периндоприл/индапамид [18]. Можно предположить, что причиной выявленного эффекта является воздействие периндоприла аргинина на динамическую составляющую сосудистой жесткости — тонус гладкой мускулатуры — за счет подавления вазоконстрикторного эффекта ангиотензина II. Индапамид также способен вызывать расширение периферических сосудов. Указанный феномен, по-видимому, и является ключевым механизмом выявленного нами снижения центрального АД в аорте: дилатация артерий не только уменьшает скорость распространения, но и отдаляет точки отражения волны, что обуславливает более позднее появление и меньшую амплитуду отраженной волны.

Существенным результатом работы является выявленная способность нолипрела А улучшать функцию эндотелия по данным пробы с ЭЗВД. Ранее аналогичный эффект периндоприла отмечен при ишемической болезни сердца в рандомизированных исследованиях PERTINENT [29] и PERFECT [30], а также отечественными авторами [28]. Восстановление функции эндотелия, помимо прочих хорошо известных благоприятных последствий, может уменьшить жесткость сосудов за счет сосудорасширяющего, противовоспалительного и антипролиферативного действия окиси азота. Косвенным доказательством тому является обнаруженная нами корреляция между динамикой функции эндотелия и АД в аорте: по мере улучшения сосудодвигательной функции эндотелия в виде прироста ЭЗВД центральное САД уменьшалось.

Результаты исследования свидетельствуют о выраженной антигипертензивной активности нолипрела А: на относительно небольшой дозе (в среднем 4,16/1,04 мг) 74,1% пациентов достигли целевого уровня АД.

Подтвердилась и отличная переносимость препарата. Кроме того, хороший снижающий АД эффект нолипрела А не сопровождался увеличением индексов систолической гипотонии и склонностью к ортостатизму, что свидетельствует о его высокой гемодинамической безопасности.

Итак, анализ выявленных нами и опубликованных ранее фактов позволяет предположить, что по совокупному, комплексному влиянию на морфофункциональное состояние сосудов и центральную гемодинамику комбинация новой соли периндоприла аргинина и индапамида у больных АГ окажется оптимальной и перспективной.

Заключение

Прием в течение 6 мес фиксированной комбинации периндоприла аргинина/индапамида (нолипрел А, «Лаборатории Сервье», Франция) у больных артериальной гипертензией сопровождался улучшением эластических свойств аорты в виде уменьшения центрального систолического давления в среднем на 10,5 мм рт.ст., давления прироста в аорте на 3,6 мм рт.ст. и аугментационного индекса на 6,5%.

Под влиянием нолипрела А скорость распространения пульсовой волны на каротидно-радиальном сегменте снизилась в среднем на 0,8 м/с, что свидетельствует об уменьшении жесткости периферических сосудов. Скорость распространения пульсовой волны по аорте достоверно не изменилась.

На фоне лечения степень эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии увеличивалась, достигая максимума к 12-й неделе исследования. Это доказывает оптимизирующее влияние препарата на функцию эндотелия.

Указанные вазопротективные эффекты нолипрела А проявлялись на фоне снижения офисного и среднесуточного артериального давления на 15,8/10,0 и 10,0/7,5 мм рт.ст. соответственно. Препарат не увеличивал частоту и выраженность гипотензивных реакций.

Сведения об авторах:

ГБОУ ДПО Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования Минздравсоцразвития РФ

Кафедра терапии и кардиологии

Протасов К.В. - д.м.н., проф. кафедры.

Синкевич Д.А. - к.м.н., ассистент кафедры.

МБУЗ Городская поликлиника № 11, Иркутск

Решина И.В. - врач-кардиолог.

НУЗ Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-пассажирский ОАО «РЖД»

Жижко Н.В. - врач-кардиолог.

Логовикова С.И. - врач, участковый терапевт.

МАУЗ Клиническая больница № 1, Иркутск

Поликлиника №12

Голубева Л.В. - врач, участковый терапевт.

E-mail: protassov_k@rambler.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the ESH and ESC. *J Hypertens* 2007;25:1105—1187.
2. *Laurent S., Katsahian S., Fassot C.* et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003;34:1203—1206.
3. *Boutouyrie P., Tropeano A.I., Asmar R.G.* et al. Aortic stiffness as an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002;39:10—15.
4. *Laurent S., Boutouyrie P., Asmar R.G.* et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37:1236—1241.
5. *Roman M.J., Devereux R.B., Kizer J.R.* et al. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension* 2007;50:197—203.
6. *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—1225.
7. *Asmar R., Topouchian J., Pannier B.* et al. Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. The Complior study. Scientific, Quality Control, Coordination and Investigation Committees of the Complior Study. *J Hypertension* 2001;19:813—818.
8. *London G., Schmieder R., Calvo C., Asmar R.* Indapamide SR Versus Candesartan and Amlodipine in Hypertension: The X-CELLENT Study. *Am J Hypertens* 2006;19:113—121.
9. *Asmar R., London G., O'Rourke M., Safar M.* Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol. *Hypertension* 2001;38:922—926.
10. *Лопатин Ю.М., Иваненко В.В., Семенова Н.В.* и др. Влияние фиксированной низкодозовой комбинации периндоприла/индапамида на процессы сердечно-сосудистого ремоделирования у ранее не леченных пациентов с артериальной гипертензией. *Кардиология* 2004;5:49—55.
11. Надлежащая клиническая практика. Национальный стандарт РФ. М 2006; 56.
12. *Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L.* et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2005;27:2588—2605.
13. *Celermajer D.S., Sorensen K.E., Cooch V.M.* et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111—1115.
14. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure and multiple system atrophy. The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology (special article). *Neurology* 1996;46:1470.
15. *Laurent S., Cockcroft J.* Central aortic blood pressure. Paris: Les Laboratoires Servier 2008.
16. *Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В.* Артериальная гипертензия: ключи к диагностике и лечению. М 2007;432.
17. *Jin Y., Thijs L., Richart T.* et al. Responses of the ambulatory arterial stiffness index and other measures of arterial function to antihypertensive drug. *Hypertens Res* 2011;34:489—495.
18. *Масленникова О.М., Романчук С.В., Рачкова С.А., Назарова О.А.* Влияние гипотензивной терапии на структурно-функциональные свойства сосудистой стенки у больных гипертонической болезнью. *Тер арх* 2008;9:33—36.
19. *Telejko E.* Perindopril arginine: benefits of a new salt of the ACE inhibitor perindopril. *Curr Med Res Opin* 2007;23:953—960.
20. *Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Мартынюк Т.В.* Итоги Российского исследования СТРАТЕГИЯ А (Российская многоцентровая программа по оценке эффективности Нолипрела А форТе у пациентов с артериальной гипертензией высокого риска с недостаточным контролем артериального давления). *Consilium Medicum* 2012;1.
21. *Недогода С.В., Ледяева А.А., Чумачок Е.В.* и др. Сравнительная эффективность периндоприла А и телмисартана у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением. *Системные гипертензии* 2012;1:33—39.
22. *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;54:409—413.
23. *Manolis A.J., Iraklianos S., Pittaras A.* et al. Arterial compliance changes in diabetic normotensive patients after angiotensin-converting enzyme inhibition therapy. *Am J Hypertens* 2005;18:18—22.
24. *Lacourcière Y., Béliveau R., Conter H.S.* et al. Effects of perindopril on elastic and structural properties of large arteries in essential hypertension. *Can J Cardiol* 2004;20:795—799.
25. *Marchenko I., Chalabi T., Tzoma V.* et al. Indapamide SR versus hydrochlorothiazide for the treatment of systolic hypertension in older people. *Eur Heart J* 2008;26:612.
26. *Protasov K.V., Dzizinsky A., Sinkevich D.* Peripheral arterial stiffness and myocardial remodeling in patients with systolic-diastolic and isolated systolic arterial hypertension. *J Hypertens* 2006;25:20.
27. *Protasov K.V., Dzizinsky A., Sinkevich D.* Dynamics of carotid-radial pulse wave velocity in occlusion test is related to the target-organs damage in essential arterial hypertension. *Artery Res* 2007;1:57.
28. *Мусихина Н.А., Юферова О.В., Гапон Л.И.* Структурно-функциональные свойства сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца, влияние фелодипина и периндоприла. *Тер арх* 2009;9:13—16.
29. *Ceconi C., Fox K.M., Remme W.J.* et al. EUROPA Investigators; PERTINENT Investigators and the Statistical Committee. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovasc Res* 2007;73:237—246.
30. *Bots M.L., Remme W.J., Lüscher T.F.* et al. ACE inhibition and endothelial function: main findings of PERFECT, a sub-study of the EUROPA trial. *Cardiovasc Drugs Ther* 2007;21:269—279.
31. *Дзизинский А.А., Протасов К.В.* Артериальная жесткость как новый фактор оценки прогноза артериальной гипертензии (обзор литературы). *Бюл ВСНЦ СО РАМН* 2006;6:209—215.

Поступила 18.05.12