

Скибицкий В. В., Гугова С. Р., Фендрикова А. В., Скибицкий А. В.

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ И ВАЗОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ КОМБИНИРОВАННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ПРЕДИАБЕТОМ

<i>Цель</i>	Оценить эффективность влияния различных вариантов комбинированной фармакотерапии на показатели суточного мониторирования артериального давления (СМАД), жесткости сосудистой стенки и центрального аортального давления (ЦАД) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и предиабетом.
<i>Материал и методы</i>	В исследование были включены 120 пациентов с АГ и предиабетом. После рандомизации методом конвертов сформированы 3 группы лечения: 1-я – пациенты, получавшие периндоприл, индапамид SR и метформин (n=40); 2-я – получавшие периндоприл, моксонидин и метформин (n=40); 3-я – получавшие периндоприл, индапамид SR и амлодипин (n=40). Всем больным исходно и через 24 нед лечения проводили СМАД с определением показателей жесткости сосудистой стенки и ЦАД.
<i>Результаты</i>	Через 24 нед терапии у пациентов всех групп отмечалось статистически значимое улучшение большинства параметров СМАД, жесткости артериальной стенки и ЦАД. Во 2-й и 3-й группах больных на фоне лечения регистрировались статистически значимо более выраженные, чем в 1-й группе, позитивные изменения показателей СМАД, ригидности артериальной стенки и ЦАД. Антигипертензивный и вазопротективный эффекты применения комбинаций периндоприл + моксонидин + метформин и периндоприл + индапамид SR + амлодипин оказались сопоставимыми.
<i>Заключение</i>	Выявленные статистически значимые антигипертензивный и вазопротективный эффекты комбинации периндоприла, моксонидина и метформина в сочетании с известным позитивным метаболическим действием позволяют рекомендовать ее пациентам с АГ и предиабетом как одну из эффективных стратегий контроля АД.
<i>Ключевые слова</i>	Артериальная гипертензия; предиабет; жесткость сосудистой стенки; центральное аортальное давление; периндоприл; моксонидин; метформин
<i>Для цитирования</i>	Skibitskiy V. V., Gutova S. R., Fendrikova A. V., Skibitskiy A. V. Antihypertensive and Vasoprotective Effects of Combined Pharmacotherapy in Patients With Arterial Hypertension and Prediabetes. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(4):10–17. [Russian: Скибицкий В.В., Гугова С.Р., Фендрикова А.В., Скибицкий А.В. Антигипертензивные и вазопротективные эффекты комбинированной фармакотерапии у пациентов с артериальной гипертензией и предиабетом. <i>Кардиология</i> . 2020;60(4):10–17.]
<i>Автор для переписки</i>	Фендрикова Александра Вадимовна. E-mail: alexandra2310@rambler.ru

Артериальная гипертензия (АГ) и нарушения углеводного обмена в настоящее время – одни из самых распространенных заболеваний в России. По данным национального эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, при наличии АГ гипергликемия регистрировалась примерно у 45% мужчин и 40% женщин в возрасте 55–64 лет [1]. Эпидемиологические данные о распространенности ранних нарушений углеводного обмена (нарушенной гликемии натощак и нарушенной толерантности к глюкозе), в том числе у лиц с АГ, достаточно противоречивы. Результаты российского исследования NATION свидетельствуют, что при использовании в качестве диагностического критерия уровня гликированного гемоглобина предиабет регистрируется у 19,3% лиц [2]. В то же время по данным международного проекта HAPIEE, в Российской Федерации от 28,1 до 54,8% взрослых имеют высокий уровень глюкозы в крови натощак [3].

В свою очередь сочетание АГ с предиабетом сопровождается не только увеличением риска развития сахарного диабета (СД) 2-го типа, но и ассоциировано с повышением частоты развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в 2,41 раза [4]. Вероятно, высокий риск возникновения ССО у лиц с АГ и гипергликемией обусловлен ранними и значительными изменениями органов-мишеней и, прежде всего, сосудистой стенки. Известно, что одним из прогностически значимых индикаторов патологического ремоделирования артериальных сосудов являются увеличение их жесткости и тесно ассоциированное с ним повышение центрального аортального давления (ЦАД) [5, 6]. Согласно результатам исследования ARIC предиабет ассоциируется с увеличением жесткости артериальной стенки [7]. Кроме того, у пациентов как с АГ, так и с нарушенной толерантностью к глюкозе, жесткость сосудистой стенки служит независимым предиктором ССО

[6, 8]. В связи с этим представляется важным у больных АГ с ранними нарушениями углеводного обмена назначение эффективной фармакотерапии, позволяющей обеспечить не только достижение целевого уровня артериального давления (АД), но и клинически значимую вазопротекцию.

Согласно современным рекомендациям по лечению АГ стартовая антигипертензивная терапия включает блокатор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и антагонист кальция (АК) или тиазидный/тиазидоподобный диуретик [9]. Данные комбинации дают доказанные антигипертензивный, антиремоделлирующий эффекты, обеспечивают улучшение прогноза у большой популяции больных АГ, в том числе при нарушениях углеводного обмена.

Вместе с тем эффективность фармакотерапии пациентов с предиабетом определяется способностью антигипертензивного препарата корректировать патогенетические звенья формирования АГ, в частности инсулинорезистентность и гиперинсулинемию, а также целый каскад тесно ассоциированных с ними нейрогуморальных нарушений. Традиционно при инсулинорезистентности используется представитель класса бигуанидов метформин. В настоящее время эксперты рекомендуют назначать именно метформин больным с предиабетом для профилактики СД 2-го типа и ССО [10]. В то же время Российские рекомендации по лечению АГ в данной ситуации справедливо отдают предпочтение агонистам имидазолиновых рецепторов (АИР) [11]. Представители данного класса оказывают выраженное антигипертензивное действие и обладают доказанной способностью уменьшать инсулинорезистентность, а также дополнительнымиплейотропными свойствами: кардио-, вазо- и нефропротективными [12–14]. Вместе с тем результаты исследований по влиянию АИР, в частности моксонидина, на прогностически важные показатели суточного профиля АД противоречивы и немногочисленны, а эффективность данного класса в отношении регресса жесткости сосудистой стенки и ЦАД у больных АГ с предиабетом практически не изучена.

В связи с этим целью настоящего исследования стала оценка эффективности влияния различных вариантов комбинированной фармакотерапии на показатели суточного мониторинга артериального давления (СМАД), жесткости сосудистой стенки и ЦАД у пациентов с АГ и предиабетом.

Материал и методы

В исследование включены 120 пациентов с АГ 1–2-й степени в сочетании с предиабетом, медиана возраста которых составила 56 лет (49–64 года). Ранние нарушения углеводного обмена (нарушенной толерантности к глю-

козе, нарушенной гликемии натощак) у пациентов с АГ устанавливались в соответствии с современными рекомендациями [15].

Критериями исключения считались: АГ вторичного генеза, СД 1-го типа, инфаркт миокарда и/или реваскуляризация миокарда в анамнезе, хроническая сердечная недостаточность II–IV функционального класса (по NYHA), острое нарушение мозгового кровообращения, сложные нарушения ритма сердца и проводимости, выраженные нарушения функции печени и почек, непереносимость ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), ТД, АК, АИР и бигуанидов.

Исследование было проспективным, сравнительным, открытым, рандомизированным в параллельных группах. Для сравнительной оценки антигипертензивного и вазопротективного эффектов различных вариантов комбинированной фармакотерапии пациенты с АГ и предиабетом были рандомизированы методом конвертов на 3 группы:

- 1-я (n=40) – пациенты, которым была назначена комбинация ингибитора АПФ периндоприла (престариум А, «Servier») в стартовой суточной дозе 5 мг вечером, ТД индапамида SR (арифон-ретард, «Servier») в суточной дозе 1,5 мг утром и бигуанида метформина (глюкофаж, «Nycomed/Merck») в суточной дозе 1000 мг вечером;
- 2-я (n=40) – пациенты, которым был назначен ингибитор АПФ периндоприл (престариум А, «Servier») в стартовой суточной дозе 5 мг вечером, АИР моксонидин (физиотенз, «Abbott Laboratories») в стартовой суточной дозе 0,2 мг утром и бигуанид метформин (глюкофаж, «Nycomed») 1000 мг в вечернее время;
- 3-я (n=40) – пациенты, которым назначен ингибитор АПФ периндоприл (престариум А, «Servier») в стартовой суточной дозе 5 мг вечером, ТД индапамид SR (арифон ретард, «Servier») 1,5 мг утром и дигидропиридиновый АК амлодипин (нормодипин, «Gedeon Richter») в стартовой дозе 5 мг утром.

Достижение офисного целевого уровня АД оценивали через 4, 8, 12 и 24 нед терапии. Учитывая, что исследование было запланировано и выполнялось в период до середины 2018 г., целевым считали уровень АД <140/90 мм рт. ст. согласно рекомендациям ESH/ESC от 2013 г. [16]. Через 4 нед целевой уровень АД зарегистрирован в 1-й группе у 12, во 2-й – у 14, в 3-й – у 19 больных; остальным доза периндоприла была увеличена до 10 мг/сут. В последующем через 8 и 12 нед пациентам в соответствующих группах, которые не достигли целевого уровня АД, были увеличены дозы моксонидина до 0,6 мг/сут и амлодипина до 10 мг/сут. Если в течение последующих 4–6 нед после коррекции дозы антигипертензивных препаратов уровень офисного АД превышал

139/89 мм рт. ст., больным корректировали фармакотерапию, и они выбывали из исследования.

Всем пациентам исходно и через 24 нед проводили СМАД с использованием аппаратного комплекса BPLab Vasotens в условиях свободного двигательного режима пациента с интервалами измерений 25 мин в дневные часы и 55 мин во время сна [17]. Оценивали основные параметры: среднесуточные, дневные и ночные показатели систолического, диастолического и пульсового АД (САД₂₄, САД_д, САД_н, ДАД₂₄, ДАД_д, ДАД_н, ПАД₂₄, ПАД_д, ПАД_н), индекс времени АД (ИВ САД_д, ИВ САД_н, ИВ ДАД_д, ИВ ДАД_н), вариабельность АД (Var САД_д, Var САД_н, Var ДАД_д, Var ДАД_н), величина утреннего подъема АД (ВУП САД, ВУП ДАД), скорость утреннего подъема АД (СУП САД, СУП ДАД), суточный индекс. С учетом величины суточного индекса выделяли 4 типа кривых АД: «диппер», «нон-диппер», «овер-диппер» и «найт-пикер». Кроме того, определяли среднесуточные значения показателей, характеризующих жесткость сосудистой стенки: скорость распространения пульсовой волны в аорте (PWV_{ao}), время распространения отраженной волны (RWTF), индекс ригидности артерий (ASI), индекс аугментации (AIx), максимальная скорость нарастания АД (dP/dt), а также оценивали основные параметры ЦАД: среднесуточные, дневные и ночные показатели систолического и диастолического аортального давления (САД_{ao24}, САД_{aoд}, САД_{aoн}, ДАД_{ao24}, ДАД_{aoд}, ДАД_{aoн}), среднее давление в аорте (СрАД_{ao24}, СрАД_{aoд}, СрАД_{aoн}), пульсовое АД в аорте (ПАД_{ao24}, ПАД_{aoд}, ПАД_{aoн}), индекс аугментации в аорте (AIx_{ao24}, AIx_{aoд}, AIx_{aoн}), амплификация пульсового давления (PPA₂₄, PPA_д, PPA_н), длительность периода изгнания (ED₂₄, ED_д, ED_н), индекс субэндокардиального кровотока (SEVR₂₄, SEVR_д, SEVR_н). Все включенные в исследование пациенты подписали информированное согласие.

Результаты исследования обработаны с использованием программы Statistica 12.0. Количественные признаки представлены в виде медиан и квартильных интервалов. Межгрупповое сравнение по количественным показателям осуществляли с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни U (для независимых групп) и критерия Вилкоксона (для зависимых групп). Множественные сопоставления по качественным показателям проводили по критерию хи-квадрат в модификации Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

На момент включения в исследование группы больных по антропометрическим, клиническим данным, показателям СМАД, жесткости артериальной стенки и ЦАД статистически значимо не различались.

На фоне фармакотерапии во всех группах больных целевой уровень АД регистрировался у сопоставимого числа больных: в 1-й и 2-й группах – у 36 из 40 (90%) пациентов, в 3-й – у 37 (92,5%) из 40 ($p > 0,05$).

Через 24 нед фармакотерапии у всех больных, достигших целевого уровня АД, во всех группах отмечались статистически значимые положительные изменения большинства параметров СМАД (табл. 1).

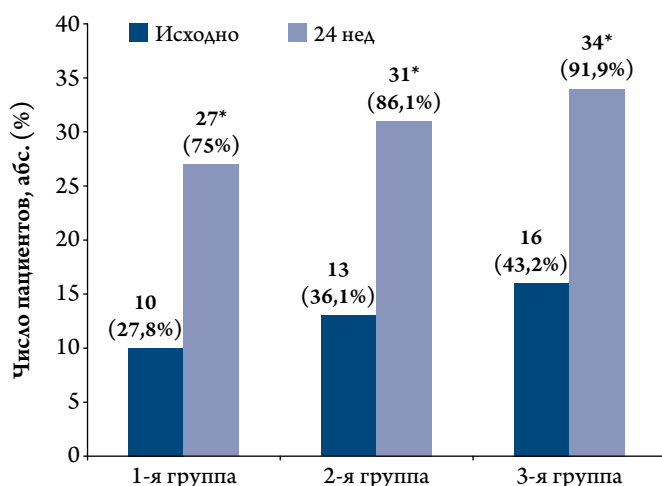
Вместе с тем на фоне лечения во 2-й и 3-й группах уменьшение среднесуточных, дневных и ночных показателей САД, ДАД и ПАД, ИВ САД и Var САД днем и ночью, ИВ ДАД и Var ДАД, преимущественно в ночное время, и ВУП САД оказалось статистически значимо более выраженным по сравнению с дина-

Таблица 1. Сравнительная эффективность влияния различных вариантов комбинированной фармакотерапии на показатели СМАД у пациентов с АГ и предиабетом

Показатель	Процент изменения показателей по сравнению с исходными значениями, Δ%		
	1-я группа (n=36)	2-я группа (n=36)	3-я группа (n=37)
САД ₂₄ , мм рт. ст.	-11,7*	-16,4*,**	-16,6*,***
САД _д , мм рт. ст.	-7,3*	-11,7*,**	-12,2*,***
САД _н , мм рт. ст.	-12,2*	-16,0*,**	-17,3*,***
ДАД ₂₄ , мм рт. ст.	-6,5*	-10,7*,**	-12,8*,***
ДАД _д , мм рт. ст.	-4,7*	-10,2*,**	-12,2*,***
ДАД _н , мм рт. ст.	-6,8*	-11,4*,**	-14,6*,***
ПАД ₂₄ , мм рт. ст.	-11,7*	-17,1*,**	-17,7*,***
ПАД _д , мм рт. ст.	-9,4*	-17,4*,**	-17,5*,***
ПАД _н , мм рт. ст.	-11,4*	-16,9*,**	-17,9*,***
ИВ САД _д , %	-37,7*	-59,1*,**	-62,2*,***
ИВ САД _н , %	-41,2*	-64,6*,**	-68,0*,***
ИВ ДАД _д , %	-28,5*	-43,0*	-45,5*
ИВ ДАД _н , %	-22,3*	-38,9*,**	-45,2*,***
Var САД _д , мм рт. ст.	-17,3*	-30,4*,**	-35,3*,***
Var САД _н , мм рт. ст.	-22,1*	-35,6*,**	-40,0*,***
Var ДАД _д , мм рт. ст.	-15,3*	-16,0*	-22,2*
Var ДАД _н , мм рт. ст.	-16,3*	-25,0*,**	-28,6*,***
ВУП САД, мм рт. ст.	-9,4*	-24,8*,**	-26,9*,***
СУП САД, мм рт. ст./ч	-16,6*	-28,9*	-30,6*
ВУП ДАД, мм рт. ст.	-12,7*	-17,0*	-17,9*
СУП ДАД, мм рт. ст./ч	-20,5	-24,4*	-28,6*

Различия статистически значимы ($p < 0,05$) * – при сравнении показателей с исходными данными; ** – Δ% между 1-й и 2-й группами; *** – Δ% между 1-й и 3-й группами. САД₂₄ – среднесуточное систолическое артериальное давление; САД_д – среднедневное систолическое артериальное давление; САД_н – средненочное систолическое артериальное давление; ДАД₂₄ – среднесуточное диастолическое артериальное давление; ДАД_д – среднедневное диастолическое артериальное давление; ДАД_н – средненочное диастолическое артериальное давление; ПАД₂₄ – среднесуточное пульсовое артериальное давление; ПАД_д – среднедневное пульсовое артериальное давление; ПАД_н – средненочное пульсовое артериальное давление; ИВ – индекс времени; Var – вариабельность; ВУП – время утреннего подъема; СУП – скорость утреннего подъема.

Рисунок 1. Число пациентов с физиологическим профилем «диппер» до и через 24 нед лечения



* – $p < 0,05$ при сравнении показателей с исходными данными.

микой параметров СМАД в 1-й группе больных. Важно, что позитивные изменения всех изучаемых показателей у пациентов 2-й и 3-й групп через 24 нед были сопоставимы (см. табл. 1). Данный факт свидетельствует о существенной и равнозначной антигипертензивной эффективности широко применяемой в клинической практике комбинации ингибитор АПФ + ТД + дигидропиридиновый АК и фармакотерапии с использованием патогенетически оправданной при наличии предиабета комбинации лекарственных средств: ингибитор АПФ, АИР и бигуанид.

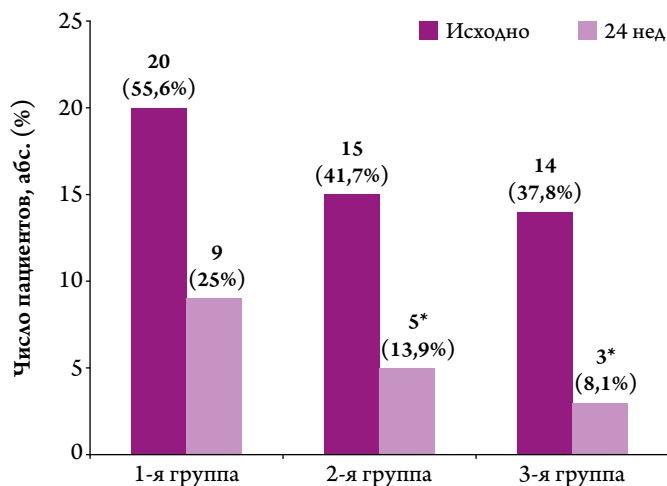
Во всех группах больных лечение сопровождалось статистически значимым увеличением более чем в 2 раза числа лиц с достаточным снижением АД в ночные часы – «диппер» (рис. 1).

Кроме того, независимо от варианта используемой терапии регистрировалось существенное уменьшение числа больных с прогностически неблагоприятным вариантом суточного профиля «нон-диппер» (рис. 2). Вместе с тем во 2-й группе данный тип суточной кривой определялся в 3 раза реже, а в 3-й группе – почти в 4 раза реже по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$). Через 24 нед терапии такие патологические профили, как «найт-пикер» и «овер-диппер» ни в одной из групп не зафиксированы.

При анализе степени изменения основных показателей жесткости артериальной стенки и ЦАД на фоне применения различных вариантов фармакотерапии у пациентов с АГ и предиабетом была выявлена статистически значимая положительная динамика практически всех изучаемых параметров (табл. 2 и 3).

В то же время применение комбинаций периндоприл + моксонидин + метформин и периндоприл + индапамид SR + амлодипин обеспечивало более выраженное удуще-

Рисунок 2. Число пациентов с патологическим профилем «нон-диппер» до и через 24 нед лечения



* – $p < 0,05$ при сравнении показателей с исходными данными.

ние показателей ригидности артериальной стенки и ЦАД по сравнению с результатами, полученными в 1-й группе. Вазопротективная эффективность комбинированной фармакотерапии во 2-й и 3-й группах оказалась сопоставимой (см. табл. 2 и 3).

Кроме того, через 24 нед лечения во всех сравниваемых группах отмечалось уменьшение числа лиц как с $PWVa_0$, так и с $САД_{a0,24}$, у которых были превышены пороговые значения ($p < 0,05$ при сравнении с исходными показателями).

Таблица 2. Сравнительная эффективность влияния различных вариантов комбинированной фармакотерапии на жесткость сосудистой стенки у пациентов с АГ и предиабетом

Показатель	Процент изменения показателей по сравнению с исходными значениями, Δ%		
	1-я группа (n=36)	2-я группа (n=36)	3-я группа (n=37)
RWTТ, мс	4,9*	7,0*,**	7,6*,***
RWTТ пр, мс	2,9*	4,7*,**	4,7*,***
PWV _{a0} , м/с	-1,8*	-6,0*,**	-6,8*,***
PWV _{a0} пр, м/с	-2,1*	-6,1*,**	-6,0*,***
ASI, мм рт. ст.	-10,6*	-17,7*,**	-21,7*,***
ASI пр, мм рт. ст.	-11,8*	-18,7*,**	-21,5*,***
AIx, %	-11,3*	-32,5*,**	-33,3*,***
AIx пр, %	-23,5*	-45,2*,**	-46,9*,***
dP/dt, мм рт. ст./с	-7,2	-11,8*	-13,9*

Различия статистически значимы ($p < 0,05$) * – при сравнении показателей с исходными данными; ** – Δ% между 1-й и 2-й группами; *** – Δ% между 1-й и 3-й группами. Пр – значения, приведенные к САД 100 мм рт. ст. и ЧСС 60 уд/мин; RWTТ – время распространения отраженной волны; PWV_{a0} – скорость распространения пульсовой волны в аорте; ASI – индекс ригидности артерий; AIx – индекс аугментации; dP/dt – максимальная скорость нарастания АД.

Таблица 3. Сравнительная эффективность влияния различных вариантов комбинированной фармакотерапии на ЦАД у пациентов с АГ и предиабетом

Показатель	Процент изменения показателей по сравнению с исходными значениями (Δ%)		
	1-я группа (n=36)	2-я группа (n=36)	3-я группа (n=37)
САДа _{о24} , мм рт. ст.	-11,2*	-17,9*,**	-18,2*,***
САДа _{оД} , мм рт. ст.	-8,0*	-11,9*,**	-12,5*,***
САДа _{оН} , мм рт. ст.	-12,7*	-16,2*,**	-17,4*,***
ДАДа _{о24} , мм рт. ст.	-6,8*	-10,6*,**	-12,7*,***
ДАДа _{оД} , мм рт. ст.	-5,2*	-10,6*,**	-13,0*,***
ДАДа _{оН} , мм рт. ст.	-6,3*	-11,3*,**	-14,5*,***
АДа _{о24} ср, мм рт. ст.	-8,2*	-14,0*,**	-14,7*,***
АДа _{оД} ср, мм рт. ст.	-7,0*	-9,9*,**	-10,6*,***
АДа _{оН} ср, мм рт. ст.	-10,2*	-13,4*,**	-15,6*,***
ПАДа _{о24} , мм рт. ст.	-15,0*	-11,7*	-20,0*
ПАДа _{оД} , мм рт. ст.	-8,9*	-17,1*,**	-20,5*,***
ПАДа _{оН} , мм рт. ст.	-16,1*	-24,6*,**	-26,7*,***
АІха _{о24} , %	-22,4*	-41,1*,**	-54,9*,***
АІха _{о24} пр, %	-29,4*	-50,7*,**	-56,1*,***
АІха _{оД} , %	-16,7*	-43,0*,**	-56,5*,***
АІха _{оД} пр, %	-23,5*	-48,9*,**	-55,6*,***
АІха _{оН} , %	-20,5*	-44,9*,**	-48,9*,***
АІха _{оН} пр, %	-29,9*	-56,9*,**	-57,5*,***
РРА ₂₄ , %	4,3*	3,2*	4,6*
РРА _Д , %	3,8*	2,4*	3,8*
РРА _Н , %	4,9*	4,4*	4,9*
ED ₂₄ , мс	-3,9*	-4,2	-4,8*
ED _Д , мс	-3,0*	-3,7	-4,3*
ED _Н , мс	-3,3*	-4,2	-4,9*
SEVR ₂₄ , %	3,7	3,9	3,5
SEVR _Д , %	3,7*	2,3	2,4
SEVR _Н , %	3,2	4,4	3,8

Различия статистически значимы (p<0,05) * – при сравнении показателей с исходными данными; ** – Δ% между 1-й и 2-й группами; *** – Δ% между 1-й и 3-й группами. Пр – значения, приведенные к ЧСС 75 уд/мин; САДа_{о24} – среднесуточное систолическое артериальное давление в аорте; САДа_{оД} – среднеедневное систолическое артериальное давление в аорте; САДа_{оН} – среднеедневное систолическое артериальное давление в аорте; ДАДа_{о24} – среднесуточное диастолическое артериальное давление в аорте; ДАДа_{оД} – среднеедневное диастолическое артериальное давление в аорте; ДАДа_{оН} – среднеедневное диастолическое артериальное давление в аорте; ПАДа_{о24} – среднесуточное пульсовое артериальное давление в аорте; ПАДа_{оД} – среднеедневное пульсовое артериальное давление в аорте; ПАДа_{оН} – среднеедневное пульсовое артериальное давление в аорте; АІха_о – индекс аугментации в аорте; РРА – амплификация пульсового давления; ED – длительность периода изгнания из левого желудочка; SEVR – индекс субэндокардиального кровотока.

Важной представляется оценка в нашем исследовании не только традиционных показателей жесткости сосудистой стенки и ЦАД, но и некоторых дополнительных параметров. Например, на фоне лечения во всех группах отмечено статистически значимое уменьшение индекса ригидности артерий (ASI), что свидетельствует о снижении

риска развития и прогрессирования ишемической болезни сердца. Более того, можно полагать, что риск развития ишемических осложнений у пациентов 2-й и 3-й групп снижался в большей степени, чем в 1-й.

Применение всех вариантов комбинированной терапии способствовало и уменьшению длительности периода систолического изгнания левого желудочка (ED), что можно объяснить снижением давления в аорте. Кроме того, лечение обеспечивало увеличение индекса эффективности субэндокардиального кровотока (SEVR), обусловленное, возможно, улучшением функции эндотелия коронарных артерий и уменьшением их ригидности.

Обсуждение

Результаты нашего исследования показали, что применение у пациентов с АГ и предиабетом различных вариантов комбинированной фармакотерапии сопровождалось позитивными и статистически значимыми изменениями большинства показателей СМАД, ЦАД и жесткости сосудистой стенки. Вместе с тем более выраженная динамика практически всех изучаемых параметров регистрировалась на фоне применения двух комбинаций: периндоприл + индапамид SR + амлодипин и периндоприл + моксонидин + метформин. Данный факт представляется важным с практической точки зрения, поскольку расширяет возможности патогенетически обоснованной фармакотерапии больных АГ в сочетании с предиабетом. С одной стороны, согласно полученным результатам эффективность комбинации двух собственно антигипертензивных препаратов – периндоприла и моксонидина – оказалась сопоставимой с комбинированной терапией, включающей три препарата (периндоприл, индапамид SR и амлодипин). Безусловно, метформин дает некоторый антигипертензивный эффект, однако он слабо выражен [18, 19]. С другой стороны, при наличии предиабета, согласно современным рекомендациям, в отсутствие эффекта от немедикаментозных мер следует использовать метформин [10]. Следовательно, количество назначенных лекарственных средств увеличивается и закономерно может способствовать формированию у больных низкой приверженности к терапии. Можно полагать, что применение периндоприла, моксонидина и метформина решает сразу несколько проблем: обеспечивает клинически значимый антигипертензивный эффект, корректирует имеющуюся при нарушениях углеводного обмена инсулинорезистентность, улучшает метаболические показатели и сохраняет комплаентность пациентов.

Чем можно объяснить продемонстрированную в нашем исследовании статистически значимую антигипертензивную и вазопротективную эффективность комбинированной терапии, включающей ингибитор АПФ, АИР и бигуанид? Известно, что одним из ключевых ме-

ханизмов, способствующих возникновению и стабилизации АГ при предиабете, являются инсулинорезистентность и гиперинсулинемия. В настоящее время считается, что инсулин и инсулинорезистентность активно участвуют в регуляции уровня АД, прежде всего за счет активации симпатико-адреналовой системы [20]. В свою очередь гиперсимпатикотония тесно ассоциирована с повышением активности РААС. Комбинация периндоприла, моксонидина и метформина направленно действует на ключевые механизмы повышения АД при нарушениях углеводного обмена, и одна из важных позиций может быть отведена именно моксонидину. Антигипертензивный эффект АИР обусловлен селективным воздействием на I₁-имидазолиновые рецепторы, локализующиеся в ядрах продолговатого мозга и надпочечников, и, как результат – клинически значимой центральной и периферической симпатолитической активностью [21]. Кроме того, стимуляция почечных имидазолиновых рецепторов сопровождается подавлением чрезмерно активированной РААС: уменьшается активность ренина плазмы крови, снижается уровень ангиотензина II, альдостерона [14]. Важно и то, что активация I₁-имидазолиновых рецепторов в почках под действием моксонидина увеличивает экскрецию натрия и воды, уменьшает «солевой» аппетит и способствует уменьшению объема циркулирующей крови, а также уменьшению отека сосудистой стенки [22].

Антигипертензивная эффективность моксонидина продемонстрирована в таких крупных клинических исследованиях, как TOPIC, MERSY, ALMAZ [13, 23, 24]. Вместе с тем преимущества данного препарата заключаются не только в возможности контролировать АД, но и позитивных метаболических эффектах, позволяющих широко использовать моксонидин у пациентов с ожирением, СД и предиабетом. В исследованиях SAMUS, MERSY, ALMAZ доказана способность моксонидина увеличивать чувствительность тканей к инсулину, улучшать показатели углеводного и липидного обменов [13, 24, 25]. В ряде работ продемонстрировано достоверное снижение уровня глюкозы в крови натощак при приеме моксонидина [26, 27].

Позитивные метаболические эффекты АИР обусловлены не только коррекцией гиперсимпатикотонии. Воздействуя на имидазолиновые рецепторы в поджелудочной железе, моксонидин нормализует секрецию инсулина бета-клетками, а также увеличивает экспрессию белка инсулинового рецептора-1 (IRS-1) в печени и скелетных мышцах, участвующего в активации фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) и стимулирующего транслокацию Glut-4 – внутриклеточного транспортера глюкозы [28, 29]. Все это способствует уменьшению инсулинорезистентности печени, мышечной и жировой тканей.

СКОРАЯ ПОМОЩЬ ГИПЕРТониКУ



П N 013055/01

На правах рекламы

- 1 Показан большинству гипертоников при внезапном повышении артериального давления¹
- 2 Быстро снижает артериальное давление в течение 30 минут¹
- 3 Включен в Стандарты лечения как препарат первой помощи при высоком артериальном давлении²

Информация для медицинских и фармацевтических работников

АО «АКРИХИН», 142 450, Московская область. Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29, телефон / факс (495) 702-95-03 www.akrikhin.ru

¹Гипертензивные кризы / Под ред. С.Н. Терещенко, Н.В. Плавунова. – М.: Медпресс-информ, 2013. – С. 21-23.

²Приказ Минздрава России от 05.07.2016 N 470н "Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи при гипертензии" (Зарегистрировано в Минюсте России 18.07.2016 N 42897)

В нашем исследовании продемонстрирован и клинически значимый вазопротективный эффект терапии, включающей моксонидин. Безусловно, логично было бы предположить, что позитивное влияние лечения на показатели жесткости сосудистой стенки и ЦАД обусловлено симпатолитическим эффектом препарата, уменьшением глюкозотоксичности на фоне резистентности тканей к инсулину. Повышая чувствительность тканей к инсулину, АИР, возможно, подавляют активность митоген-активированной протеинкиназы и, как результат, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов [30]. Важно и то, что в экспериментальных и клинических исследованиях показано увеличение синтеза оксида азота сосудистой стенкой и улучшение функции эндотелия [31]. Кроме того, в настоящее время большое внимание уделяется возможности замедления процессов старения сосудистой стенки на фоне применения АИР. Известно, что инсулинорезистентность может способствовать ускорению укорочения теломеров в стволовых клетках и преждевременному старению сосудов [32]. Вероятно, позитивное моделирование углеводного обмена при назначении моксонидина сопровождается и регрессом возрастных изменений в стенке сосуда.

Полученные в нашем исследовании результаты могут быть отчасти объяснены и применением метформина. В недавно проведенном мета-анализе продемонстрирована способность метформина увеличивать продукцию NO посредством фосфорилирования аденозинмонофосфат-активированной протеинкиназы и eNOS и, как результат, улучшать эластические свойства артерий [33]. В исследовании, включавшем женщин с синдромом поликистозных яичников, через 12 нед терапии, включавшей метформин, продемонстрировано статистически значимое снижение скорости распространения пульсовой волны, AIx, САД_{ао} и ДАД_{ао} [34].

Следовательно, комбинированная терапия, включающая периндоприл, моксонидин и метформин, может быть рекомендована пациентам с АГ и предиабетом в качестве альтернативы традиционной трехкомпонентной комбинации ингибитора АПФ, диуретика и АК, поскольку обеспечивает сопоставимый антигипертензивный и вазопротективный эффекты, но при этом способствует улучшению метаболических показателей и коррекции инсулинорезистентности.

Заключение

Таким образом, использование всех трех вариантов комбинированной фармакотерапии у пациентов с артериальной гипертензией и предиабетом сопровождалось статистически значимыми положительными изменениями большинства показателей суточного мониторинга артериального давления, жесткости сосудистой стенки и центрального аортального давления. Вместе с тем применение периндоприла в сочетании с моксонидином и метформином обеспечивало клинически значимые антигипертензивный и вазопротективный эффекты, сопоставимые с таковыми на фоне терапии стандартной для данной больных категории комбинацией периндоприла, индапамида SR и амлодипина. В то же время комбинация периндоприла, моксонидина и метформина может быть предпочтительным вариантом фармакотерапии у лиц с артериальной гипертензией и предиабетом благодаря наличию позитивных метаболических эффектов.

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Статья поступила 10.03.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Chazova I.E., Zhernakova Yu.V., Oschepkova E.V., Shal'nova S.A., Yarovaia E.B., Konradi A.O. et al. Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in Russian Population of Patients With Arterial Hypertension. *Kardiologiya*. 2014;54(10):4–12. [Russian: Чазова И. Е., Жернакова Ю. В., Ощепкова Е. В., Шальнова С. А., Яровая Е. Б., Конради А. О. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2014;54(10):4–12]
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes mellitus*. 2016;19(2):104–12. [Russian: Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016;19(2):104–12]. DOI: 10.14341/DM2004116-17
- Simonova G.I., Mustafina S.V., Pechenkina E.A. The metabolic syndrome prevalence in Siberia: population-based study in Novosibirsk. *Bulletin of SB RAMS*. 2011;31(5):100–6. [Russian: Симонова Г.И., Мустафина С.В., Печенкина Е.А. Распространенность метаболического синдрома в Сибири: популяционное исследование в г. Новосибирске. *Бюллетень СО РАМН*. 2011;31(5):100–6]
- Qiu M, Shen W, Song X, Ju L, Tong W, Wang H et al. Effects of Prediabetes Mellitus Alone or Plus Hypertension on Subsequent Occurrence of Cardiovascular Disease and Diabetes Mellitus: Longitudinal Study. *Hypertension*. 2015;65(3):525–30. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04632
- Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D 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(9):1213–25. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595496
- Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L et al. Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality in Hypertensive Patients. *Hypertension*. 2001;37(5):1236–41. DOI: 10.1161/01.HYP.37.5.1236
- Loehr LR, Meyer ML, Poon AK, Selvin E, Palta P, Tanaka H et al. Prediabetes and Diabetes Are Associated With Arterial Stiffness in

- Older Adults: The ARIC Study. *American Journal of Hypertension*. 2016;29(9):1038–45. DOI: 10.1093/ajh/hpw036
8. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic Pulse-Wave Velocity and Its Relationship to Mortality in Diabetes and Glucose Intolerance: An Integrated Index of Vascular Function. *Circulation*. 2002;106(16):2085–90. DOI: 10.1161/01.CIR.0000033824.02722.F7
 9. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
 10. Barbarash O.L., Voyevoda M.I., Galstyan G.R., Shestakova M.V., Boytsov S.A., Aleksandrova O.Yu. et al. Pre-diabetes as an interdisciplinary problem: definition, risks, approaches to the diagnostics and prevention of type 2 diabetes and cardiovascular complications. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(4):83–91. [Russian: Барбараш О.Л., Воевода М.И., Галстян Г.Р., Шестакова М.В., Бойцов С.А., Александрова О.Ю. и др. Предиабет как междисциплинарная проблема: определение, риски, подходы к диагностике и профилактике сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых осложнений. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(4):83–91]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-4-83-91
 11. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. Clinical guidelines Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6–31. [Russian: Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Системные гипертензии*. 2019;16(1):6–31]. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179
 12. Sanjuliani AF, Genelhu de Abreu V, Braga JU, Francischetti EA. Effects of moxonidine on the sympathetic nervous system, blood pressure, plasma rennin activity, plasma aldosterone, leptin, and metabolic profile in obese hypertensive patients. *Journal of Clinical and Basic Cardiology*. 2004;7(1–4):19–25. [Av. at: <https://chemport.cas.org/cgi-bin/sdcgi?APP=ftslink&action=reflink&origin=npg&version=1.0&coi=1%3ACAS%3A528%3ADC%2BD2MXisVSlsc%3D&md5=34be0c79b02af977d80037935c2ce7cd>]
 13. Chazova I, Almazov VA, Shlyakhto E. Moxonidine improves glycaemic control in mildly hypertensive, overweight patients: a comparison with metformin. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2006;8(4):456–65. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2006.00606.x
 14. Krespi PG, Makris TK, Hatzizacharias AN, Triposkiadis P, Tsoukala C, Kyriaki D et al. Moxonidine effect on microalbuminuria, thrombomodulin, and plasminogen activator inhibitor — 1 levels in patients with essential hypertension. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 1998;12(5):463–7. DOI: 10.1023/A:1007702132210
 15. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Vikulova O.K., Galstyan G.R., Kuraeva T.L. et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 9th edition. *Diabetes mellitus*. 2019;22(S1-1):1–144. [Russian: Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Видулова О.К., Галстян Г.Р., Кураева Т.Л. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2019;22(S1-1):1–144]. DOI: 10.14341/DM221S1
 16. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M 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). *Journal of Hypertension*. 2013;31(7):1281–357. DOI: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
 17. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G et al. European Society of Hypertension Position Paper on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Journal of Hypertension*. 2013;31(9):1731–68. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328363e964
 18. Giugliano D, De Rosa N, Di Maro G, Marfella R, Acampora R, Buoninconti R et al. Metformin Improves Glucose, Lipid Metabolism, and Reduces Blood Pressure in Hypertensive, Obese Women. *Diabetes Care*. 1993;16(10):1387–90. DOI: 10.2337/diacare.16.10.1387
 19. Katsi V, Georgiopoulos G, Vogiatzi G, Oikonomou D, Megapanou M, Skoumas J et al. Effects of Oral and Non-Insulin Injectable Antidiabetic Treatment in Hypertension: A Systematic Review. *Current Pharmaceutical Design*. 2017;23(25):3743–50. DOI: 10.2174/1381612823666170519144841
 20. Landsberg L, Krieger DR. Obesity, Metabolism, and the Sympathetic Nervous System. *American Journal of Hypertension*. 1989;2(3_Pt_2):125S–132S. DOI: 10.1093/ajh/2.3.125S
 21. Mitrovic V, Patyna W, Huting J, Schlepper M. Hemodynamic and neurohumoral effects of moxonidine in patients with essential hypertension. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 1991;5(6):967–72. DOI: 10.1007/BF00143521
 22. Menani JV, Sato MA, Haikel L, Vieira AA, de Andrade CAF, da Silva DCF et al. Central moxonidine on water and NaCl intake. *Brain Research Bulletin*. 1999;49(4):273–9. DOI: 10.1016/S0361-9230(99)00059-3
 23. Waters J, Ashford J, Jager BA, Verboon CN, Wonnacott S, for the TOPIC Investigators. Use of moxonidine as initial therapy and in combination in the treatment of essential hypertension: results of the TOPIC (Trial Of Physiostens in Combination) study. *Journal of Clinical and Basic Cardiology*. 1999;2:219–24. [Av. at: <https://www.kup.at/kup/pdf/64.pdf>]
 24. Chazova I, Schlaich MP. Improved Hypertension Control with the Imidazoline Agonist Moxonidine in a Multinational Metabolic Syndrome Population: Principal Results of the MERSY Study. *International Journal of Hypertension*. 2013;2013:541689. DOI: 10.1155/2013/541689
 25. Sharma AM, Wagner T, Marsalek P. Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with the metabolic syndrome: a postmarketing surveillance study. *Journal of Human Hypertension*. 2004;18(9):669–75. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001676
 26. Haenni A, Lithell H. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensives. *Journal of Hypertension*. Supplement. 1999;17(3):S29–35. PMID: 10489096
 27. Rayner B. Selective imidazoline agonist moxonidine plus the ACE inhibitor ramipril in hypertensive patients with impaired insulin sensitivity: partners in a successful MARRIAGE? *Current Medical Research and Opinion*. 2004;20(3):359–67. DOI: 10.1185/030079904125002991
 28. Friedman JE, Ishizuka T, Liu S, Farrell CJ, Koletsky RJ, Bedol D et al. Anti-hyperglycemic activity of moxonidine: metabolic and molecular effects in obese spontaneously hypertensive rats. *Blood Pressure*. Supplement. 1998;3:32–9. PMID: 10321453
 29. Ernsberger P, Ishizuka T, Liu S, Farrell CJ, Bedol D, Koletsky RJ et al. Mechanisms of antihyperglycemic effects of moxonidine in the obese spontaneously hypertensive Koletsky rat (SHROB). *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1999;288(1):139–47. PMID: 9862764
 30. Nascimento AR, Lessa MA, Sabino B, Bousquet P, Tibiriçá E. Microvascular Effects of Centrally Acting Antihypertensive Drugs in Spontaneously Hypertensive Rats. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2010;55(3):240–7. DOI: 10.1097/FJC.0b013e3181ce9810
 31. Topal E, Cikim AS, Cikim K, Temel I, Ozdemir R. The Effect of Moxonidine on Endothelial Dysfunction in Metabolic Syndrome. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2006;6(5):343–8. DOI: 10.2165/00129784-200606050-00007
 32. Bousquet P, Hudson A, Garcia-Sevilla JA, Li J-X. Imidazoline Receptor System: The Past, the Present, and the Future. *Pharmacological Reviews*. 2020;72(1):50–79. DOI: 10.1124/pr.118.016311
 33. Viollet B, Guigas B, Garcia NS, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clinical Science*. 2012;122(6):253–70. DOI: 10.1042/CS20110386
 34. Agarwal N, Rice SPL, Bolusani H, Luzio SD, Dunseath G, Ludgate M et al. Metformin Reduces Arterial Stiffness and Improves Endothelial Function in Young Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(2):722–30. DOI: 10.1210/jc.2009-1985