

Стаценко М. Е., Туркина С. В., Титаренко М. Н.

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

Влияние терапии с применением фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина на показатели эластичности магистральных сосудов и микроциркуляции у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, жесткость сосудистой стенки, микроциркуляция, фиксированная комбинация периндоприла аргинина и амлодипина бесилата.

Ссылка для цитирования: Стаценко М. Е., Туркина С. В., Титаренко М. Н. Влияние терапии с применением фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина на показатели эластичности магистральных сосудов и микроциркуляции у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа. Кардиология. 2018;58(5):32–40.

РЕЗЮМЕ

Цель: оценить влияние 12-недельной терапии фиксированной комбинацией периндоприла с амлодипином на жесткость артериальной стенки и микроциркуляцию у больных артериальной гипертензией (АГ) и сахарным диабетом 2-го типа (СД). Выявить взаимосвязи между показателями жесткости сосудистой стенки и состоянием микроциркуляции у исследуемой группы пациентов. **Материалы и методы.** В исследование было включено 30 пациентов в возрасте от 45 до 65 лет. Всем больным назначалась фиксированная комбинация периндоприла с амлодипином в виде таблеток (периндоприла аргинин/амлодипина бесилат). Определялись жесткость стенки магистральных сосудов артериального русла и состояние микроциркуляторного русла. **Результаты.** Зарегистрировано достижение целевых значений артериального давления у 100% больных. Отмечено достоверное снижение средних значений скорости распространения пульсовой волны по сосудам эластического типа на 8,5%, по сосудам мышечного типа на 10,3%, отмечалось уменьшение количества пациентов с парадоксальной пробой ($p > 0,05$). Выявлено статистически значимое уменьшение показателя шунтирования на 21%, миогенного тонуса на 33,6%, а так же эндотелийзависимого компонента тонуса ($\Delta\% = 36,3\%$). Установлено достоверное нарастание средней величины перфузии ($\Delta\% = 19,7\%$), достоверное увеличение индекса дыхательной пробы на $\Delta\% = 4,5\%$. Отмечалось статистически значимое перераспределение больных по типам микроциркуляции: увеличился процент больных с гиперемическим типом микроциркуляции с 26,7% до 43,3%. **Заключение.** Фиксированная комбинация периндоприла аргинин/амлодипина бесилат показала высокую антигипертензивную эффективность, положительное влияние на параметры эластичности магистральных сосудов и микроциркуляции у больных с АГ и СД 2-го типа.

Statsenko M. E., Turkina S. V., Titarenko M. N.

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

INFLUENCE OF THERAPY WITH FIXED COMBINATION OF PERINDOPRIL AND AMLODIPINE ON PARAMETERS OF ELASTICITY OF MAIN VESSELS AND MICROCIRCULATION IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Keywords: arterial hypertension; diabetes mellitus type 2; vascular wall stiffness; microcirculation; fixed combination of perindopril arginine and amlodipine besylate.

For citation: Statsenko M. E., Turkina S. V., Titarenko M. N. Influence of Therapy With Fixed Combination of Perindopril and Amlodipine on Parameters of Elasticity of Main Vessels and Microcirculation in Patients With Arterial Hypertension and Type 2 Diabetes Mellitus. Kardiologiia. 2018;58(5):32–40.

SUMMARY

Objective: to assess in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes the effect of perindopril/amlodipine fixed combination on arterial wall stiffness (AWF) and microcirculation, and relationship between AWF parameters and the state microcirculation. **Materials and methods.** We included in this study 30 patients aged 45–65 years. All patients received fixed perindopril arginine/amlodipine besylate combination for 12 weeks. Examination included measurement of AWF of main arterial blood vessels and evaluation of the state of microcirculation. **Results.** Target blood pressure was achieved in 100% of patients. Mean values of pulse wave

velocity of elastic and muscle-type vessels decreased by 8.5 and 10.3%, respectively; number of patients with paradoxical test also significantly decreased ($p>0.05$). Shunting index and myogenic tone significantly decreased by 21 and 33.6%, respectively. We also observed significant reduction of endothelium-dependent tone component ($\Delta\%=36.3\%$), significant rise of mean value of perfusion ($\Delta\%=19.7\%$), and significant increase of the respiratory test index ($\Delta\%=4.5\%$). There was a statistically significant redistribution of patients by types of microcirculation: the percentage of patients with hyperemic type increased from 26.7 to 43.3%. *Conclusion.* In patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus perindopril arginine/amlodipine besylate fixed combination demonstrated high antihypertensive efficacy, positive effect on parameters of elasticity of main vessels and microcirculation.

Сердечно-сосудистые осложнения – основная причина инвалидности и смерти больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа. Состояние сосудов, являющихся органом-мишенью, как при артериальной гипертензии (АГ), так и при СД 2-го типа, в значительной мере определяет прогноз у этих пациентов. Главная роль в развитии сосудистых осложнений у пациентов с СД 2-го типа принадлежит гипергликемии, которая запускает ряд патологических механизмов, определяющих развитие микро- и макроангиопатий (дисфункция эндотелия, окислительный стресс и нарушения реологических свойств крови и гемостаза). При наличии сердечно-сосудистой коморбидности наряду с метаболическими нарушениями, а также активизацией симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензиновой систем обсуждается влияние повышенного артериального давления (АД) на сосудистую стенку в сочетании с нарушением функции эндотелия. Это приводит к ремоделированию разных отделов сердечно-сосудистой системы, в том числе микроциркуляторного русла (МЦР) [1–4]. Важную роль в формировании сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ и СД 2-го типа играет нарушение эластичности сосудистой стенки. Жесткость артерий является основным показателем, характеризующим свойства сосудистой стенки, и обладает независимым прогностическим значением в отношении фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых исходов [5].

Согласно рекомендациям Американской ассоциации диабета, все пациенты с СД, имеющие АГ с уровнем АД более 160/100 мм рт. ст., должны помимо изменения образа жизни получать комбинированную антигипертензивную терапию, которая будет не только снижать риск развития сердечно-сосудистых катастроф у данной категории больных, но и обладать органопротективными свойствами (степень доказательности А) [6]. Согласно этим рекомендациям, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) являются препаратами первой линии для лечения АГ у пациентов с СД 2-го типа. Антагонисты кальция дигидропиридинового ряда предпочтительно используются в качестве препарата второго ряда в комбинированной терапии [6]. Результаты исследований ASCOT, ACOMPLISH свидетельствуют о перспективности этой комбинации, как при достижении целевых уровней АД, так и ее органопротективных эффектов [7, 8]. Однако до настоящего времени остается

неизученным влияние фиксированной комбинации периндоприла с амлодипином у больных АГ и СД 2-го типа на показатели эластичности артерий и микроциркуляции. Состояние МЦР у пациентов с СД 2-го типа во многом определяет прогноз в отношении развития и прогрессирования диабетической нефропатии, ретинопатии, нейропатии. Интерес представляет вопрос о взаимоотношениях между показателями жесткости сосудистой стенки магистральных артерий и параметрами, характеризующими микроциркуляторные нарушения у пациентов с АГ и СД 2-го типа, что обусловило актуальность проводимого нами исследования.

Цель исследования: оценить влияние 12-недельной терапии с применением фиксированной комбинации периндоприла с амлодипином на жесткость артериальной стенки и микроциркуляцию у больных АГ и СД 2-го типа. Выявить взаимосвязи между показателями жесткости сосудистой стенки и состоянием МЦР у исследуемой группы пациентов.

Материал и методы

В исследование были включены 30 пациентов с АГ III стадии [9] и СД 2-го типа в возрасте от 45 до 65 лет. У всех пациентов, принимавших антигипертензивные препараты до включения в исследование, не были достигнуты целевые уровни АД (менее 140/85 мм рт. ст.) [10]. Исходно у всех больных определялись целевые уровни гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) [10]. До включения в исследование все пациенты принимали антигипертензивную терапию: амлодипин ($7,2\pm 3,4$ мг/сут – 26,7%), эналаприл ($10\pm 6,1$ мг/сут – 53%), бисопролол ($6,1\pm 2,2$ мг/сут – 33,3%), индапамид (2,5 мг/сут – 40%), спиронолактон ($27,8\pm 13,6$ мг/сут – 3%), а также ацетилсалициловую кислоту – АСК (100 мг/сут – 40%) и аторвастатин ($10,6\pm 4,1$ мг/сут – 33,3%). Согласно рекомендациям Американской ассоциации диабета (2017), при назначении антигипертензивной терапии больным с СД 2-го типа должны учитываться уровень креатинина в сыворотке крови и соотношение альбумин/креатинин в крови (А/Кр) [6]. Средний уровень креатинина в крови обследуемых больных составил $101\pm 14,2$ мкмоль/л, а соотношение А/Кр не превышало $3,8\pm 1,8$ мг/ммоль.

До включения в исследование пациентам отменяли антигипертензивные препараты («отмывочный период» в течение 3–5 дней) с последующим назначением фик-

Таблица 1. Исходные клинико-демографические показатели больных, включенных в исследование

Показатель	Значения
Число больных	30
Мужчины	7 (23,3)
Женщины	23 (76,7)
Возраст, годы	62,1±4,1 (52; 65)
ИМТ, кг/м ²	32,7±5 (22,8; 39)
Длительность АГ, годы	16,2±9,3 (2; 30)
Длительность СД, годы	9,5±6,4 (2; 25)

Здесь и в табл. 2, 3: данные представлены в виде абсолютного числа больных (%), M±Sd (min; max). ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет.

сированной комбинации периндоприла с амлодипином (оригинальный препарат престанс, АО «Сервье») в виде таблеток (периндоприла аргинин/амлодипина бесилат) в течение 12 нед 1 раз в сутки, исходя из офисного уровня АД, с последующей коррекцией дозы. При этом 16,6% пациентов получали периндоприла аргинин/амлодипина бесилат – 5 мг + 5 мг; периндоприла аргинин/амлодипина бесилат – 5 мг + 10 мг – 30%, 10 мг + 5 мг – 33,3%, 10 мг + 10 мг – 20% соответственно. Все пациенты принимали метформин (1201,7±520,2 мг/сут) ± гликлазид МВ (76,7±22,5 мг/сут), а также аторвастатин в дозе 16,5±4,9 мг/сут и АСК – 100 мг/сут. Клинико-демографическая характеристика больных представлена в табл. 1.

Физическое обследование включало оценку общего состояния, измерение АД на обеих руках в положении пациента сидя по стандартной методике, антропометрию с расчетом индекса массы тела. Жесткость стенки магистральных сосудов артериального русла определяли по скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) на аппарате «ПолиСпектр 8/Е» с модулем СРПВ («Нейрософт», Россия). Исследовали СРПВ в артериях эластического типа (СРПВэ), в артериях мышечного типа (СРПВм) и соотношение СРПВм/СРПВэ. Проводили изучение эндотелийзависимой вазодилатации сосудов путем оценки изменения СРПВм в ходе проведения пробы с реактивной гиперемией. Нормальной пробой считали снижение СРПВм от 15 до 20%, сниженной – от 10 до 14,9%, низкой – от 5 до 9,9%, парадоксальной – повышение СРПВм после окклюзии плечевой артерии в течение 3 мин по сравнению с СРПВм в покое [11].

Состояние МЦР исследовали с помощью лазерного анализатора микроциркуляции крови ЛАКК-ОП: оценивали среднюю величину перфузии в МЦР в исследуемом участке за определенный промежуток времени (М), показатель микроциркуляции (ПМ) и его коэффициент вариации (Кv), определяли вклад эндотелиального (Аэ), нейрогенного (Ан), миогенного (Ам) компонентов тонуса микрососудов. Величину изменчивости кро-

вотока характеризовали с помощью среднеквадратического отклонения (СКО) показателя микроциркуляции [12]. Рассчитывали показатель шунтирования (ПШ) по соотношению Ан/Ам. При проведении окклюзионной пробы регистрировали резервный капиллярный кровоток (РКК). Для оценки артериоло-венулярного рефлекса проводили дыхательную пробу (индекс дыхательной пробы – ИДП). Дисфункцию эндотелия выявляли с помощью показателя эндотелийзависимой вазодилатации и расчетного эндотелийзависимого компонента тонуса сосудов (ЭЗКТ), зависящего от СКО, среднего уровня перфузии, амплитуды эндотелиальных колебаний и среднего уровня АД. Для оценки ритмических компонентов эндотелиальных, нейрогенных и миогенных колебаний, дыхательного ритма использовали соотношение амплитуд каждого фактора регуляции микрокровотока к СКО (Аэ/СКО, Ан/СКО, Ам/СКО), что позволяет исключить влияние нестандартных условий проведения исследований, так как увеличение или уменьшение амплитуды (А) и средней модуляции кровотока (СКО) происходит однонаправленно. По значениям ПМ на исходной ЛДФ-грамме (ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия) и РКК при проведении окклюзионной пробы определяли гемодинамический тип микроциркуляции (ГТМ). Выделяли следующие ГТМ: нормоциркуляторный (норма ПМ на исходной ЛДФ-грамме + норма РКК), гиперемический (норма ПМ на исходной ЛДФ-грамме + снижение РКК), спастический (снижение ПМ на исходной ЛДФ-грамме + повышение РКК), застойно-стазический (снижение ПМ на исходной ЛДФ-грамме + снижение РКК). В тех случаях, когда указать конкретный гемодинамический тип микроциркуляции было затруднительно, решающим являлся показатель РКК, отражающий функциональные возможности сосудов микроциркуляции [13]. Уровень HbA_{1c} определяли иммунотурбидиметрическим методом по конечной точке с сенсibilизацией частицами и непосредственным определением HbA_{1c} без измерения уровня общего гемоглобина с помощью теста DiaSysone HbA_{1c} FS (Германия).

Получено разрешение регионального этического комитета на проведение клинического исследования.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета статистических программ Microsoft Excel 2010, Statistica 6.0. Данные представлены в виде M±Sd (min; max), где М – среднее значение, Sd – стандартное отклонение, (min; max) – минимальное и максимальное значения показателя. Для оценки достоверности различий между показателями применяли критерий Манна–Уитни, точный метод Фишера, проводили множественные сравнения по Сигелу–Кастеллану. Достоверными считали различия при p<0,05.

Результаты

Исходно у всех пациентов, включенных в исследование, определялись высокие уровни офисного систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) (163,8 и 92,2 мм рт. ст. соответственно, табл. 2). При этом отмечалось увеличение СРПВ по сосудам эластического и мышечного типов (10,6±2,1 и

8,7±1,7 м/с соответственно). По данным оценки состояния МЦР, исходно обращало внимание снижение средней величины перфузии (М) (23,4±4,2 перф. ед.), регистрировались повышенные цифры миогенного и нейрогенного тонусов (20,5±19,3 и 16,7±10,9 перф. ед. соответственно) и увеличение показателя шунтирования (1,4±0,6 перф. ед.), а также статистически достоверное

Таблица 2. Динамика показателей офисного АД, ЧСС, СРПВ больных, включенных в исследование, на фоне 12-недельной терапии комбинированным препаратом периндоприла аргинат/амлодипина бесилат

Показатель	Исходно	Через 12 нед терапии	Δ%
САД офисное, мм рт. ст.	163,8±19,7 (140; 220)	132±7,0 (130; 140)*	-19,4
ДАД офисное, мм рт. ст.	92,2±9,8 (90; 120)	80,1±5,5 (70; 85)*	-13,1
ЧСС офисная, уд/мин	71±10,5 (54; 96)	67,7±7,3 (60; 88)	-4,6
СРПВэ, м/с	10,6±2,1 (7,3; 14,8)	9,5±1,9 (6,7; 12,9)*	-8,5
СРПВэ >нормы, %	83,4	63,3*	-20,1
СРПВм, м/с	8,7±1,7 (6,1; 13,2)	7,8±1,5 (5,5; 10,7)*	-10,3
СРПВм >нормы, %	53,4	51,6	-1,8
СРПВм/СРПВэ	0,84±0,1 (0,5; 1,0)	0,82±0,2 (0,6; 1,3)	-2,7
Окклюзионная проба, %			
• нормальная	26,6	26,6	0
• сниженная	6,7	6,7	0
• низкая	26,6	30	3,4
• парадоксальная	40	36,7	-3,3

Здесь и в табл. 3: * – различия между группами достоверны (p<0,05). АД – артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; СРПВ – скорость распространения пульсовой волны; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; СРПВэ – СРПВ в артериях эластического типа; СРПВм – СРПВ в артериях мышечного типа.

Таблица 3. Динамика показателей МЦР у больных, включенных в исследование, на фоне 12-недельной терапии комбинацией периндоприла аргинат/амлодипина бесилат

Показатель	Исходно	Через 12 нед терапии	Δ%
М, перф. ед.	23,4±4,2 (15,7; 31)	28±5,4 (9,4; 35)*	19,7
ПМ, перф. ед.	11,7±9,1 (2; 51)	12,2±8,1 (2; 58)	4,3
Сигма (σ), перф. ед.	1,4±0,9 (0,5; 3,3)	1,4±1,1 (0,6; 4)	0
Кв, усл. ед.	4,5±3,4 (2; 17)	6,2±4,5 (2; 18)*	37,7
Ан/СКО, перф. ед.	0,5±0,1 (0,2; 0,8)	0,5±0,2 (0,2; 1)	0
Ам/СКО, перф. ед.	0,4±0,1 (0,24; 0,72)	0,4±0,09 (0,12; 0,6)	0
Аэ/СКО, перф. ед.	0,4±0,01 (0,11; 0,72)	0,3±0,08 (0,14; 0,5)	25
ИДП, %	38,8±21,2 (10; 95)	34,1±22,2 (6,4; 79)*	-12,1
РКК, %	129,1±44,6 (81,8; 210)	135±34,1 (23,7; 150)	4,5
ЭЗКТ, перф. ед.	13,7±5,5 (8,7; 33,1)	21,5±13 (6,8; 43,2)*	36,3
МТ, перф. ед.	20,5±9,3 (6,8; 50,7)	13,6±8,5 (5,4; 53,5)*	-33,6
НТ, перф. ед.	16,7±10,9 (7,2; 55,7)	11,1±8,1 (3,1; 72)*	-33,5
ПШ, перф. ед.	1,4±0,6 (0,6; 2,6)	1,1±0,5 (0,5; 3,2)*	-21,4
Ан, перф. ед.	0,7±0,3 (0,1; 2,5)	1,0±0,6 (0,2; 3)*	42,8
Ам, перф. ед.	0,5±0,3 (0,2; 1,5)	0,6±0,3 (0,2; 1,4)	16,7
Частота ГТМ, %			
• нормоциркуляторного	50	50	0
• гиперемического	26,7	43,3*	62,2
• спастического	23,3	6,7*	-71,2

М – средняя величина перфузии в МЦР в исследуемом участке за определенный промежуток времени; ПМ – показатель микроциркуляции; сигма – Кв – коэффициент вариации ПМ; Аэ, Ан, Ам – вклад эндотелиального, нейрогенного, миогенного компонентов тонуса микрососудов; СКО – среднее квадратическое отклонение; ИДП – индекс дыхательной пробы; РКК – резервный капиллярный кровоток; ЭЗКТ – эндотелийзависимый компонент тонуса сосудов; МТ – миогенный тонус; НТ – нейрогенный тонус; ПШ – показатель шунтирования; ГТМ – гемодинамический тип микроциркуляции.

снижение нейрогенной амплитуды осцилляций кровотока (табл. 3).

На фоне 12-недельной терапии с применением фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина достигнуты целевые уровни АД у 100% больных. Средние уровни САД офисного снизились на 19,4%, а ДАД офисного – на 13,1% и составили 132 и 80,1 мм рт.ст. соответственно. Одновременно отмечено достоверное снижение средних значений СРПВэ на 8,5%, СРПВм на 10,3% (см. табл. 2). При проведении пробы с реактивной гиперемией исходно у 26,6% пациентов с АГ и СД 2-го типа зафиксирована нормальная окклюзионная проба, у 6,7% – сниженная реактивность крупных артерий, 26,6% пациентов имели низкую и 40% – парадоксальную окклюзионную пробу. Через 12 нед комбинированной терапии периндоприлом и амлодипином процент пациентов с нормальной и сниженной пробой не изменился, но отмечалось уменьшение количества больных с парадоксальной пробой за счет пациентов с низкой окклюзионной пробой ($p > 0,05$). Эти результаты согласуются с данными, полученными при применении другой фиксированной комбинации (эналаприл/индапамид), при ее использовании в течение 12 нед у пациентов с АГ и СД 2-го типа [14].

По данным оценки влияния 12-недельного приема комбинированного препарата периндоприла и амлодипина на параметры МЦР выявлено статистически значимое уменьшение ПШ на 21%, МТ на 33,6%, а также ЭЗКТ (21,5 перф. ед. по сравнению с 13,7 перф. ед. исходно); последнее отражает улучшение функции эндотелия (см. табл. 3). Установлено достоверное нарастание средней величины перфузии (23,4 перф. ед. по сравнению с 28 перф. ед. исходно). Исходно ИДП был статистически значимо снижен ($34,1 \pm 22,2\%$). Через 12 нед терапии комбинированным препаратом периндоприл аргинат/амлодипин бесилат отмечено достоверное увеличение ИДП на 4,5%. Анализ сосудистого компонента функции эндотелия показал, что на фоне проводимой в течение 12 нед терапии комбинированным препаратом периндоприла и амлодипина отмечалось статистически значимое перераспределение больных по типам микроциркуляции: увеличился процент больных с гиперемическим типом МЦР с 26,7 до 43,3% за счет уменьшения числа больных со спастическим типом микроциркуляции.

Корреляционный анализ исходных параметров гемодинамики показал, что нарушения микроциркуляции и повышение ригидности магистральных сосудов у больных с АГ и СД 2-го типа тесно взаимосвязаны, что проявляется одновременным снижением перфузии в сосудах МЦР и эластичности сосудистой стенки магистральных сосудов преимущественно мышечного типа ($r = 0,3$; $p < 0,05$). Кроме того, снижение функциональных резер-

вов МЦР вследствие дисфункции эндотелия коррелировало с активизацией артериоло-венулярных анастомозов. Обращает внимание, что улучшения как микро-, так и макрокровотока в группе больных с АГ и СД 2-го типа на фоне 12-недельной терапии с применением фиксированной комбинации периндоприла аргинат и амлодипина бесилат благоприятно коррелируют между собой. Повышение индекса вариации (Kv) коррелирует со снижением жесткости стенки сосудов эластического типа ($r = 0,3$; $p < 0,05$). Выявлена достоверная взаимосвязь между СРПВм (проба с реактивной гиперемией) и Ан, Ам, а также нейрогенным тонусом ($r = 0,3$, $p < 0,05$).

Обсуждение

Изменение СРПВ, которая отражает жесткость сосудистой стенки, является важным независимым предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности в популяции [15, 16]. Известно, что влияние гипотензивных препаратов на податливость сосудистой стенки зависит от снижения АД, инициированного вазодилатацией, и от прямого влияния на структуру сосудистой стенки. Ингибиторы АПФ являются группой препаратов, которые, кроме гемодинамических и вазодилатирующих эффектов, вызывают структурные изменения в стенке артерий [17]. Так, для периндоприла продемонстрирована возможность изменения диаметра плечевой артерии уже при его 3-месячном применении у пациентов с АГ вне зависимости от снижения АД. При сравнении периндоприла с β -адреноблокатором атенололом оба препарата значительно уменьшали АД, но только периндоприл приводил к нормализации морфологии малых артерий [18] и увеличивал растяжимость общей сонной артерии [19]. Полученные нами результаты свидетельствуют о положительном влиянии фиксированной комбинации периндоприла аргинат/амлодипина бесилат на состояние стенки магистральных артерий у больных АГ с СД 2-го типа уже при 12-недельном ее назначении.

При включении пациентов с АГ и СД 2-го типа в исследование нами были отмечены клинически значимые изменения микроциркуляторной гемодинамики, которые свидетельствовали о снижении функционирования механизмов активного и пассивного контроля микроциркуляции, нарушении активации эндотелиальной секреции, нейро- и миогенного механизма регуляции микрососудистого тонуса. На фоне 12-недельной терапии с применением фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина у больных АГ и СД 2-го типа определялось статистически значимое снижение показателя шунтирования, что может быть связано со статистически значимым уменьшением миогенного тонуса сосудов, отмеченного в ходе приема препарата; повышение амплитуды нейрогенных колебаний свидетельствует о снижении сосуди-

ВЫРАЖЕННОЕ СНИЖЕНИЕ АД ТОЧНОЕ ПОПАДАНИЕ В ЦЕЛЬ



ПРЕСТАНС

ПЕРИНДОПРИЛ + АМЛОДИПИН

1 ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ



Реклама

СОСТАВ*: Престанс в таблетках 5 мг/5 мг, 5 мг/10 мг, 10 мг/5 мг, 10 мг/10 мг, содержащих, соответственно, периндоприла аргинина 5 мг/амлодипина 5 мг, периндоприла аргинина 5 мг/амлодипина 10 мг, периндоприла аргинина 10 мг/амлодипина 5 мг, периндоприла аргинина 10 мг/амлодипина 10 мг. Содержит лактозу в качестве вспомогательного вещества. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ***: Артериальная гипертензия и/или ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия напряжения у пациентов, которым требуется терапия периндоприлом и амлодипином. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ***: Внутрь по 1 таблетке 1 раз в сутки утром перед приемом пищи. При терапевтической необходимости доза препарата может быть изменена или предварительно может быть проведен индивидуальный подбор доз отдельных компонентов. Пациенты пожилого возраста и пациенты с почечной недостаточностью. Необходимо регулярно контролировать концентрацию креатинина и калия в плазме крови. Противопоказан пациентам с клиренсом креатинина (КК) <60 мл/мин. Пациенты с почечной недостаточностью. Поиск оптимальной начальной и поддерживающей дозы следует проводить индивидуально, применяя препараты амлодипина и периндоприла в монотерапии. Дети и подростки. Не следует назначать. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ***: Гиперчувствительность к периндоприлу или другим ингибиторам АПФ, к амлодипину или другим производным дигидропиридина или к любому вспомогательному веществу; ангионевротический отек в анамнезе на фоне терапии ингибитором АПФ; наследственный/идиопатический ангионевротический отек; беременность (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»); одновременное применение с алискиреном и лекарственными препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами» и «Фармакодинамика»); одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией; тяжелая артериальная гипотензия (САД менее 90 мм рт.ст.); шок, включая кардиогенный; обструкция выходного тракта левого желудочка (напр., клинически значимый стеноз аорты); гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда; почечная недостаточность (КК <60 мл/мин); возраст до 18 лет; наследственная непереносимость галактозы, лактазная недостаточность и глюкозо-галактозная мальабсорбция. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ***: Повышенная чувствительность/ангионевротический отек. Прием препарата должен быть немедленно прекращен, а пациент должен наблюдаться до полного исчезновения симптомов. Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. Совместное применение с ПТО-ингибиторами может увеличивать риск ангионевротического отека (например, сиролимусом, эверолимусом, темсиролимусом). Анафилактические реакции при проведении афереза ЛПНП. В редких случаях у пациентов при проведении афереза ЛПНП могут развиваться угрожающие жизни реакции. Следует временно прекратить терапию перед каждой процедурой. Анафилактические реакции при проведении десенсибилизации. Следует временно прекратить терапию перед каждой процедурой. При случайном приеме препарата анафилактическая реакция возникла снова. Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия. С особой осторожностью следует применять у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек. Рекомендуется контролировать лейкоциты в крови. Двойная блокада РААС. Совместное применение ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена повышает риск артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Таким образом, двойная блокада РААС не рекомендована. Противопоказано применение ингибиторов АПФ в сочетании с АРА II у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов. Беременность. Необходимо прекратить лечение. При необходимости назначить другую гипотензивную терапию. Артериальная гипотензия. У пациентов с повышенным риском развития симптоматической артериальной гипотензии и у пациентов со стенокардией и цереброваскулярными заболеваниями необходимо тщательно контролировать АД, функцию почек и содержание калия в сыворотке крови. Преходящая артериальная гипотензия не является препятствием для дальнейшего приема препарата. После восстановления объема циркулирующей крови и АД лечение может быть продолжено. Митральный стеноз/аортальный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия. С осторожностью. Сердечная недостаточность. С осторожностью. Нарушение функции почек. Пациентам с почечной недостаточностью (КК менее 60 мл/мин) рекомендуется индивидуальный подбор доз периндоприла и амлодипина и необходим регулярный контроль содержания калия и креатинина в сыворотке крови. У пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки на фоне терапии ингибиторами АПФ возможно повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови. Наличие реноваскулярной гипертензии обуславливает повышенный риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности. Почечная недостаточность. Амлодипин не выводится из организма посредством диализа. Печеночная недостаточность. В редких случаях на фоне приема ингибиторов АПФ возникает холестатическая желтуха. При прогрессировании этого синдрома развивается фульминантный некроз печени, иногда с летальным исходом. При появлении желтухи или значительного повышения активности печеночных ферментов следует прекратить прием препарата. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью повышать дозу следует постепенно, обеспечивая тщательный мониторинг клинического состояния. Этнические различия. Периндоприл, возможно, оказывает менее выраженное антигипертензивное действие у пациентов негроидной расы, чем у представителей других рас; развивается ангионевротический отек. Кашель. Сухой кашель. Хирургическое вмешательство/общая анестезия. Прекратить прием препарата за сутки до хирургического вмешательства. Гиперкалиемия. Лечение должно проводиться на фоне регулярного контроля содержания калия в сыворотке крови у пациентов с почечной недостаточностью, с нарушением функции почек, в возрасте старше 70 лет, с сахарным диабетом, некоторыми сопутствующими состояниями (дегидратация, острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, метаболический ацидоз), одновременным приемом калийсберегающих диуретиков, а также препаратов калия. Сахарный диабет. В течение первого месяца терапии необходимо контролировать концентрацию глюкозы в крови. Гипертензивный криз. Эффективность и безопасность не установлены. Пожилые пациенты. Повышение дозы с осторожностью. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ***: Лекарственные средства, вызывающие гиперкалиемию. Сочетание ингибиторов АПФ с лекарственными препаратами, содержащими триамтеропим, в том числе фиксированную комбинацию триамтеропима и сульфаметоксазола, повышает риск развития гиперкалиемии. Одновременное применение противопоказано. Алискирен и лекарственные препараты, содержащие алискирен. Одновременное применение ингибиторов АПФ с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов. Не рекомендуются сочетания: калийсберегающие диуретики, препараты калия или калийсодержащие заменители пищевой соли, препараты лития, эстрогены, релаксанты, ингибиторы mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус), дантролен (внутреннее введение), грейфул или грейфулловый сок. Сочетание с препаратами, требующими особого внимания: нестероидные противовоспалительные средства, включая ацетилсалициловую кислоту ≥3 г/сут, гипотензивные средства (производные сульфонилмочевины и инулины), индукторы и ингибиторы изоферментов цитохрома CYP3A4, беклофен. Сочетания препаратов, требующие внимания: диуретики, глиптины (диазепам), саксилитин, ситалитин, вилдаглиитин, симпатомиметические средства, препараты золота, гипотензивные средства, вазодилаторы, кортикостероиды (при системном применении), тетрациклин, α-адреноблокаторы (празозин, альфузолин, доксазозин, тамсулозин, теразозин), амифостин, трициклические антидепрессанты, нейролептики, средства для общей анестезии, аллопуринол, прокаинамид, иммуносупрессивные средства. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ***: Противопоказан. **ФЕРТИЛЬНОСТЬ***: Обратимое снижение подвижности сперматозоидов у некоторых пациентов, принимающих блокаторы кальциевых каналов. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОМОБИЛЕМ И ВЫПОЛНЯТЬ РАБОТЫ, ТРЕБУЮЩИЕ ПОВЫШЕННОЙ СКОРОСТИ ФИЗИЧЕСКИХ И ПСИХИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ***: Возможно развитие головокружения, головной боли, утомляемости, сонливости и тошноты. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ***: Частое: сонливость, головокружение, головная боль, парестезия, вертиго, нарушения зрения, шум в ушах, сердцебиение, «приливы» крови к коже лица, артериальная гипотензия, одышка, кашель, боль в животе, тошнота, рвота, диспепсия, диарея, запор, зуд, сыпь, экзантема, отек голеней, мышечные спазмы, отек, повышенная утомляемость, астения. Нечасто: аллергические реакции, бессонница, лабильность настроения, нарушение сна, ринит, бронхоспазм, изменение ритма дефекации, сухость слизистой оболочки полости рта, тремор, гипестезия, депрессия, обмороч, ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовых складок и/или гортани, алоpecia, геморагическая сыпь, изменение цвета кожи, повышенная потливость, крапивница, артралгия, миалгия, боль в спине, нарушение мочеиспускания, никтурия, учащенное мочеиспускание, нарушение функции почек, импотенция, гинекомастия, боль в грудной клетке, недомогание, боль, увеличение массы тела. Редко: спутанность сознания, повышение концентрации билирубина. Очень редко: лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз, панцитопения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия у пациентов с врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, снижение гемоглобина и гематокрита, гиперкалиемия, периферическая невропатия, гипертонус, стенокардия, инфаркт миокарда, аритмия, инсульт, васкулит, эозинофильная пневмония, панкреатит, гиперлазия десен, гастрит, гепатит, желтуха, повышение активности «печеночных» ферментов, цитопатический или холестатический гепатит, отек Квинке, мультиморфная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, эксfolиативный дерматит, фолликулярная сыпь, острая почечная недостаточность. Неустойчивой частоты: гипотензия и кратковременная и/или хроническая в сыворотке крови гиперкалиемия. **Зарегистрированы отдельные случаи экстрапирамидного синдрома. ПЕРЕДОЗИРОВКА***: **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ***: Периндоприл – ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор АПФ). Амлодипин – БМК, производное дигидропиридина, ингибирует трансмембранный переход ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудистой стенки. **ФОРМА ВЫПУСКА***: Таблетки, 5 мг + 5 мг; 10 мг + 10 мг; 5 мг + 10 мг; 10 мг + 5 мг; 20/30 x 1 (флакон + дозатор). **Представительство АО «Лаборатории Сервье»**: 125047, Москва, ул. Лесная, д. 7; тел. (495) 937-07-00, факс (495) 937-07-01, www.servier.ru. * Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата. Регистрационное удостоверение: ЛСР-000836/10.

стого тонуса. Полученные нами эффекты клинически значимы для пациентов с АГ и СД 2-го типа, так как косвенно свидетельствуют об улучшении транскапиллярного поступления питательных веществ в ткани, повышении эффективности доставки кислорода и снижении гипоксии периферических тканей. Установленное достоверное увеличение средней величины перфузии (М) свидетельствует об улучшении микрокровотока [13].

Выявленное в ходе исследования положительное влияние фиксированной комбинации периндоприла аргината/амлодипина бесилата на показатель эндотелийзависимого компонента тонуса сосуда свидетельствует о снижении выраженности дисфункции эндотелия, что также может способствовать повышению эффективной микроциркуляции у пациентов с АГ и СД 2-го типа [20]. Важно отметить, что достоверное улучшение функции эндотелия под влиянием антигипертензивной терапии возникало в системе МЦР раньше, чем в магистральных сосудах. Известно, что при АГ структура и функция микроциркуляции могут быть изменены, по меньшей мере, тремя способами. Во-первых, за счет влияния на механизмы, регулирующие вазомоторный тонус, что приводит к ослаблению вазоконстрикции или усилению вазодилаторных реакций. Во-вторых, могут быть анатомические изменения структуры отдельных сосудов. Наконец, на уровне микрососудистой сети могут быть изменения, связанные с уменьшением плотности распределения (разрежением) артериол или капилляров в пределах данного сосудистого русла [21]. Можно предположить, что именно периндоприла аргинат, входящий в состав используемой фиксированной комбинации, влияет на изменение вазомоторного тонуса и стимулирует вазодилатацию. Показано, что диуретики [22], β -адреноблокаторы, в частности атенолол, используемый в качестве антигипертензивной терапии в течение года [23], достоверного влияния при этом не оказывают. Кроме того, было высказано предположение, что действие ингибиторов АПФ на структуру микрососуда может быть не зависящим от ренин-ангиотензиновой системы и включать ингибирование цинк-зависимых металлопротеиназ [24] или стимуляцию брадикининовых рецепторов [25]. Амлодипин бесилат как антагонист кальция, по данным экспериментальных исследований, может увеличивать плотность микрососудов [26] и, по данным оценки показателя отношения толщины стенки капилляров к их просвету, уменьшать их структурные изменения [27].

Достоверное снижение ИДП свидетельствует об уменьшении респираторных флуктуаций кровотока, застоя крови в венах, об увеличении микроциркуляторного давления, также это косвенно свидетельствует об улучшении кровоснабжения тканей, и можно рассматривать как дополнительный положительный эффект от про-

водимой терапии с применением фиксированной комбинации периндоприла аргината/амлодипина бесилата у пациентов с АГ и СД 2-го типа.

Одним из пусковых механизмов развития АГ у пациентов с СД 2-го типа является дисбаланс вегетативной нервной системы, который проявляется гиперсимпатикотонией. Нами отмечено, что нейрогенный тонус микрососудов в ходе 12-недельного приема комбинированного препарата периндоприла аргината/амлодипина бесилата достоверно уменьшился на 33,5%, что может указывать на уменьшение влияния симпатической активности на сосуды МЦР.

А.П. Васильев и соавт. [28] выделяют несколько патологических типов микроциркуляции. Самыми неблагоприятными из которых являются спастический и застойно-стазический типы. В их основе лежат как структурные (ремоделирование сосудистой стенки), так и функциональные (снижение роли активных механизмов регуляции сосудистого тонуса) изменения в МЦР [29]. Уменьшение процента больных со спастическим типом МЦР, отмеченное нами в ходе лечения периндоприлом аргинат/амлодипином бесилат в течение 12 нед, свидетельствует о благоприятном эффекте и может быть связано с повышением РКК.

Результаты оценки влияния фиксированной комбинации периндоприла аргината/амлодипина бесилата на показатели эластичности сосудистой стенки и МЦР свидетельствуют о взаимосвязанном и благоприятном эффекте этой комбинации, что манифестируется появлением корреляций между амплитудой эндотелиальных колебаний и изменением жесткости стенки сосудов эластического типа. Одновременно снижение жесткости стенки сосудов мышечного типа сопровождалось изменением амплитуды нейрогенных колебаний МЦР. Обращает внимание корреляция между положительным изменением коэффициента вариации МЦР и СРПВ по сосудам эластического типа, что может свидетельствовать об увеличении перфузии тканей и нормализации секреторных способностей эндотелия [30].

Заключение

Терапия с применением фиксированной комбинации периндоприла аргинат/амлодипина бесилат в течение 12 нед показала не только высокую антигипертензивную эффективность у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа, но и положительное влияние на параметры эластичности магистральных сосудов и микроциркуляции. Отмечалось достоверное уменьшение жесткости магистральных артерий, уменьшился процент пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа с парадоксальной окклюзионной пробой. Достоверно увеличился перфузионный

кровоток, уменьшился застой крови в венах и увеличилось микроциркуляторное давление, что сопровождалось статистически значимым уменьшением частоты патологических типов микроциркуляции и улучшением функции эндотелия.

Важным аспектом эффективности использования в течение 12 нед с применением фиксированной комбинации периндоприла аргината/амлодипина бесилата у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным

диабетом 2-го типа является однонаправленное благоприятное влияние на показатели, характеризующие состояние магистральных сосудов и микроциркуляторного русла. Отмеченные особенности терапии с применением комбинации периндоприла аргинат/амлодипина бесилат могут способствовать уменьшению прогрессирования как макро-, так и микрососудистых осложнений у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа.

Сведения об авторах:

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

Кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов

Стаценко М. Е. – д. м. н., проф., проректор по науч. работе, зав. кафедрой.

Туркина С. В. – д. м. н., проф. кафедры.

Титаренко М. Н. – ассистент кафедры.

E-mail: mestatsenko@rambler.ru

Information about the author:

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Department for Internal Diseases of Colleges for Dentistry and Pediatrics

Mikhail Y. Statsenko – MD, professor.

E-mail: mestatsenko@rambler.ru.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cipolla C.E. Diabetes and endothelial dysfunction: a clinical perspective. *Endocrine Reviews* 2001;1:36–52. DOI: 10.1210/edrv.22.1.0417
2. Statsenko M.E., Derevyanchenko M.V. Features of hypertensive patients with type 2 diabetes: a view of the cardiologist. *Pharmateka* 2013;16 (269):52–57. Russian (Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Особенности ведения пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа: взгляд кардиолога. *Фарматека* 2013;16 (269):52–57).
3. Verma S., Anderson T. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation* 2002;105:546–549. DOI: 10.1161/hc0502.104540
4. Poteschkina N.G., Mirina E.Y. Treatment of arterial hypertension at diabetes. *Russian Medical Journal* 2010;9:565–568. Russian (Потешкина Н.Г., Мирина Е.Ю. Лечение артериальной гипертензии при сахарном диабете. *РМЖ* 2010;9:565–568).
5. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2013;31:1925–1938. DOI: 10.1097/hjh.0b013e328364ca4c
6. Diabetes and Hypertension: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017;40:1273–1284. DOI: 10.2337/dci17-0026
7. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. ASCOT Investigators 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 multicentre randomised controlled trial. *The Lancet* 2005;366 (9489):895–906. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67185-1
8. Jamerson K., Weber Michael A., Bakris George L. et al., for the ACCOMPLISH Trial Investigators Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417–2428. DOI: 10.1056/NEJMoa0806182
9. 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). *European Heart Journal*, doi:10.1093/euroheartj/ehs151 *Journal of Hypertension* 2013;31 (7):1281–1357.
10. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y. 8th Edition. *Diabetes mellitus* 2017;20 (1S): 1–112. DOI: 10.14341/DM20171S8. Russian (Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. 8-й выпуск. *Сахарный диабет* 2017;20 (1S): 1–112. DOI: 10.14341/DM20171S8).
11. Ilyukhin O.V., Ilyukhina M.V., Kalganova E.L. et al. Pulse wave velocity in the assessment of endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure of ischemic etiology. *Russian Heart Failure Journal* 2005;1:16–8. Russian (Илюхин О.В., Илюхина М.В., Калганова Е.Л. и др. Скорость распространения пульсовой волны в оценке эндотелиальной дисфункции у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. *Сердечная недостаточность* 2015;1:6–18).
12. Makolkin V.I. Microcirculation in cardiology. Moscow: Medicine 2004;135 p. Russian (Маколкин В.И. Микроциркуляция в кардиологии. Москва: Медицина 2004; 135 с.).
13. Krupatkin A.I., Sidorov V.V. Laser doppler flowmetry of blood microcirculation. Moscow: Medicine 2005; 256 p. Russian (Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Москва: Медицина 2005; 256 с.).

14. Statsenko M.E., Derevyanchenko M.V. State of a large vessels and microcirculation – a new target for antihypertensive therapy in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Ration Pharmacother Cardiol* 2016;12 (1):21–25. Russian (Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Состояние крупных сосудов и микроциркуляции – новая мишень антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016;12 (1):21–25).
15. Vasyuk Y.A., Ivanova S.V., Shkolnik E.L. et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2016;15 (2):4–19. Russian (Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2016;15 (2):4–19. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-2-4-19).
16. Statsenko M.E., Derevyanchenko M.V., Ostrovsky O.V. et al. Endothelial dysfunction – a target for combination antihypertensive therapy in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Therapeutic archive* 2013;85 (9):63–68. Russian (Стаценко М.Е., Деревянченко М.В., Островский О.В. и др. Дисфункция эндотелия – мишень для комбинированной антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией с сахарным диабетом 2-го типа. *Терапевтический архив* 2013; 85 (9):63–68).
17. Heeneman S., Sluimer J.C., Mat J.A.P., Daemen M.J. Angiotensin-converting enzyme and vascular remodeling. *Circ Res* 2007;101 (5):441–454. DOI: 10.1161/circresaha.107.148338
18. Buus N.H., Bottcher M., Jorgensen C.G. et al. Myocardial perfusion during long-term angiotensin-converting enzyme inhibition or blockade in patients with essential hypertension. *Hypertension* 2004;44:465–470. DOI: 10.1161/01.HYP.0000141273.72768.b7
19. Kool M.J., Lustermaans F.A., Breed J.G. et al. The influence of perindopril and the diuretic combination amiloride hydrochlorothiazide on the vessel wall properties of large arteries in hypertensive patients. *J Hypertens* 1995;13:839–848. DOI: 10.1097/00004872-199508000-00004
20. Vasilyev A.P., Streltsova N.N., Sekisova M.A. The nature of a microcirculatory change in hypertensive patients during increased blood pressure. *Therapeutic archive* 2013;85 (9):46–51. Russian (Васильев А.П., Стрельцова Н.Н., Секисова М.А. Характер изменения микроциркуляции у больных гипертонической болезнью в период повышения артериального давления. *Терапевтический архив* 2013;85 (9):46–51).
21. Levy B.I., Ambrosio G., Pries A.R., Struijker-Boudier H.A.J. Microcirculation in Hypertension A New Target for Treatment? *Circulation* 2001;104:735–740. DOI: 10.1161/hc3101.091158
22. Dahlöf B., Hansson L. The influence of antihypertensive therapy on the structural arteriolar changes in essential hypertension: different effects of enalapril and hydrochlorothiazide. *J Intern Med* 1993;234:271–279. DOI: 10.1111/j.1365-2796.1993.tb00743.x
23. Thybo N.K., Stephens N., Cooper A. et al. Effect of antihypertensive treatment on small arteries of patients with previously untreated essential hypertension. *Hypertension* 1995; 25:474–481. DOI: 10.1161/01.HYP.25.4.474
24. Volpert O.V., Ward W.F., Lingen M.W. et al. Captopril inhibits angiogenesis and slows the growth of experimental tumors in rats. *J Clin Invest* 1996;98:671–679. DOI: 10.1172/jci118838
25. Gohlke P., Kuwer I., Schnell A. et al. Blockade of bradykinin B2 receptors prevents the increase in capillary density induced by chronic angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1997;29:478–482. DOI: 10.1161/01.HYP.29.1.478
26. Dusseau J., Hutchins P.M. Calcium entry blockers stimulate vasoproliferation on the chick chorioallantoic membrane. *Int J Microcirc Clin Exp* 1993;13:219–231.
27. Kobayashi N., Kobayashi K., Hara K. et al. Benidipine stimulates nitric oxide synthase and improves coronary circulation in hypertensive rats. *Am J Hypertens* 1999;12:483–491. DOI: 10.1016/s0895-7061(98)00260-x
28. Vasilyev A.P., Streltsova N.N., Sekisova M.A. Functional features microcirculatory pattern in patients with arterial hypertension and their prognostic value. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2011;5:14–19. Russian (Васильев А.П., Стрельцова Н.Н., Секисова М.А. Функциональные особенности микроциркуляции у больных артериальной гипертензией и их прогностическое значение. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2011;5:14–19).
29. Malysheva O.S., Shulenin K.S., Cherkashin D.V. et al. Modern idea of microcirculation system, clinical and hemodynamic options for its violations in patients with hypertension. *Vestnik rossijskoi voenno-medicinskoi akademii* 2015;3 (51):191–194. Russian (Малышева О.С., Шуленин К.С., Черкашин Д.В. и др. Современное представление о системе микроциркуляции и клинико-гемодинамические варианты её нарушений у больных гипертонической болезнью. *Вестник Российской Военно-медицинской академии* 2015;3 (51):191–194).
30. Davydkin I.L., Baksheev M.G., Kirichenko N.A. Clinical and diagnostic value of microcirculation violations at patients with hypertensive crises. *Izvestiya of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences* 2014;5 (4):1269–1272. Russian (Давыдкин И.Л., Бакшеев М.Г., Кириченко Н.А. Клинико-диагностическое значение нарушений микроциркуляции у пациентов с гипертоническими кризами. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук* 2014;5 (4):1269–1272).

Поступила 01.12.17 (Received 01.12.17)