DOI: 10.18087/cardio.2019.3.10236

Борисова Е. В.[1, 2], Кочетков А. И.[1], Остроумова О. Д.[1, 3]

[1] ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

[2] ГБУЗ «ГКБ им. Е. О. Мухина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

[3] ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Фиксированная комбинация индапамида и периндоприла аргинина: оптимальное сочетание ангиопротекции и коррекции гемодинамических факторов риска у пациентов с артериальной гипертонией

Ключевые слова: артериальная гипертония, жесткость артерий, вариабельность артериального давления, объемная сфигмография, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, индапамид, периндоприла аргинин.

Ссылка для цитирования: Борисова Е. В., Кочетков А. И., Остроумова О. Д. Фиксированная комбинация индапамида и периндоприла аргинина: оптимальное сочетание ангиопротекции и коррекции гемодинамических факторов риска у пациентов с артериальной гипертонией. Кардиология. 2019;59(3):18–26.

Резюме

Цель исследования. Изучить влияние фиксированной комбинации (ФК) индапамид/периндоприл (И/П) на уровень артериального давления (АД), вариабельность АД (ВАД) и показатели жесткости сосудистого русла у пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертонией (АГ) II стадии 1–2-й степени. *Материалы и методы.* Ретроспективно была сформирована группа пациентов с АГ II стадии 1–2-й степени, ранее не получавших регулярную антигипертензивную терапию – АГТ (n=52, средний возраст 52,9±6,0 лет), у которых на фоне терапии ФК И/П был достигнут целевой уровень АД при офисном измерении (менее 140/90 мм рт. ст.), и у которых через 12 нед после достижения целевого АД была проведена оценка эффективности АГТ и ее влияния на параметры жесткости сосудов по сравнению с исходными данными (общеклинические показатели, суточное мониторирование АД – СМАД, объемная сфигмография, эхокардиография). *Результаты.* На фоне лечения ФК И/П статистически значимо снизилось систолическое АД (САД), диастолическое АД (ДАД) и пульсовое АД по данным обычного измерения, а также среднесуточное, среднедневное, средненочное САД и ДАД по данным СМАД (p<0,001 во всех случаях). В конце периода наблюдения статистически значимо уменьшилась вариабельность САД днем (p=0,029), ночью (p=0,006) и в течение суток (p<0,001); вариабельность ДАД днем (p=0,001) и за сутки (p<0,001); а также вариабельность САД и ДАД с поправкой на фактическую продолжительность дня и ночи (показатель SDdn; p=0,002 и p<0,001, соответственно). По данным объемной сфигмографии отмечено статистически значимое снижение CAVI справа (с 8,20±1,29 до 7,58±1,44; p=0,001), слева (с 8,13±1,40 до 7,46±1,43; p<0,001), а также количество пациентов со значением CAVI более 9,0 справа и/или слева (с 32,7% до 11,5%; p=0,018). При анализе параметров жесткости артерий с помощью программного пакета Vasotens-24 на фоне терапии ФК И/П статистически значимо (p<0,001) снизился индекс ригидности артерий (ASI) – с 153,5±29,9 до 138,3±20,0 (на 9,2±13,1%). По данным эхокардиографии у пациентов, получавших лечение ФК И/П, снизилась эффективная артериальная эластичность (с 1,82±0,43 до 1,58±0,36 мм рт. ст.; на 11,85±16,29%; p<0,001) и увеличился артериальный комплаенс – с 1,27±0,34 до 1,54±0,38 мм рт. ст./мл (на 26,95±38,06%; p<0,001). *Выводы.* У нелеченных пациентов в возрасте 40–65 лет с АГ II стадии 1–2-й степени терапия ФК И/П обеспечивает эффективный контроль АД в течение суток, снижает ВАД и улучшает упруго-эластические свойства магистральных артерий.

Borisova E. V.[1, 2], Kochetkov A. I.[1], Ostroumova O. D.[1, 3]

[1] A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

[2] City Clinical Hospital named after E. O. Mukhin, Moscow, Russia

[3] Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Single Pill Indapamide and Perindopril Arginine Combination: Optimal Coupling of Vascular Protection and Hemodynamic Risk Factors Reduction in Patients with Essential Arterial Hypertension

Keywords: arterial hypertension; arterial stiffness; blood pressure variability; volumetric sphygmography; cardio-ankle vascular index (CAVI); antihypertensive therapy; single pill combination; indapamide; perindopril.

For citation: Borisova E. V., Kochetkov A. I., Ostroumova O. D. Single Pill Indapamide and Perindopril Arginine Combination: Optimal Coupling of Vascular Protection and Hemodynamic Risk Factors Reduction in Patients with Essential Arterial Hypertension. Kardiologiia. 2019;59(3):18–26.

Summary

Objective: to investigate the impact of indapamide/perindopril single-pill combination (I/P SPC) on arterial stiffness parameters, blood pressure (BP) level and BP variability (BPV) in middle-aged patients with stage II grade 1–2 essential arterial hypertension (EAH). *Materials and methods.* We retrospectively formed a group of patients with stage II grade 1–2 EAH who had not previously received regular antihypertensive therapy (AHT) (n=52, mean age 52.9±6.0 years). All patients were treated with I/P SPC and all of them achieved target office BP level (less than 140/90 mm Hg). After 12 weeks of follow-up (from the time of reaching the target BP) assessment of AHT effectiveness (general clinical data, ambulatory blood pressure monitoring [ABPM], volume sphygmography, echocardiography), and vascular stiffness evaluation were performed. *Results.* At the end of follow-up office systolic BP (SBP), diastolic BP (DBP), pulse BP, day-time, night-time and 24-hour SBP and DBP significantly (p<0.001 for all) decreased. According to the ABPM data day-time, night-time, and 24-hour systolic BPV significantly decreased (p=0.029, p=0.006 and p<0.001, respectively); day-time and 24-hour diastolic BPV also significantly decreased (p=0.001 and p<0.001, respectively). Day-night standard deviation (SDdn) significantly decreased too (p=0.002 and p<0.001, respectively). Volumetric sphygmography showed significant decrease of right cardio-ankle vascular index (CAVI) (from 8.20±1.29 to 7.58±1.44, p=0.001) and of left CAVI (from 8.13±1.40 to 7.46±1.43, p<0.001), as well as reduction of the number o f patients with a right- and/or left-CAVI >9.0 (from 32.7 to 11.5%, p=0.018). According to assessment of arterial stiffness using the Vasotens24 software package, the arterial stiffness index (ASI) significantly (p<0.001) decreased from 153.5±29.9 to 138.3±20.0 (by –9.2±13.1%). Transthoracic echocardiography data demonstrated significant decrease (p<0.001) in effective arterial elastance (from 1.82±0.43 to 1.58±0.36 mm Hg; by –11.85±16.29%) and significant (p<0.001) increase in the arterial compliance – from 1.27±0.34 to 1.54±0.38 mm Hg/ml (+26.95±38.06%). *Conclusion.* In AHT naive patients 40–65 years old with stage II grade 1–2 EAH therapy with I/P SPC provided effective 24-hour BP control, reduced BPV and improved arterial stiffness parameters.

В 2018 г. произошел пересмотр Европейских рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертонии (АГ) [1]. В новых рекомендациях в разделе, посвященном медикаментозному контролю артериального давления (АД), подчеркивается необходимость назначения комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ) большинству пациентов уже на старте лечения – всем больным с АГ 2–3-й степени вне зависимости от риска и пациентам с АГ 1-й степени при наличии высокого/очень высокого риска и/или признаков поражения органов-мишеней (ПОМ) [1]. В обновленных рекомендациях, как и в предыдущей редакции данного документа [2], особое внимание уделено преимуществам и необходимости назначения комбинированной АГТ именно в виде фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов (АГП). К основным преимуществам фиксированных комбинаций относится то, что они позволяют существенно повысить приверженность пациента к лечению, увеличить частоту достижения целевого АД и эффективность его контроля на данном уровне [1–3]. В свою очередь должный контроль АД имеет основополагающее значения для поддержания оптимальной органопротекции, снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и улучшения прогноза для пациента. Доказано, что снижение систолического АД (САД) на 10 мм рт. ст. или диастолического АД (ДАД) на 5 мм рт. ст. ассоциировано с уменьшением частоты развития ССО на 20%, общей смертности на 10–15%, риска развития инсульта на 35%, коронарных осложнений на 20% и хронической сердечной недостаточности на 40% [1]. Данные об эффективности АГТ и ее влиянии на риск развития ССО получены в работах, в которых в качестве изучаемого контингента пациентов выступали лица пожилого возраста из группы высокого риска развития ССО.

Следует также отметить, что в исследованиях последних лет все большее внимание уделяется вариабельности АД (ВАД) как новому фактору риска у пациентов с АГ [4]. Доказанным фактом является связь суточной ВАД с поражением сердца, сосудов, головного мозга и почек при АГ [4–19]. Так, в ряде исследований и мета-анализов показано, что повышенная ВАД в течение суток, а также в период бодрствования и сна ассоциируется с гипертрофией миокарда левого желудочка и его ремоделированием [5–10]. Имеются данные о связи ВАД с поражением артериального русла – толщиной интимы–медии, количеством атеросклеротических бляшек [5, 6, 11, 12], а также со скоростью распространения пульсовой волны (СРПВ) [7, 8, 13, 14] – «золотого стандарта» определения жесткости артерий и маркера их субклинического поражения [20, 21]. Не менее важным фактом служит то, что параметры ВАД в течение суток ассоциируются с риском развития тяжелых ССО (инсульт, инфаркт миокарда, внезапная сердечная смерть), а также риском смерти от различных причин, включая ишемическую болезнь сердца, церебральные осложнения и ССО в целом [15–19].

Таким образом, в настоящее время востребованы данные об эффективности, безопасности комбинированной АГТ и ее влиянии на риск развития ССО у больных с АГ молодого и среднего возраста. Кроме того, несмотря на клинические преимущества применения фиксированных комбинаций АГП, воздействие такой терапии на ПОМ и ВАД изучено недостаточно. Принимая во внимание представленные факты, мы провели исследование, целями которого явилось изучение антигипертензивных свойств и влияния на ВАД и показатели жесткости артериального русла фиксированной комбинации индапамид/периндоприл (ФК И/П) – 14 (27%) человек на дозе 0,625 мг/2,5 мг (нолипрел А, «Сервье», Франция), 28 (53,8%) – на дозе 1,25 мг/5 мг (нолипрел А Форте, «Сервье», Франция) и 10 (19,2%) – на дозе 2,5 мг/10 мг (нолипрел А Би-Форте, «Сервье», Франция) у пациентов среднего возраста с эссенциальной АГ II стадии 1–2-й степени.

Материалы и методы

Протокол исследования был утвержден межвузовским комитетом по этике Московского государственного медико-стоматологического университета (МГМСУ) им. А. И. Евдокимова МЗ РФ.

Ретроспективно были проанализированы истории болезни пациентов, проходивших обследование на кафедре факультетской терапии и профболезней МГМСУ им. А. И. Евдокимова с 01 января 2017 г. по 31 декабря 2017 г. С учетом ретроспективных данных была сформирована группа больных АГ (n=52), у которых на фоне медикаментозной АГТ ФК И/П (нолипрел А, «Сервье», Франция) был достигнут целевой уровень АД по данным обычного измерения (менее 140/90 мм рт. ст.), и через 12 нед после достижения целевого АД была проведена оценка эффективности АГТ (общеклинические данные, результаты суточного мониторирования артериального давления (СМАД), объемной сфигмографии, эхокардиографии).

Критерии включения в группу пациентов с эссенциальной АГ: эссенциальная АГ II стадии, мужской и женский пол, возраст 40–65 лет; офисное САД 140–179 мм рт. ст. и/или офисное ДАД 90–109 мм рт. ст. на момент первого визита; отсутствие регулярной медикаментозной АГТ. Основные критерии невключения в исследование: ожирение III степени; беременность, лактация; клинически значимое заболевание сердца (в том числе стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность), печени, почек, органов дыхания; клинически значимое эндокринное заболевание, психические заболевания, деменция, зависимость от лекарственных препаратов или алкоголя; клинически значимые неврологические заболевания, стенозы сонных артерий (50% и более); не достигнуто целевое АД по данным обычного измерения. Характеристика обследованных лиц представлена в табл. 1.

Всем обследуемым проводили клинический осмотр, СМАД (монитор БиПиЛаб Н ВР2005–01.04.00.2540, производитель «Петр Телегин», Россия) согласно Европейским рекомендациям по проведению СМАД [22] с использованием программного пакета Vasotens-24 для оценки жесткости артериальной стенки, объемную сфигмографию (сфигмометр VaSera VS-1500N, «Fukuda Denshi Co.», Ltd, Япония), эхокардиографию (аппарат Vivid 7 Dimension, «GE», Норвегия).

Статистический анализ выполняли с использованием пакетов статистических программ Statistica 10,0 и SPSS v. 17.0. Нулевую гипотезу о соответствии распределения нормальному закону проверяли с использованием теста Шапиро–Уилка. Для непрерывных переменных, имеющих нормальное распределение, рассчитывали среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение среднего значения (SD). Сравнение количественных переменных между двумя независимыми группами проводили при помощи теста Манна–Уитни. Качественные

Таблица 1. Исходная характеристика обследованных пациентов с АГ

Пол: муж/жен	22/30 (42,3/57,7)
Курильщики	10 (19,2%)
Средний возраст, годы	52,9±6,0
Средний ИМТ, кг/м^2	29,7±4,6
Средняя окружность талии у мужчин, см	102,6±14,4
Средняя окружность талии у женщин, см	96,9±12,3
Средняя длительность АГ, годы	5,7±4,1
Впервые выявленная АГ	12 (23,1)
Степень АГ	
• 1-я	42 (80,8)
• 2-я	10 (19,2)
Офисное САД, мм рт. ст.	146,6±12,1
Офисное ДАД, мм рт. ст.	85,6±10,1
Частота сердечных сокращений, уд/мин	70,8±13,9
Общий ХС, ммоль/л	5,7±0,8
ХС ЛНП, ммоль/л	4,4±0,8
ХС ЛВП, ммоль/л	1,55±0,34
Триглицериды, ммоль/л	1,6±0,7
Глюкоза, ммоль/л	5,6±0,7
Креатинин, мкмоль/л	87,4±13,9
СКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73 м^2	76,8±2,0
Количество пациентов с СКФ 59–30 мл/мин/1,73 м^2	4 (7,7)
ТИМ ОСА, мм	0,8±0,2

Данные представлены в виде M±SD или абсолютного числа больных (%). АГ – артериальная гипертония; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ХС – холестерин; ЛНП – липопротеины низкой плотности; ЛВП – липопротеины высокой плотности; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; ТИМ ОСА – толщина интимы–медии общих сонных артерий.

Таблица 2. Динамика АД по данным обычного измерения на фоне терапии ФК И/П

Показатель	Исходно (n=52)	В конце периода наблюдения (n=52)	Средняя Δ, мм рт. ст.
Офисное САД, мм рт. ст.	146,62±12,06	124,94±7,59*	–21,67±11,13
Офисное ДАД, мм рт. ст.	85,58±10,14	75,71±5,30*	–9,87±12,16
Офисное ПД, мм рт. ст.	61,04±9,73	49,23±7,19*	–11,81±10,30
ЧСС, уд/мин	70,81±13,89	68,04±9,53	–2,77±13,99

Количественные показатели представлены в виде M±SD. * – различия статистически значимы (p<0,001) по сравнению с исходными данными. АД – артериальное давление; ФК И/П – фиксированная комбинация индапамид/периндоприл (14 (27%) человек на дозе 0,625 мг/2,5 мг; 28 (53,8%) – на дозе 1,25 мг/5 мг; 10 (19,2%) – на дозе 2,5 мг/10 мг); САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ПД – пульсовое давление; ЧСС – частота сердечных сокращений. Δ – разница АД (мм рт. ст.) между значениями в конце периода наблюдения и исходными значениями.

Таблица 3. Динамика АД по данным СМАД на фоне терапии ФК И/П

Артериальное давление, мм рт. ст.	Исходно (n=52)	В конце периода наблюдения (n=52)	Средняя Δ, мм рт. ст.
Среднесуточное САД	140,06±15,29	121,92±8,93*	–18,13±14,45
Среднесуточное ДАД	89,92±8,83	79,21±7,00*	–10,71±8,48
Среднедневное САД	144,50±15,15	125,33±9,46*	–19,17±14,75
Среднедневное ДАД	93,38±8,94	82,03±7,34*	–11,35±9,01
Средненочное САД	128,37±17,67	111,83±10,05*	–16,54±17,72
Средненочное ДАД	80,29±10,12	71,19±7,97*	–9,10±10,13

Количественные показатели представлены в виде M±SD. * – различия статистически значимы (p<0,001) по сравнению с исходными данными. АД – артериальное давление; СМАД – суточное мониторирование артериального давления; ФК И/П – фиксированная комбинация индапамид/периндоприл (14 (27%) человек на дозе 0,625 мг/2,5 мг; 28 (53,8%) – на дозе 1,25 мг/5 мг; 10 (19,2%) – на дозе 2,5 мг/10 мг); САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; Δ – разница АД (мм рт. ст.) между значениями в конце периода наблюдения и исходными значениями.

Таблица 4. Динамика параметров вариабельности АД по данным СМАД на фоне терапии ФК И/П

Параметр вариабельности АД	Исходно (n=52)	В конце периода наблюдения (n=52)	Средняя Δ, мм рт. ст.	p
Вариабельность (SD)				
САД днем, мм рт. ст.	16,06±4,24	16,42±14,52	0,37±15,14	0,029
САД ночью, мм рт. ст.	13,13±3,90	10,96±3,69	–2,17±5,45	0,006
ДАД днем, мм рт. ст.	12,50±2,97	10,71±2,85	–1,79±3,61	0,001
ДАД ночью, мм рт. ст.	10,42±3,15	9,31±3,45	–1,12±4,25	0,064
САД сутки, мм рт. ст.	17,73±3,55	15,24±3,44	–2,47±4,12	0,000
ДАД сутки, мм рт. ст.	13,60±2,57	11,75±2,32	–1,84±3,01	0,000
SDdn				
САД, мм рт. ст.	15,08±3,16	14,60±9,61	–1,76±3,90	0,002
ДАД, мм рт. ст.	11,81±2,31	10,24±2,50	–1,56±2,80	0,000
CV				
САД день	11,14±2,90	13,02±11,00	1,88±11,43	0,585
ДАД день	13,46±3,32	13,08±3,38	–0,38±4,24	0,525
САД ночь	10,29±2,99	9,82±3,28	–0,47±4,51	0,459
ДАД ночь	13,02±3,66	13,12±4,87	0,10±5,69	0,899
САД сутки	12,73±2,59	12,49±2,59	–0,23±3,19	0,608
ДАД сутки	15,20±2,89	14,88±2,82	–0,32±3,54	0,513

Количественные показатели представлены в виде M±SD.
* – различия статистически значимы (p<0,001) по сравнению с исходными данными. СМАД – суточное мониторирование артериального давления; ФК И/П – фиксированная комбинация индапамид/периндоприл (14 (27%) человек на дозе 0,625 мг/2,5 мг; 28 (53,8%) – на дозе 1,25 мг/5 мг; 10 (19,2%) – на дозе 2,5 мг/10 мг); ДАД – диастолическое артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление; SD (standard deviation) – стандартное отклонение; SDdn – суточная вариабельность АД (стандартное отклонение), рассчитанное с поправкой на фактическую продолжительность периода бодрствования и сна; CV (coefficient of variation) – коэффициент вариации. Δ – разница АД (мм рт. ст.) между значениями в конце периода наблюдения и исходными значениями.

данные представлены в виде абсолютных чисел и относительных частот. Для проверки гипотез о качественных данных применяли критерий χ^2 Пирсона. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты

По данным обычного измерения АД, все пациенты достигли целевого уровня (менее 140/90 мм рт. ст.): 14 (27%) человек на дозе 0,625 мг/2,5 мг, 28 (53,8%) – на дозе 1,25 мг/5 мг и 10 (19,2%) – на дозе 2,5 мг/10 мг. На фоне лечения ФК И/П в конце периода наблюдения статистически значимо снизились САД, ДАД, пульсовое АД (ПД), тогда как частота сердечных сокращений не изменилась (табл. 2). По данным СМАД, на фоне лечения ФК И/П отмечено статистически значимое снижение САД, ДАД, ПД в дневные и ночные часы, а также в целом за 24 ч (табл. 3).

В табл. 4 представлена динамика ВАД по данным СМАД. В конце периода наблюдения на фоне терапии ФК И/П произошло статистически значимое снижение сред-

Таблица 5. Параметры жесткости сосудистой стенки по данным объемной сфигмографии у обследованных пациентов с эссенциальной АГ на фоне терапии ФК И/П

Показатель	Исходно (n=52)	В конце периода наблюдения (n=52)	Средняя Δ, %	p
R-CAVI	8,20±1,29	7,58±1,44	–6,92±15,49	0,001
L–CAVI	8,13±1,40	7,46±1,43	–7,27±15,64	0,000
R-ABI	1,04±0,10	1,00±0,11	–2,87±9,58	0,015
L-ABI	1,03±0,08	1,01±0,11	–1,96±9,30	0,101
R-AI, %	1,23±0,31	1,19±0,28	–0,17±24,48	0,373

Данные представлены в виде M±SD. CAVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (cardio-ankle vascular index); ABI – лодыжечно-плечевой индекс (ankle-brachial Index); AI – augmentation index (индекс аугментации); R – показатели справа; L – показатели слева. АГ – артериальная гипертония; ФК И/П – фиксированная комбинация индапамид/периндоприл (14 (27%) человек на дозе 0,625 мг/2,5 мг; 28 (53,8%) – на дозе 1,25 мг/5 мг; 10 (19,2%) – на дозе 2,5 мг/10 мг); Δ – разница в анализируемых показателях между значениями в конце периода наблюдения и исходными значениями.

несуточной, среднедневной, средненочной ВАД (показатель SD) САД, а также среднесуточной и среднедневной ВАД ДАД. Кроме того, отмечено статистически значимое уменьшение среднесуточной ВАД САД и ДАД, рассчитанной с поправкой на фактическую продолжительность периода бодрствования и сна (показатель SDdn; см. табл. 4).

При оценке жесткости артерий с помощью программного пакета Vasotens-24 на фоне терапии ФК И/П статистически значимо (p<0,001) снизился индекс ригидности артерий (ASI) с 153,5±29,9 до 138,3±20,0 (на 9,2±13,1%) и индекс ригидности артерий (ASI), приведенный к САД 100 мм рт. ст. и ЧСС 100 уд/мин, – с 154,6±45,6 до 131,4±30,3 (на 8,7±33,2%; p=0,002). По данным эхокардиографии, у пациентов, получавших лечение ФК И/П, статистически значимо (p<0,001) снизилась эффективная эластичность артериальной стенки с 1,82±0,43 до 1,58±0,36 мм рт. ст. (на 11,85±16,29%) и статистически значимо (p<0,001) увеличился артериальный комплаенс – с 1,27±0,34 до 1,54±0,38 мм рт. ст./мл (на 26,95±38,06%).

По данным объемной сфигмографии, на фоне лечения ФК И/П статистически значимо снизились сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI) слева и справа, а также лодыжечно-плечевой индекс справа (табл. 5).

Исходно со значением CAVI более 9,0 справа и/или слева было 17 (32,7%) пациентов. В конце периода наблюдения на фоне лечения ФК И/П число пациентов со значением CAVI более 9,0 справа и/или слева статистически значимо (p=0,018) уменьшилось до 6 (11,5%).

Отмечена хорошая переносимость ФК И/П: у одного пациента отмечался преходящий кашель (доза ФК И/П 2,5 мг/10 мг), не потребовавший отмены препарата или снижения дозы. Других побочных эффектов, в том числе отеков лодыжек и стоп, тахикардии не зарегистрировано.

Обсуждение

Как уже указывалось, повышенная ВАД, в том числе суточная, обладает прогностической значимостью в отношении смертности от различных причин, включая ишемическую болезнь сердца, цереброваскулярные осложнения и ССО в целом, а также связана с ПОМ АГ (сердце, сосуды, головной мозг, почки) [4–19]. Сходным образом и повышение жесткости артериального ложа ассоциируется с риском развития ССО, а также с общей и кардиоваскулярной смертностью [23–26].

В настоящей работе были проанализированы антигипертензивные свойства ФК И/П и ее влияние на ВАД и жесткость артерий, а также (с учетом прогностической ценности последних параметров) потенциал данной ФК в снижении риска развития ССО у пациентов с АГ.

В нашем исследовании были продемонстрированы хорошие антигипертензивные свойства ФК И/П и ее способность снижать ВАД. Такие результаты согласуются с рядом данных литературы. В частности, заслуживает внимания исследование [27], в котором изучались антигипертензивные свойства высокодозовой ФК И/П (нолипрел А Би-форте 2,5 мг/10 мг) у пациентов в возрасте 50–64 лет с неконтролируемой АГ на фоне предшествующей монотерапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или антагонистами рецепторов к ангиотензину II в высоких дозах либо двухкомпонентной АГТ (в том числе в виде ФК, причем одним из АГП в таком случае являлся блокатор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – РААС). В исследовании отсутствовал «отмывочный» период, период наблюдения составлял 12 нед с возможностью замены ФК И/П 2,5 мг/10 мг на аналогичную ФК в дозе 1,25 мг/5 мг через 2 нед после включения в работу в случае развития у пациента артериальной гипотонии. Всем пациентам исходно и в конце периода наблюдения проводилось измерение офисного АД и СМАД. До включения в работу 39% больных получали комбинированную АГТ, исходный уровень офисного САД/ДАД составил соответственно 162,6±4,2/98±3,0 мм рт. ст., среднесуточного – 146,1±8,2/88,3±6,0 мм рт. ст., среднедневного – 147,8±8,8/90,2±4,2 мм рт. ст., ночного – 131,7±5,5/81,6±4,8 мм рт. ст. В конце периода наблюдения офисное АД снизилось до 131,5±4,2/82,4±5,4 мм рт. ст. (p<0,05), целевого АД<140/90 мм рт. ст. достигли 89% пациентов. На фоне терапии ФК И/П отмечено статистически значи-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2019;59(3).

мое снижение среднесуточных, среднедневных и средненочных значений АД, снижение ВАД САД в дневное время, уменьшение величины и скорости утреннего подъема АД, улучшение характеристик двухфазного ритма АД у пациентов с ночной АГ (во всех случаях p<0,05). Эпизодов гипотонии, по данным СМАД, статистически значимого снижения скорости клубочковой фильтрации, случаев гипо- и гиперкалиемии отмечено не было.

В другой работе [28] проводилась оценка эффективности и безопасности утреннего и вечернего режимов приема ФК И/П 2,5 мг/10 мг (нолипрел А Би-форте) у пациентов с АГ (средний возраст 56±9,3 года) с типом суточного профиля АД нон-диппер, у которых на фоне ранее назначенной АГТ из 2 АГП и более не удалось достигнуть целевого АД ниже 140/90 мм рт. ст. Период наблюдения составил 8 нед. По итогам исследования ФК И/П продемонстрировала хорошие антигипертензивные свойства – в группе больных с типом суточного индекса АД нон-диппер отмечено статистически значимое снижение среднедневного САД со 149,4±11,7 до 129,8±10,6 мм рт. ст. (p<0,01), средненочного САД – со 146,6±16,1 до 121,8±15,7 мм рт. ст. (p<0,01), средненочного ДАД – с 86,2±9,2 до 70,3±6,5 мм рт. ст. (p<0,01). Наблюдалась тенденция к уменьшению среднедневного ДАД – с 94,7±12,3 до 78,3±8,6 мм рт. ст. Произошло статистически значимое повышение суточного индекса САД с 1,9±5,8 до 6,2±9,3% (p<0,05). В дополнение к этому в группе пациентов, принимавших ФК И/П в утреннее время, произошло статистически значимое снижение вариабельности ДАД в дневные часы с 11,4±1,7 до 11,6±2,8 мм рт. ст. (p<0,05). Терапия с применением ФК И/П также отличалась хорошим профилем безопасности и переносимости.

В нашем исследовании ФК И/П оказала положительное влияние на упруго-эластические свойства артериального русла – в конце периода наблюдения статистически значимо снизились CAVI слева и справа, лодыжечно-плечевой индекс справа, уменьшилось число пациентов с CAVI >9, снизился индекс ригидности артерий при оценке его с помощью программного алгоритма Vasotens-24, увеличился артериальный комплаенс и уменьшилась эффективная эластичность артериальной стенки (один из комплексных параметров жесткости сосудистого ложа). Эти результаты находятся в соответствии с рядом работ, в которых также описаны благоприятные влияния ФК И/П на ригидность артерий.

Следует привести данные С. В. Недогода и соавт. [29], которые изучали возможности ФК И/П 2,5 мг/10 мг (нолипрел А Би-форте) в ангиопротекции у пациентов с АГ, достигших и не достигших целевого АД<140/90 мм рт. ст. на фоне приема комбинированной АГТ лозартаном в дозе 100 мг в сочетании с гидрохлоротиазидом 12,5 мг. В исследование вошли 50 больных с АГ (средний возраст 54,8±6,6 года; 25 мужчин). Согласно дизайну работы, эти больные были разделены на 2 равные группы (по 25 человек) – достигшие и не достигшие целевого АД на фоне указанной предшествующей комбинированной АГТ. Период наблюдения составил 12 нед. Все пациентам проводились СМАД, аппланационная тонометрия, оценка СРПВ, лабораторные анализы крови для оценки липидного спектра, уровня глюкозы, индекса инсулинорезистентности, ряда адипокинов и высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ). После перевода пациентов, ранее не достигших целевого АД, на ФК И/П снижение офисного САД составило 14,5%, офисного ДАД – 6,3% (p<0,01 в обоих случаях), а в группе с исходно целевым АД на фоне предшествующей АГТ отмечено дополнительное снижение САД на 3,9%, ДАД – на 5,4% (и в том, и в другом случае p<0,01). По результатам СМАД, в группе пациентов, не достигших целевого АД при исходной АГТ, уменьшение среднедневного и средненочного САД составило 16,9 и 15% соответственно, ДАД – 10,6 и 13,6% соответственно (везде p<0,01). У больных, не достигших и достигших целевого АД на фоне предшествующей терапии лозартаном и гидрохлоротиазидом, снижение, соответственно, СРПВ составило 15,2 и 2,2%, индекса аугментации на 10,7 и 9,4%, центрального САД на 10,9 и 2,1%, центрального пульсового АД на 25,1 и 2,1% (p<0,01 во всех случаях). В дополнение к этому в конце периода наблюдения в указанных группах, соответственно, произошло статистически значимое снижение уровня лептина на 10 и 14,4%, высокочувствительного СРБ на 17,7 и 11%, повышение уровня адипонектина на 6,7 и 9,9% (везде p<0,01).

Изучение влияния ФК И/П на жесткость сосудистой стенки и функцию эндотелия также проводили в своем исследовании К. В. Протасов и соавт. [30]. В работу были включены 30 пациентов с АГ 1–3-й степени моложе 70 лет (средний возраст 49 лет). Начальная доза ФК И/П составляла 0,625 мг/2,5 мг с возможностью ее титрования до максимально возможной 2,5 мг/10 мг, общий период наблюдения достигал 24 нед. У всех больных выполнялось СМАД, оценивались центральное аортальное АД, индекс аугментации, давление прироста, СРПВ, эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) и проводилась ортостатическая проба. В конце периода наблюдения авторы выявили статистически значимое снижение центрального САД и ДАД, уменьшение давления прироста в аорте, индекса аугментации, каротидно-радиальной СРПВ (p<0,05 во всех случаях). Отмечено увеличение ЭЗВД к 12-й неделе исследования (p<0,02). Прирост ЭЗВД коррелировал со степенью снижения центрального САД (r=–0,48; p=0,02). Офисное и среднесуточное АД снизилось на 15,8/10,0 мм рт. ст. и 10,0/7,5 мм рт. ст. соответственно (для офисного САД и ДАД – p<0,001; для среднесуточного САД – p<0,01; для среднесуточного ДАД – p=0,02). Целевого АД <140/90 мм рт. ст. достигли 74,1% больных.

Необходимо описать потенциальные патофизиологические механизмы, посредством которых АГП, входящие в состав ФК И/П, улучшают упруго-эластические свойства артериального русла.

Один из компонентов – периндоприл, представляет собой ингибитор АПФ с рядом уникальных фармакологических свойств. Так, согласно результатам зарубежных и российских исследований, периндоприл способствует снижению выраженности неинфекционного воспаления в сосудистой стенке [29, 31].

Доказана связь АГ с воспалительными изменениями в сосудах [31–33]. Считается, что на фоне циклической деформации артерий при повышенном АД в эндотелиоцитах увеличивается экспрессия растворимых молекул межклеточной адгезии 1-го типа, молекул адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа, моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 [33], которые запускают здесь процессы воспаления. Кроме того, повышенное АД способно потенцировать образование активных форм кислорода и являться триггером окислительного стресса [33]. Важную роль в провоспалительных изменениях в сосудах играют также негемодинамические механизмы, в первую очередь гормональные стимулы. Так, в экспериментальных работах показана роль ангиотензина II и альдостерона как факторов, провоцирующих инфильтрацию моноцитами и макрофагами сосудистой стенки, а также способствующих повышенной секреции циклооксигеназы-2, моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 и остеопонтина [34, 35]. Кроме того, ангиотензин II вызывает в гладкомышечных клетках сосудов прямой воспалительный ответ, стимулируя высвобождение интерлейкина-6 и активацию ядерного фактора κB. В свою очередь, интерлейкин-6 служит первичным триггером образования СРБ в печени, и, как продемонстрировано в исследованиях, связан с уровнем АД [33, 36].

Следует отметить, что есть сведения и об обратной связи – СРБ играет роль в механизмах развития АГ, подавляет продукцию оксида азота, способствует дисфункции эндотелия, нарушению вазомоторного тонуса и вазоконстрикции, в том числе через увеличение продукции эндотелина-1 [33]. Кроме того, в исследованиях последних лет показана достоверная взаимосвязь между концентрацией высокочувствительного СРБ и жесткостью артериального русла [37].

Представленный выше каскад провоспалительных патофизиологических процессов, запускаемых при АГ, как за счет гемодинамических факторов, так и вследствие активации РААС, играет важную роль в процессах повышения жесткости артериального русла. В частности, ангиотензин II активирует матриксные металлопротеиназы, которые, взаимодействуя с метаболическими предшественниками трансформирующего фактора роста β, переводят его в биологически активную форму, а она, в свою очередь, дает мощнейший профибротический эффект, что находит отражение в росте ригидности стенок сосудов [37]. При аутопсийных гистологических исследованиях в ткани аорты людей пожилого возраста в сравнении с аналогичным материалом молодых лиц было обнаружено большее содержание АПФ, ангиотензина II, моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1, тканевых металлопротеиназ, ассоциированных с рецепторами ангиотензина II 1-го типа, что указывает на важное значение воспаления в повышении жесткости сосудистого русла [38]. Активация провоспалительного сигнального пути «моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1/С–С-рецепторы хемокина 2-го типа» служит другим важным посредником в процессах ремоделирования сосудистой стенки и миграции в нее гладкомышечных клеток, а также в индукции тканевых металлопротеиназ, молекул адгезии и повышении активности прочих цитокинов [37]. В конечном счете на фоне воспаления в сосудистой стенке в ней прогрессивно увеличивается выраженность фиброза, нарушаются механизмы ЭЗВД, а также усиливается окислительный стресс, который служит мощным стимулом пролиферации клеточных элементов, что еще больше нарушает эластические свойства магистральных артерий [37].

Возвращаясь к механизмам снижения жесткости сосудов на фоне применения периндоприла, следует подчеркнуть, что помимо класс-эффекта в виде снижения образования ангиотензина II, данный препарат также непосредственно подавляет экспрессию таких провоспалительных цитокинов, как интерлейкин-1β, интерлейкин-1α, фактор некроза опухоли-α, СРБ [31], а это является дополнительным механизмом благоприятного влияния периндоприла на упруго-эластические свойства артерий.

Еще одним уникальным свойством данного АГП, выгодно отличающим его от прочих представителей класса ингибиторов АПФ, служит его высокая липофильность. Это обеспечивает наиболее выраженную блокаду РААС и защиту от профиброгенных и провоспалительных эффектов ангиотензина II, поскольку АПФ в организме человека представлен не только плазменным вариантом, находящимся в крови, но и тканевой фракцией, для блокады который ингибитор АПФ должен обладать высоколипофильными свойствами, что наблюдается у периндоприла [39]. Именно со способностью периндоприла проникать в ткани связывают его положительное влияние на адипокиновый профиль [29]. Необходимо упомянуть о снижении концентрации в крови на фоне приема периндоприла проатерогенного адипокина лептина и увеличении содержания адипонектина, обладающего кардио- и вазопротективными свойствами [29, 40].

В литературе имеются данные о способности периндоприла увеличивать концентрацию оксида азота в сосудистой стенке, что может оказывать прямое положительное воздействие на функцию эндотелия, процессы релаксации и ремоделирования артерий [31].

Другой компонент изучаемой нами фиксированной комбинации – индапамид – также можно назвать АГП с уникальными фармакологическими свойствами. Помимо прямой диуретической активности, индапамид демонстрирует дополнительные эффекты в виде уменьшения трансмембранного транспорта кальция и стимуляции синтеза таких эндогенных сосудорасширяющих веществ, как простагландин Е2 и простациклин [41], благодаря чему достигается его положительное влияние на функции эндотелия. Кроме того, в экспериментальных работах обнаружена способность индапамида подавлять экспрессию ряда изоформ фибронектина, что способствует снижению активности фиброза и выраженности ремоделирования артерий [41]. Выявленное положительное влияние индапамида на растяжимость артерий может быть обусловлено и тем, что данный препарат оказывает вазопротективное действие, поддерживает постоянство магниевого состава тканей, снижает поступление кальция и фосфатных ионов в гладкомышечные клетки, что, как полагают, является еще одним патогенетическим звеном в повышении ригидности артериальной стенки [41].

Таким образом, исходя из результатов проведенного нами исследования, можно сделать вывод, что ФК И/П, помимо высокой антигипертензивной активности, обладает выраженными ангиопротективными свойствами, улучшает упруго-эластические свойства артериального русла, а также эффективно уменьшает ВАД, благодаря чему достигается оптимальное снижение риска развития ССО. В дополнение к этому применение ФК И/П (нолипрел А) представляет собой один из оптимальных вариантов рациональной комбинированной АГТ у пациентов среднего возраста на начальных стадиях АГ, а широкий спектр выпускаемых дозировок препарата позволяет обеспечить эффективный контроль АД на целевом уровне.

Information about the author:

A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry Moscow, Russia

Ostroumova Olga D. – MD, professor.

E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). Eur Heart J 2018;39(33):3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
2. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2013;31:1281–1357. DOI: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
3. Chazova I.E., Oschepkova E.V., Zhernakova Yu.V. et al. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. Clinical recommendations. Moscow: 2013, p.63. Russian (Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Клинические рекомендации. М.: 2013, 63с.)
4. Ostroumova O.D., Borisova E.V., Ostroumova T.M., Kochetkov A.I. 24-Hour Arterial Pressure Variability: Prognostic Significance, Methods of Evaluation, Effect of Antihypertensive Therapy. Kardiologiia 2017;57(12):62–72. DOI: 10.18087/cardio.2017.12.10068. Russian (Остроумова О.Д., Борисова Е.В., Остроумова Т.М., Кочетков А.И. Вариабельность артериального давления в течение суток: прогностическое значение, методы оценки и влияние антигипертензивной терапии. Кардиология 2017;57(12):62–72. DOI: 10.18087/cardio.2017.12.10068)
5. Zhang Q.Q., Zhang X.J., Chang B.B. et al. [Blood pressure variability correlates with target-organ damage in elderly patients with hypertension]. [Article in Chinese]. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 2011;42(2):252–255.
6. Tatasciore A., Renda G., Zimarino M. et al. Awake Systolic Blood Pressure Variability Correlates With Target-Organ Damage in Hypertensive Subjects. Hypertension 2007;50:325–332.
7. Ozawa M., Tamura K., Okano Y. et al. Blood pressure variability as well as blood pressure level is important for left ventricular hypertrophy and brachial-ankle pulse wave velocity in hypertensives. Clin Exp Hypertens 2009;31(8):669–679. DOI: 10.3109/10641960903407033.
8. Kastanayan A.A., Zheleznyak E.I., Hagush A.K. et al. Interrelation of blood pressure variability and cardiovascular remodeling with development of arterial hypertension in old age. Arterial'naya gipertenziya 2016;22 (4):389–400. Russian (Кастанаян А.А., Железняк Е.И., Хагуш А.К. и др. Взаимосвязь вариабельности артериального давления и сердечно-сосудистого ремоделирования при развитии артериальной гипертензии в пожилом возрасте. Артериальная гипертензия 2016;22(4):389–400). DOI: 10.18705/1607-419X-2016224389400.
9. Juhanoja E.P., Niiranen T.J., Johansson J.K. et al. Agreement between ambulatory, home, and office blood pressure variability. J Hypertens 2016;34(1):61–67. DOI:10.1097/HJH.0000000000000772.
10. Madden J.M., O'Flynn A.M., Fitzgerald A.P., Kearney P.M. Correlation between short-term blood pressure variability and left-ventricular mass index: a meta-analysis. Hypertens Res 2015. DOI:10.1038/hr.2015.126.
11. Mancia G., Parati G., Hennig M. et al. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). J Hypertens 2001;19(11):1981–1989.
12. Kawai T., Ohishi M., Kamide K. et al. Differences between daytime and nighttime blood pressure variability regarding systemic atherosclerotic change and renal function. Hypertens Res 2013;36(3):232–239. DOI: 10.1038/hr.2012.162. Epub 2012 Oct 18.
13. Ichihara A., Kaneshiro Y., Takemitsu T. et al. Ambulatory blood pressure variability and brachial-ankle pulse wave velocity in untreated hypertensive patients. J Hum Hypertens 2006;20:529–536. DOI: 10.1038/sj.jhh.1002023

14. Schillaci G., Bilo G., Pucci G. et al. Relationship Between Short-Term Blood Pressure Variability and Large-Artery Stiffness in Human Hypertension: Findings From 2 Large Databases. Hypertension 2012;60:369–377. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.197491
15. Eguchi K., Hoshide S., Schwartz J. E. et al. Visit-to-visit and Ambulatory Blood Pressure Variability as Predictors of Incident Cardiovascular Events in Patients with Hypertension. Am J Hypertens 2012;25(9):962–968. DOI: 10.1038/ajh.2012.75
16. Pringle E., Phillips C., Thijs L. et al., Syst-Eur investigators. Systolic blood pressure variability as a risk factor for stroke and cardiovascular mortality in the elderly hypertensive population. J Hypertens 2003;21:2251–2257.
17. Verdecchia P., Angeli.F, Gattobigio R. et al. Impact of blood pressure variability on cardiac and cerebrovascular complications in hypertension. Am J Hypertens 2007;20:154–161.
18. Mena L.J., Maestre G.E., Hansen T.W. et al. on behalf of the International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) Investigators How Many Measurements Are Needed to Estimate Blood Pressure Variability Without Loss of Prognostic Information? Am J Hypertens 2014;27(1):46–55.
19. Stevens S. L., Wood S., Koshiaris C. et al. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. BMJ 2016;354:9;354: i4098. DOI: 10.1136/bmj.i4098.
20. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. et al.; European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. Eur heart J 2006;27:2588–2605. DOI:10.1093/eurheartj/ehl254.
21. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. Cardiovascular Therapy and Prevention 2016:15(2):4–19. Russian (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)
22. O'Brien E., Parati G., Stergiou G. et al., on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. Guidelines European Society of Hypertension Position Paper on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. J Hypertens 2013;31:1731–1768. DOI:10.1097/HJH.0b013e328363e964
23. Laurent S., Boutouyrie P., Asmar R. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. Hypertension 2001;37:1236–1241.
24. van Sloten T.T., Stehouwer C.D. Carotid Stiffness: A Novel Cerebrovascular Disease Risk Factor. Pulse (Basel) 2016;4(1):24–27. DOI: 10.1159/000445354.
25. Laurent S., Katsahian S., Fassot C. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. Stroke 2003;34(5):1203–1206. DOI: 10.1161/01.STR.0000065428.03209.64.
26. Kullo I.J., Bielak L.F., Turner S.T. et al. Aortic pulse wave velocity is associated with the presence and quantity of coronary artery calcium: a community-based study. Hypertension 2006;47(2):174–179. DOI: 10.1161/01.HYP.0000199605.35173.14.
27. Pavlova E.A., Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V. Effects of perindopril/indapamide fixed high dose combination on ambulatory blood pressure in subjects with previously uncontrolled arterial hypertension. Arterial'naya gipertenziya 2012;18(6):505–513. Russian (Павлова Е.А., Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Влияние высокодозовой фиксированной комбинации периндоприла А и индапамида на показатели суточного мониторирования артериального давления у пациентов с ранее неконтролируемой артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия 2012;18(6):505–513).
28. Aksenova A. V., Elfimova E. M., Litvin A. Yu., Chazova I. E. Chronotherapy's opportunities of a fixed combination of perindopril 10 mg/indapamide 2.5 mg in patients with a lack of night reduction in blood pressure. Systemic Hypertension 2016;13(2):37–45. DOI: 10.26442/2075-082X_13.2.37-45. Russian (Аксенова А.В., Елфимова Е.М., Литвин А.Ю., Чазова И.Е. Изучение возможностей хронотерапии при назначении фиксированной комбинации периндоприла 10 мг и индапамида 2,5 мг (Нолипрел А Би-форте) у пациентов с недостаточной степенью снижения артериального давления в ночное время. Системные гипертензии 2016;13(2):37–45. DOI: 10.26442/2075-082X_13.2.37-45).
29. Nedogoda S.V., Chumachek E.V., Ledyaeva A.A. et al. Optimization of Control of Blood Pressure, Metabolic Disorders and Target Organs Protection With Fixed Perindopril and Indapamide Combination in Treated Patients With Arterial Hypertension. Kardiologiya 2017;57(2):5–11. DOI: 10.18565/cardio.2017.2.5-11. Russian (Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледяева А.А. и др. Оптимизация контроля артериального давления, органопротекции и метаболических нарушений с помощью фиксированной комбинации периндоприла и индапамида у пациентов с артериальной гипертензией. Кардиология 2017;57(2):5–11. DOI: 10.18565/cardio.2017.2.5-11).
30. Protasov K.V., Sinkevich D.A., Reshina I.V. et al. Vascular effects of perindopril arginine and indapamide fixed combination in patients with arterial hypertension. Kardiologiia 2012;52(9):8–14. Russian (Протасов К.В., Синкевич Д.А., Решина И.В. и др. Сосудистые эффекты фиксированной комбинации периндоприла аргинина и индапамида у больных артериальной гипертензией. Кардиология 2012;52(9):8–14.).
31. Koz C., Baysan O., Yokusoglu M. et al. The effects of perindopril on aortic elasticity and inflammatory markers in hypertensive patients. Med Sci Monit 2009;15(7):PI41–5.
32. Sesso H.D., Buring J.E., Rifai N. et al. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. JAMA 2003;290(22):2945–2951. DOI: 10.1001/jama.290.22.2945.
33. Blake G.J., Rifai N., Buring J.E., Ridker P.M. Blood pressure, C-reactive protein, and risk of future cardiovascular events. Circulation 2003;108(24):2993–2999. DOI: 10.1161/01.CIR.0000104566.10178.AF
34. Rocha R., Rudolph A.E., Frierdich G.E. et al. Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2002;283(5):H1802–10. DOI: 10.1152/ajpheart.01096.2001.
35. Rocha R., Martin-Berger C.L., Yang P. et al. Selective aldosterone blockade prevents angiotensin II/salt-induced vascular inflammation in the rat heart. Endocrinology 2002;143(12):4828–36. DOI: 10.1210/en.2002-220120.
36. Fernandez-Real J.M., Vayreda M., Richart C. et al. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. J Clin Endocrinol Metab 2001;86(3):1154–1159. DOI: 10.1210/jcem.86.3.7305.
37. Park S., Lakatta E.G. Role of inflammation in the pathogenesis of arterial stiffness. Yonsei Med J 2012;53(2):258–261. DOI: 10.3349/ymj.2012.53.2.258.
38. Wang M., Zhang J., Jiang L.Q. et al. Proinflammatory profile within the grossly normal aged human aortic wall. Hypertension 2007;50(1):219–227. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.089409.
39. Nedogoda S.V., Chalyabi T.A., Salasyuk A.S. et al. Algorithm for selection of antihypertensive treatment in patients with metabolic syndrome and hypertension. Medical Council 2013;9:56–64. DOI: 10.21518/2079-701X-2013-9-56-64. Russian (Недогода С.В., Чаляби Т.А., Саласюк А.С. и др. Алгоритм выбора антигипертензивной терапии при метаболическом синдроме. Медицинский совет 2013;9:56–64. DOI: 10.21518/2079-701X-2013-9-56-64)
40. Ouchi N., Parker J.L., Lugus J.J., Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. Nat Rev Immunol 2011;11(2):85–97. DOI: 10.1038/nri2921.
41. Sassard J., Bataillard A., McIntyre H. An overview of the pharmacology and clinical efficacy of indapamide sustained release. Fundam Clin Pharmacol 2005;19(6):637–645. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2005.00377.x

Поступила 09.10.18 (Received 09.10.18)