

ВЛИЯНИЕ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ПРЕСТАНС (ПЕРИНДОПРИЛ А И АМЛОДИПИН) НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СОСТОЯНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО РУСЛА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Данилогорская Ю. А., Железных Е. А., Привалова Е. В., Щендрыгина А. А., Беленков Ю. Н., Ильгисонис И. С., Тишман М. И.

Цель. В последние годы интерес к проблеме дисфункции эндотелия значительно возрос. Доказано, что микроциркуляторные нарушения играют основную роль в возникновении и прогрессировании поражения органов-мишеней при гипертонической болезни (ГБ). Именно микроциркуляторное русло можно считать одной из мишеней ГБ. Современные гипотензивные препараты помимо нормализации артериального давления (АД) должны обеспечивать профилактику поражения органов-мишеней. В нашем исследовании изучалось влияние терапии фиксированной комбинацией периндоприла А и амлодипина (Престанс[®], "Лаборатории Сервье", Франция) на структурно-функциональные параметры сердца и сосудов.

Материал и методы. В исследование включены 30 больных ГБ II-III степени, средний возраст составил 54,12±9,15 года, длительность ГБ — 12,6 (4;21) года. Для оценки функции эндотелия сосудов и структурно-функционального состояния капиллярной сети кожи пальца использовали фотоплетизмографию и видеокапилляроскопию, соответственно.

Результаты. Терапия Престансом[®] приводила к улучшению функции эндотелия сосудов среднего калибра и микроциркуляторного русла (МЦР) (увеличение индекса окклюзии на уровне МЦР с 1,5 до 1,8, $p < 0,006$); на уровне крупных сосудов — приводила к увеличению сдвига фаз с 6,0 до 10,3 ($p < 0,00005$). Выявлено влияние Престанса[®] на параметры, характеризующие ремоделирование сосудистого русла на уровне капилляров — так, плотность капиллярной сети (ПКС) кожи в покое ($\text{кап}/\text{мм}^2$) увеличилась с 47 $\text{кап}/\text{мм}^2$ до 51 $\text{кап}/\text{мм}^2$ ($p < 0,00005$), а ПКС после пробы с венозной окклюзией — с 53 $\text{кап}/\text{мм}^2$ до 60 $\text{кап}/\text{мм}^2$ ($p < 0,006$).

Заключение. Престанс[®] является препаратом выбора не только для лечения ГБ, но и для профилактики поражения органов-мишеней на основе коррекции эндотелиальной дисфункции и морфофункциональных параметров на уровне МЦР.

Российский кардиологический журнал 2017, 12 (152): 113–119

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-113-119>

INFLUENCE OF THE COMBINATION DRUG PRESTANS (PERINDOPRIL A, AMLODIPINE) ON MORPHO-FUNCTIONAL PARAMETERS OF ARTERIAL BED IN ESSENTIAL HYPERTENSION

Danilogorskaya Yu. A., Zheleznykh E. A., Privalova E. V., Shchendrygina A. A., Belenkov Yu. N., Ilgisonis I. S., Tishman M. I.

Aim. Recently, the problem of endothelial dysfunction is in high interest. It was proved that microcirculatory disorders play main role in development and progression of target organ damage in essential arterial hypertension (EAH). Microcirculatory bed itself should be the target of EAH. Modern antihypertension drugs, despite of normalization of blood pressure (BP), should fulfill the prevention of target organ damage. In our study, the influence was evaluated, of treatment with the fixed combination of perindopril A and amlodipine (Prestans[®], "Les Laboratoires Servier", France) on structural and functional parameters of the heart and vessels.

Material and methods. In the study, 30 patients with grade II-III EAH included, mean age 54,12±9,15 y.o., duration of EAH — 12,6 (4;21) years. For the assessment of endothelial function and structural and functional condition of capillary net of a finger skin, photoplethysmography were applied and videocapillroscopy, respectively.

Results. Therapy with Prestans[®] led to improvement of functioning of the middle sized vessels and microcirculatory vessels (MC) (increase of occlusion index on MC level from 1,5 to 1,8, $p < 0,006$); on the large vessels level led to phase shift from 6,0 to 10,3 ($p < 0,00005$). There was influence of Prestans[®] on the parameters

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, эндотелиальная дисфункция, ремоделирование сосудистой стенки, когнитивное расстройство, антигипертензивная терапия.

ФГАОУ ВО Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия.

Данилогорская Ю. А.* — к.м.н., врач-кардиолог, Железных Е. А. — к.м.н., врач-кардиолог, Привалова Е. В. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, Щендрыгина А. А. — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, Беленков Ю. Н. — д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, Ильгисонис И. С. — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, Тишман М. И. — соискатель на кафедре госпитальной терапии № 1 лечебного факультета.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

julia_dan@mail.ru

ГБ — гипертоническая болезнь, МЦР — микроциркуляторное русло, ПКС — плотность капиллярной сети, ИМ — инфаркт миокарда, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СД — сахарный диабет, ЧСС — частота сердечных сокращений, ИО — индекс окклюзии, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, АД — артериальное давление.

Рукопись получена 21.09.2017

Рецензия получена 22.09.2017

Принята к публикации 25.09.2017

Russ J Cardiol 2017, 12 (152): 113–119

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-113-119>

characterizing vascular bed remodelling on the levels of capillars: density of capillar net in the skin at rest (cap/mm^2) increased from 47 cap/mm^2 to 51 cap/mm^2 ($p < 0,00005$), and the density of capillar net after venous occlusion test — from 53 cap/mm^2 to 60 cap/mm^2 ($p < 0,006$).

Conclusion. Prestans[®] is a medication of choice not only for AH treatment, but for prevention of target organs damage, that is based on correction of endothelial dysfunction and morphofunctional parameters at the level of MC.

Russ J Cardiol 2017, 12 (152): 113–119

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-113-119>

Key words: arterial hypertension, endothelial dysfunction, vascular wall remodelling, cognition disorder, antihypertension therapy.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Гипертоническая болезнь (ГБ) — одна из наиболее часто встречаемых форм патологии сердечно-сосудистой системы. Распространённость ГБ находится в диапазоне 30–45% общей популяции, с резким возрастанием по мере старения [1]. По данным экспертов, согласно материалам исследования “Профилактика и лечение ГБ в Российской Федерации”, осведомленность больных ГБ о наличии заболевания выросла до 77,9%. Принимают антигипертензивные препараты 59,4% больных ГБ, из них эффективно лечится 21,5% пациентов [2].

Повышение жесткости артерий, снижение эластичности сосудов способствуют развитию и прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний, приводят к развитию сосудистых катастроф (инсульт, инфаркт миокарда (ИМ)). ГБ определяет многие механизмы процессов ремоделирования сосудов, которое на уровне крупных сосудов характеризуется пролиферацией гладкомышечных клеток, дезорганизацией клеточных элементов и экстрацеллюлярного матрикса в стенке сосуда, нарушениями соотношения коллаген/эластин, приводя к повышению жесткости, снижению эластичности сосудистой стенки. Данные параметры рассматриваются как самостоятельные факторы риска болезней сердца и сосудов [3], а в национальных рекомендациях по диагностике и лечению ГБ предложено при расчёте суммарного кардиоваскулярного риска учитывать состояние стенки сосудов по оценке следующих показателей: толщина интима-медиа (ТИМ) более 0,9 мм, скорость пульсовой волны от сонной к бедренной артерии >10 м/с, лодыжечно-плечевой индекс <0,9 [4].

Процессы ремоделирования при ГБ затрагивают не только крупные сосуды, но и микроциркуляторное русло, поскольку именно на этом уровне осуществляются обменные процессы, обеспечивающие поддержание гомеостаза всех органов и систем организма [5]: выявляется гипертрофия стенки (внутреннее эуτροφическое ремоделирование) на уровне артериол и прекапилляров [6], снижается плотность капиллярной сети на уровне капиллярного русла [7].

Ремоделирование стенок микрососудов развивается в условиях изменения функции эндотелия, которое может предшествовать данному патологическому процессу и поддерживать его развитие [8, 9]. Таким образом, сосудистую стенку можно рассматривать как самостоятельный орган-мишень, поражение которого определяет прогноз развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний.

Для обеспечения первичной профилактики поражения органов мишеней не вызывает сомнения необходимость коррекции дисфункции эндотелия, наряду со снижением артериального давления (АД). Очевидно, что в ходе подбора антигипертензивной терапии особенно важно отдавать предпочтение тем препаратам, которые доказали свое положительные воз-

действие на стенку сосудистого русла разных уровней, в том числе и микроциркуляторного русла (МЦР).

Таким образом, современный антигипертензивный препарат должен не только достаточно снижать АД, но также обладать органопротективным действием, быть безопасным и метаболически нейтральным. В условиях большого количества антигипертензивных препаратов встает проблема выбора адекватной терапии артериальной гипертензии.

На сегодняшний день всем приведенным выше критериям в большей степени отвечают две группы препаратов — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагонисты кальциевых каналов.

Самая большая доказательная база накоплена для ингибиторов иАПФ и, прежде всего, для периндоприла. Так, результаты исследования EUROPA показали положительное действие периндоприла на эндотелий-зависимую дилатацию периферических артерий [10]. Также изучалось влияние периндоприла на процессы ремоделирования сосудов микроциркуляторного звена сердечно-сосудистой системы. Длительное лечение больных ГБ (до 2 лет) периндоприлом приводило к восстановлению нормального соотношения между величиной просвета и толщиной стенки мелких сосудов по данным специального микроскопического изучения биоптатов ягодичной мышцы, при том что АД в одинаковой степени контролировалось в обеих группах [11].

Такое действие периндоприла на процессы ремоделирования сосудов МЦР обусловлено его высокой чувствительностью к тканевому ангиотензинпревращающему ферменту. Находясь на мембране эндотелиоцитов, большая часть которых сконцентрирована в артериолах и капиллярах, тканевой АПФ обуславливает наибольшую точку приложения препарата именно на уровне сосудов МЦР. Все положительные эффекты в отношении нормализации функции эндотелия и снижения процессов ремоделирования проявляются на уровне микрососудов в полной мере.

Антагонист кальциевых каналов Амлодипин наряду с хорошим антигипертензивным эффектом обладает также свойствами ангиопротекции. В крупномасштабных исследованиях PREVENT и CAMELOT выявлена способность амлодипина замедлять процесс развития коронарного атеросклероза [12, 13].

Выраженный эффект блокаторов кальциевых каналов на уровне МЦР, связывают с тем, что мелкие сосуды более крупных зависят от внеклеточного Ca^{2+} . Таким образом, данная группа препаратов эффективно ингибирует вызванную эндотелином вазоконстрикцию именно на этом уровне. Показано, что лечение нифедипином приводит к увеличению плотности капиллярной сети в миокарде, а терапия блокаторами кальциевых каналов длительного действия

ВЫРАЖЕННОЕ СНИЖЕНИЕ АД

ВСЕГДА ТОЧНОЕ ПОПАДАНИЕ В ЦЕЛЬ



ПРЕСТАНС

ПЕРИНОПРИЛА АРГИНИН + АМЛОДИПИН

1 ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ



125047, РФ, Москва, ул. Лесная, д. 7
Тел.: +7 (495) 937-07-00, факс: +7 (495) 937-07-01
www.servier.ru



Рег. №: П 125040000010

Краткая справочная информация по безопасности – Периндоприла аргинин + амлодипин

СОСТАВ: Представлен 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 (ИБС), 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 артериальной гипотензии, дозе препарата Престанс может быть изменена или предварительно может быть проведена индивидуальная подбор доз отдельных компонентов. Пациенты пожилого возраста и пациенты с почечной недостаточностью: необходимо регулярно контролировать концентрацию креатинина в крови в плазме крови. Престанс противопоказан пациентам с систолическим давлением 90 мм рт.ст. или ниже. Пациенты с почечной недостаточностью: Пациенты с почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) менее 60 мл/мин), возраст до 18 лет, ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Гиперчувствительность к периндоприлу или любому другому ингибитору АПФ, к амлодипину или другим препаратам дигидропиридинового ряда, или к любому вспомогательному веществу, ангионевротический отек в анамнезе на фоне терапии ингибиторами АПФ, наследственный/идиопатический ангионевротический отек, второй и третий триместр беременности (подробная информация расположена в разделе «Применение при беременности и в период кормления грудью»), острая артериальная гипотензия, шок, венозная недостаточность, обструкция выходящего тракта левого желудочка (например, аортальный стеноз аорты), гемодинамическая нестабильность сердечной недостаточности после острого инфаркта миокарда, почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) менее 60 мл/мин), возраст до 18 лет, гипотензия и безразличность к лечению, наследственная непереносимость лактозы, лактазная недостаточность и глюкозо-галактозная мальабсорбция. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность/ангионевротический отек. При появлении симптомов гриппа препарат должен быть немедленно прекращен, а пациент должен наблюдаться до тех пор, пока признаки отека не исчезнут полностью. Анафилактические реакции при проведении афереза (ПЭВ) или диализа/гемодиализа. Для предотвращения анафилактической реакции следует временно прекратить терапию ингибитором АПФ перед каждой процедурой. Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия. С особой осторожностью следует применять периндоприл у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек. При назначении периндоприла таким пациентам рекомендуется периодически контролировать лейкоциты в крови. Беременность. Необходимо прекратить лечение. В случае необходимости нужно назначить другую гипотензивную терапию. Артериальная гипотензия. У пациентов с повышенным риском развития симптоматической артериальной гипотензии и у пациентов со стабильной и цереброваскулярными заболеваниями необходимо тщательно контролировать АД, функцию почек и содержание калия в сыворотке крови во время терапии препаратом Престанс. Препаратами артериальной гипотензии не являются препараты для длительного приема препарата. После восстановления объема циркулирующей крови и АД лечение может быть продолжено. Митральная стеноз/аортальный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия. Использовать с осторожностью. Сердечная недостаточность. Использовать с осторожностью. Нарушение функции почек. Пациенты с почечной недостаточностью (КК < 60 мл/мин) нуждаются в индивидуальном подборе доз периндоприла и амлодипина. Таким пациентам необходим регулярный контроль содержания калия и креатинина в сыворотке крови. У пациентов с двусторонней стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки на фоне терапии ингибиторами АПФ возможно повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, обычно происходящее при отмене препарата. Достаточное количество ренина/ангиотензиновой системы обуславливает повышенный риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности у таких пациентов. Почечная недостаточность. Амлодипин не выводится из организма посредством диализа. Почечная недостаточность. При появлении жалоб или значительного повышения активности печеночных ферментов на фоне приема ингибиторов АПФ следует прекратить прием препарата. Две недели с легкой или умеренной почечной недостаточностью до тех пор, пока не будет необходимо проводить с осторожностью. Этнические различия. У пациентов негроидной расы чаще, чем у представителей других рас, на фоне приема ингибиторов АПФ развивается ангионевротический отек. Капель. На фоне терапии ингибитором АПФ может возникать сухой кашель. Хирургическое вмешательство/общая анестезия. Препараты прием препарат за 24 ч до хирургического вмешательства. Гиперкалиемия. Лечение должно проводиться с осторожностью на фоне регулярного контроля содержания калия в сыворотке крови у пациентов с почечной недостаточностью, в возрасте старше 70 лет, сахарным диабетом, некоторыми сопутствующими состояниями (цирроз печени, острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, метаболический ацидоз), одновременным приемом калийсберегающих диуретиков (таким как спиронолактон и его производные, эplerенон, триамтерен, амлодипин), также препарат калия или калийсодержащих заменителей поваренной соли, а также применяющих другие препараты, способствующие повышению содержания калия в плазме крови (например, гепарин). Сахарный диабет. В течение первого месяца терапии необходимо тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови. Гипертонический криз. Эффективность и безопасность не установлены. Пожилые пациенты. Повышенные дозы с осторожностью. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ:** Не рекомендуются сочетания: калийсберегающие диуретики, препараты калия или калийсодержащие заменители поваренной соли, препараты лития, стрептомицин, дигоксин (внутреннее применение), трибулус или трибулусовый сок. Сочетание препаратов, требующих особого внимания: нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), включая высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК) (пост-перитонитические средства для приема внутрь, производные сульфонилмочевины и инсулин), индукторы цитохрома СР2А1, ингибиторы цитохрома СР2А3, блокаторы. Сочетания препаратов, требующих внимания: диуретики (тиазидные и петлевые), симпатомиметические средства, препараты золота, гипотензивные средства, вазодилаторы, кортикостероиды, препараты сд, 0-адренорецепторов (пропранолол, альбутерол, формотерол, сальбутамол, формотерол), витаминные препараты, антидепрессанты, антиаритмические средства, фторхинолоны, средства для общей анестезии, Азартинид, цитостатические и иммуносупрессивные средства, прокарбамид, **БЕЗОПАСНОСТЬ И КОРМЛЕНИЕ ГРУДЬЮ:** Препарат не рекомендуется применять в период беременности и при кормлении грудью. Препарат противопоказан во втором и третьем триместрах беременности. **ФЕРТИЛЬНОСТЬ:** Обильное оплодотворение подождало сперматозоидов у некоторых пациентов, принимавших блокаторы кальциевых каналов. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОМОБИЛЕМ И ВЫПОЛНЯТЬ РАБОТЫ, ТРЕБУЮЩИЕ ПОВЫШЕННОЙ СКОРОСТИ ФИЗИЧЕСКИХ И ПСИХИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ:** Вследствие возможного кратковременного снижения АД, развития головокружения, сонливости и других побочных реакций, следует соблюдать осторожность. **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:** Частые: Солимолия, головокружение, головная боль, парестезия, вертего, мышечная слабость, шум в ушах, сераблевание, тремор, нарушение зрения, жжение в носу, раздражение, отечность, зуд, крапивница, сыпь, зуд, диспепсия, диарея, запор, зуд, сыпь, эритема, стенокардия, гипотензия, головокружение, отек, повышенная утомляемость, астения. Частые: аллергические реакции, бессонница, либидиноз, нарушение зрения, снижение зрения, снижение зрения, нарушение сна, усталость, бронхит, кашель, изменение ритма дыхания, сухость слизистой оболочки полости рта, тремор, головная боль, депрессия, обмороч, ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, слизистых складок и/или гортани, ангионевроз, гематологическая сыпь, изменение цвета кожи, повышенная потливость, крапивница, артрит, миалгия, боль в спине, нарушение менструального цикла, инфекция, учащенное мочеиспускание, нарушение функции почек, гипотензия, гипоксемия, боль в грудной клетке, недомогание, боль, увеличение массы тела, снижение массы тела. Редко: спутанность сознания, повышенная концентрация билирубина. Очень редко: лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз, санилоцитоз, тромбоцитопения, гемолитическая анемия у пациентов с врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, снижение гемоглобина и гематокрита, гиперкалиемия, периферическая нейропатия, пaresthesia, стенокардия, инфаркт миокарда, артрит, анкилоз, катаракта, нефропатия, пневмония, паритизис, геликобактериоз десны, гингивит, гингивит, язвочки, повышенная активность печеночных ферментов (наиболее часто – в сочетании с холестазом), цитопенический или холеstaticкий гепатит, отек Квинке, вульвовагинальный герпес, синдром Стивенса-Джонсона, эксфолиативная сыпь, фоточувствительность, острая почечная недостаточность. Мутноватый мочевой осадок, повышенная концентрация мочевины и креатинина в сыворотке крови, гиперкалемия. Долгосрочные данные по амлодипину: Загустевание слезной жидкости, экстравазационного синдрома. **ПРЕДОЗИРОВАНИЕ*** **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Периндоприл – ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор АПФ). Амлодипин – ЦМК, производное дигидропиридина. Амлодипин ингибирует трансиллириновый период ионизации кальция в кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках сосудов стенки. **ФОРМА ВЫПУСКА:** Таблетки, содержащие 5 мг периндоприла аргинина + 5 мг амлодипина, 10 мг периндоприла аргинина + 10 мг амлодипина, 5 мг периндоприла аргинина + 10 мг амлодипина. По 30 таблеток во флаконе из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащий амлодипиновый гель (смазка). По 1 флакону с инструкцией по медицинскому применению в пакете картонном с контролем первого вскрытия. При расфасовке упаковки на розничного потребителя ООО «Сервьер»: По 30 таблеток во флаконе из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащий амлодипиновый гель (смазка). По 1 флакону с инструкцией по медицинскому применению в пакете картонном с контролем первого вскрытия. Упаковка для стационара: По 30 таблеток во флаконе из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащий амлодипиновый гель (смазка). По 30 флаконов в картонном поддоне с вкладышем для флаконов, с равным количеством инструкций по медицинскому применению в коробку картонную с контролем первого вскрытия. По 3 флакона с равным количеством инструкций по медицинскому применению в пакете картонном с контролем первого вскрытия. * Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата. Регистрационное удостоверение: ЛСР 000836/10. На правах рекламы.

(бендипин), кроме того, способствует нормализации отношения просвет/стенка в артериолах миокарда левого желудочка [14].

Антигипертензивная терапия пациентов с уровнем АД 160/100 мм рт.ст. и выше, с дополнительными факторами кардиоваскулярного риска (сахарный диабет (СД), метаболический синдром, почечная патология) уже на начальных этапах должна включать несколько препаратов. В данных ситуациях приоритет отдаётся фиксированной комбинации.

Необходимо помнить, что при комбинированной терапии лучше отдавать предпочтение препаратам с различными механизмами действия, что, с одной стороны, позволяет добиться целевого АД за счет подавления контррегуляторных механизмов повышения АД, а с другой минимизировать количество побочных эффектов. Кроме того, для длительной антигипертензивной терапии целесообразней использовать препараты пролонгированного действия, которые обеспечивают 24-часовой контроль АД при однократном приеме, что позволяет добиться меньшей вариабельности АД и приверженность больных лечению. В дополнение, выбранный подход к терапии ГБ должен эффективнее снижать риск развития сердечно-сосудистых осложнений и предупреждать поражение органов мишеней.

Попытки доказать преимущества одной стратегии антигипертензивной терапии по сравнению с другой у различных групп больных с ГБ предпринимались неоднократно. До недавнего времени результаты практически всех подобных исследований подтверждали только преимущество факта снижения АД как такового, и не одна из комбинаций не демонстрировала клинических преимуществ.

Впервые преимущество одной стратегии комбинированной антигипертензивной терапии (амлодипин + периндоприл) по сравнению с другой (бета-блокатор + диуретик) в отношении влияния на жесткие конечные точки (достоверное снижение риска кардиоваскулярной и общей смертности) были получены в исследовании ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure Lowering Arm) [15].

Результаты этого исследования вызвали большой интерес в научном мире и послужили причиной изменений во многих рекомендациях по лечению АГ.

В исследовании ASCOT-BPLA участвовали пациенты с ГБ, у которых имелись минимум три фактора кардиоваскулярного риска.

Первичной конечной точкой в этом исследовании являлся суммарный риск развития нефатальных ИМ, в том числе, без клинических проявлений, и всех случаев смерти от ишемической болезни сердца (ИБС). В качестве вторичных конечных точек учитывались: развитие ИМ (только с клиническими проявлениями) и всех случаев смерти от ИБС; риск всех коро-

нарных осложнений; потребность в реваскуляризации коронарных сосудов; общая и сердечно-сосудистая смертность; все мозговые инсульты и развитие сердечной недостаточности. В ходе исследования у большинства пациентов обеих групп было достигнуто адекватное снижение уровня АД. Однако, в группе пациентов, принимавших амлодипин и периндоприл, преимущество в снижении кардиоваскулярной (-24%) и общей смертности (-11%) было настолько очевидным, что исследование завершили досрочно.

В группе амлодипина и периндоприла было достигнуто достоверное снижение практически по всем конечным точкам: риск развития мозговых инсультов оказался ниже на 23%, суммарная частота сердечно-сосудистых осложнений и потребность в реваскуляризации — на 16%, общий риск коронарных осложнений — на 13%, суммарный риск смерти от ИБС и нефатального ИМ (за исключением безболевых форм) — на 13%.

Кроме того, у пациентов, принимавших амлодипин + периндоприл, было установлено достоверное снижение частоты развития нестабильной стенокардии (на 32%), симптомов периферического атеросклероза (на 35%), СД (на 30%) и почечной дисфункции (на 15%), развития новых случаев СД на 30% [15].

Периндоприл и амлодипин не оказывают негативного влияния на метаболические факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, что значительно расширяет возможности их применения у пациентов ГБ, многие из которых имеют высокий риск развития метаболического синдрома. Все вышеперечисленные свойства периндоприла и амлодипина дали основание для создания нового препарата Престанс® (“Лаборатории Сервье”, Франция) и вносят определенный вклад в достижение результатов лечения ГБ, которые отмечены в исследовании ASCOT-BPLA и наблюдаются в клинической практике при применении такой фиксированной комбинации. Также важно, что применение фиксированной комбинации Престанс® (периндоприл + амлодипин) позволяет значительно снизить частоту развития периферических отеков (побочного эффекта, свойственного всем антагонистам кальция) за счет воздействия иАПФ на периферические вены и улучшения оттока крови от конечностей.

Обращают на себя внимания результаты исследования по изучению действия длительной комбинированной терапии периндоприла и нифедипина на структурные и функциональные нарушения на уровне МЦР кожи у больных ГБ. Показано, что на фоне лечения наблюдалось восстановление резерва коронарного кровотока [11], нормализация плотности капиллярной сети капилляров кожи и функции эндотелия артериол, в то время как терапия другими группами препаратов не давала аналогичного

эффекта, несмотря на сопоставимое снижение цифр АД [15]. Такой эффект авторы связывают с синергическим антипролиферативным, гемодинамическим, антиатерогенным эффектом этих двух групп лекарственных средств.

Согласно современным представлениям о лечении ГБ, основанным на данных доказательной медицины, комбинация Престанс® (амлодипин + периндоприл А) должна рассматриваться врачом как приоритетная при назначении антигипертензивной терапии в большинстве клинических случаев.

Исследований, посвящённых изучению эффективности применения фиксированных комбинаций для коррекции эндотелиальной дисфункции у больных ГБ не очень много. Целью нашего исследования явилось оценить влияние фиксированной гипотензивной комбинации периндоприл А и амлодипин (Престанс®) на морфо-функциональные параметры сосудов среднего и мелкого калибра

Исследование проводилось на базе отделения кардиологии № 1 УКБ № 1 ФГАОУ ВПО Первый московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в период с марта 2015 по март 2017гг. Протокол исследования был одобрен межвузовским комитетом по этике при Ассоциации медицинских и фармацевтических ВУЗов.

Материал и методы

В открытое неконтролируемое исследование в течение 12 мес. по оценке влияния антигипертензивной терапии (периндоприл 5/10 мг + амлодипин 5/10 мг — Престанс®, “Лаборатории Сервье”, Франция) на морфофункциональные параметры сердца, сосудов мелкого и среднего калибра были включены пациенты с ГБ без СД 2 типа, без цереброваскулярных заболеваний в анамнезе и подписавшие информированное согласие на участие. Основным критерием включения в исследование была неэффективная предшествующая антигипертензивная терапия в течение месяца до начала исследования.

Не включались в исследование пациенты с наличием критериев деменции по данным шкалы MMSE (Mini Mental State Examination), симптоматической ГБ, наличием противопоказаний или отмеченной ранее непереносимости иАПФ, инсультами или транзиторными ишемическими атаками в анамнезе любых сроков давности, а также другими клинически значимыми неврологическими заболеваниями, ИБС II-III ФК, хронической сердечной недостаточностью II-IV ФК по NYHA (Нью-Йоркская классификация), СД 2 типа, выраженными нарушениями функции печени и почек, беременности, онкологических заболеваний, психических расстройств.

Всем пациентам с ГБ, после проведения клинического обследования в условиях кардиологического

отделения, включающего в себя исследование гемодинамических параметров (систолическое АД, диастолическое АД, частота сердечных сокращений), биоэлектрической активности сердца (по данным ЭКГ), морфофункциональных параметров сердца (ЭхоКГ), биохимических показателей крови, проводилась оценка эндотелиальной функции методом фотоплетизмографии (аппарат Ангиоскан-01, “Ангиоскан”, Россия) на фоне пробы с реактивной гиперемией (нагнетание воздуха в манжету до 220 мм рт.ст. на 5 мин). По приросту амплитуды пульсовой волны рассчитывался индекс окклюзии (ИО), характеризующий функцию эндотелия (в норме ИО выше 1,8), высчитывался индекс отражения, показывающий ремоделирование артериол.

С помощью компьютерной видеокапилляроскопии кожи пальца изучалось структурно-функциональное состояние капиллярной сети кожи пальца на аппарате Капилляроскан-1 ТУ 9442-001-82402834-2008 (“Новые энергетические технологии”, Россия). Определялись следующие параметры структурного состояния капиллярной сети: плотность капиллярной сети в покое, ПКС после пробы с венозной окклюзией, параметры функции капиллярной сети — ПКС после пробы с реактивной гиперемией, процент капиллярного восстановления, процент перфузируемых капилляров.

После комплексного обследования было назначено лечение комбинированным препаратом Престанс® 5/5, 10/5, 10/10, включающим иАПФ периндоприл А в дозе 5/10 мг и антагонист кальция амлодипин 5/10 мг на усмотрение врача-исследователя.

Оценка состояния больных включала пять обязательных визитов к врачу с контролем динамики клинических проявлений заболевания, гемодинамических параметров согласно рутинной практике подбора гипотензивной терапии. Биоэлектрическая активность сердца и оценка эндотелиальной функции проводились в начале и через 12 мес. лечения препаратом Престанс®. Для оценки переносимости и безопасности лечения Престансом® использовался опрос и осмотр больных при каждом контрольном исследовании. ЭхоКГ-исследование проводили в начале и через 12 мес. лечения. Со всеми пациентами проведена беседа о правильном питании и физических нагрузках.

Статистическая обработка проводилась с использованием программного пакета Statistica for Windows, Release 7.0. Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. Качественные данные представлялись в виде абсолютных (n) и относительных значений (%). Достоверность различий количественных показателей определялась при помощи критерия Вилкоксона (сравнение двух связанных групп). Результаты считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Статистическую зна-

Таблица 1

Структурно-функциональные изменения артериального русла в исследуемой группе за период наблюдения

Параметр	До лечения	Через 12 мес. лечения Престансом®	p
Ремоделирование сосудистой стенки			
Крупные сосуды			
Индекс жесткости, м/с, (N <8 м/с)	7,5 [7;3;7,7]	7,4 [7,1;7,8]	P>0,05
Сосуды микроциркуляторного русла			
Индекс отражения, %, (N <30%)	36,9 [31;41]	36,0 [30;41]	P>0,05
На уровне капилляров			
ПКС кожи в покое, (N >45 кап/мм ²)	47 [41;49]	51 [45;58]	P<0,00005
ПКС после пробы с венозной окклюзией, (N >56 кап/мм ²)	53 [47;60]	60 [54;67]	P<0,006
Функциональные изменения сосудистой стенки			
Крупные сосуды			
Сдвиг фаз, мс, (N >10мс)	6,0 [3,4;7,8]	10,3 [8,4;12,9]	P<0,00005
Сосуды микроциркуляторного русла			
Индекс окклюзии, (N >1,8)	1,5 [1,2;1,7]	1,8 [1,6;1,9]	P<0,006
На уровне капилляров			
ПКС после пробы с реактивной гиперемией, (N >56 кап/мм ²)	52 [45;57]	56 [51;60]	P>0,05

чимось межгрупповых различий по качественным признакам оценивали с применением точного критерия Фишера (таблицы 2x2). Проверка гипотез осуществлялась при уровне статистической значимости 0,05.

Характеристика больных, включенных в исследование. Обследовано 30 больных ГБ III степени (20 женщин и 10 мужчин) в возрасте от 40 до 70 лет (средний возраст 54,12±9,15 лет), длительность ГБ составила в среднем 12,6 (4;21) лет. 2/3 пациентов имели отягощенную наследственность по гипертонической болезни. Больные имели избыточную массу тела (средний ИМТ 31,14±2,91 кг/м), увеличенную окружность талии (91,2±9,83 см). Средний уровень ОХС составил 4,9±1,99 ммоль/л, ЛПНП — 3,7±0,94 ммоль/л. Среднее систолическое АД составило в начале исследования 164,12±10,15 мм рт.ст., диастолическое АД — 93,4±8,33 мм рт.ст. Из числа включенных, один пациент вышел из исследования через 3 мес. из-за недостаточного антигипертензивного эффекта, одному пациенту препараты были отменены из-за побочных эффектов.

У больных ГБ гипертрофия левого желудочка была обусловлена прежде всего увеличением толщины межжелудочковой перегородки до 1,18±0,14 см и задней стенки левого желудочка до 1,13±0,27 см. Фракция выброса составила 64,93±5,19%.

При оценке структурных изменений микроциркуляторного русла выявлено снижение плотности капиллярной сети после пробы с венозной окклюзией — 53 кап/мм², что говорит о сниженном резерве капилляров у пациентов ГБ.

Снижение вазодилататорной функции эндотелия, по данным проб, в основе которых лежит реактивная

гиперемия, при ГБ развивается параллельно в периферических артериях и артериях сердца и мозга уже в начальных стадиях гипертонической болезни, и ухудшается в зависимости от тяжести заболевания.

Определение ИО показало его снижение (1,5), что свидетельствует о наличии у больных ГБ вазорегулирующей дисфункции эндотелия мелких резистивных артерий. Изучение на основе окклюзионной пробы величины сдвига фаз между каналами показало ее достоверное уменьшение — 6,0 мс. Уменьшение величины сдвига фаз между каналами при ГБ указывает на нарушение функции эндотелия в крупных мышечных артериях. При этом, пороговым значением, разделяющим нормальную функцию от состояния дисфункции, является время отставания пульсовой волны равное 10 мс и более.

Результаты

Терапия Престансом® приводила к однонаправленному снижению систолическое АД и диастолическое АД. Через 12 мес. лечения больных ГБ систолическое АД и диастолическое АД уменьшились на 21,6% (p<0,001) и 13,4% (p<0,001), соответственно.

Отмечена хорошая переносимость Престанса®: из побочных эффектов, потребовавших отмены препарата, необходимо отметить отеки ног у одного больного.

Престанс® при долгосрочной терапии не оказывал отрицательного влияния на сердечный ритм или внутрижелудочковую проводимость и не вызывал наджелудочковую/желудочковую экстрасистолию. Отмечено положительное влияние Престанса® на ремоделированный левый желудочек у больных ГБ, что проявилось в уменьшении ГЛЖ как одного из самостоятельных факторов риска развития сердечно-

сосудистых осложнений. Престанс® не влиял на липидный и углеводный обмен и не оказывал влияния на электролитный баланс.

До начала лечения у больных ГБ выявлены структурные и функциональные изменения на уровне как крупных сосудов, так и капилляров. На уровне микроциркуляторного русла Престанс® в течение 12-месячной терапии оказывал положительное влияние на функцию эндотелия, которая имеет большую прогностическую значимость в развитии неблагоприятных исходов сердечно-сосудистых заболеваний: был отмечен прирост ИО с 1,5 до 1,8 ($p < 0,00005$). Терапия Престансом® приводила на уровне крупных сосудов к увеличению сдвига фаз с 6,0 до 10,3 ($p < 0,00005$), что свидетельствует о повышении эластичности сосудистой стенки, улучшении эндотелий-зависимой вазодилатации (табл. 1).

Хорошо известно, что чем больше капилляров функционирует одновременно, тем меньше давление крови на стенку каждого из них. При проведении исследования выявлено однонаправленное положительное влияние Престанса® на параметры, характеризующие ремоделирование сосудистого русла на уровне капилляров — так, плотность капиллярной сети кожи в покое (кап/мм²) увеличилась с 47 кап/мм² до 51 кап/мм² ($p < 0,00005$), а ПКС после пробы с венозной окклюзией — с 53 кап/мм² до 60 кап/мм² ($p < 0,006$) (табл. 1). Эндотелиальная дисфункция носит системный характер и восстановление капиллярной сети на периферии в покое, а также повышение резерва при

физической нагрузке косвенно может свидетельствовать о положительных структурных изменениях в органах-мишенях, прежде всего в сердце и мозге.

Кроме того, комбинация данных препаратов характеризуется хорошей переносимостью и высокой безопасностью.

Заключение

Таким образом, анализ полученных данных позволяет заключить, что терапия Престансом® (периндоприл 5/10 мг и амлодипин 5/10 мг) у пациентов ГБ обеспечивает эндотелийпротективное действие, снижая риск возникновения сердечно-сосудистых событий с помощью механизмов, не связанных со снижением АД.

Назначение Престанса® является препаратом выбора не только для лечения ГБ, но и для профилактики поражения органов-мишеней на основе коррекции эндотелиальной дисфункции и морфофункциональных параметров на уровне микроциркуляторного русла.

Благодарности. Исследование выполнено в рамках Гранта РНФ № 14-15-00360 “Разработка комплексного алгоритма неинвазивной диагностики поражения сосудистой стенки на разном уровне сосудистого русла у больных сердечно-сосудистой патологией и метаболическим синдромом с целью дифференцированного подхода к ведению, стратификации риска и прогнозированию течения заболеваний”.

Литература

- Danon-Hersch N, Marques-Vidal P, Bovet P, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of high blood pressure in a Swiss city general population: the Co Laus study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16: 66-72.
- Shal'nova SA, Balanova JuA, Konstantinov VV, et al. Arterial hypertension: prevalence, awareness, taking antihypertensive drugs and the effectiveness of treatment among the population of the Russian Federation. *Russian Journal of Cardiology*, 2006; 4: 45-50. (In Russ.) Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. *Российский кардиологический журнал*, 2006; 4: 45-50.
- Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006; 27: 2588-605.
- Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens* 2012; 30: 445-8.
- Microcirculation in cardiology. Ed. Makolkin V.I. M.: Vizart, 2004. (In Russ.) Микроциркуляция в кардиологии. Под ред. Маколкина В.И. М.: Визарт, 2004.
- Feihl F, Liaudet L, Waeber B, Levy BI. Hypertension A Disease of the Microcirculation? *Hypertension*. 2006; 48: 1012-7.
- Serné EH, Reinold OB, et al. Impaired Skin Capillary Recruitment in Essential Hypertension Is Caused by Both Functional and Structural Capillary Rarefaction. *Hypertension* 2001; 38: 238-42.
- Antonios TFT, Rattray FM. Rarefaction of skin capillaries in normotensive offspring of individuals with essential hypertension *Heart*. 2003; 89 (2): 175-8.
- Cheng C, Diamond JJ, Falkner B. Functional capillary rarefaction in mild blood pressure elevation. *J Hypertens*. 2010; 28 (11): 2258-66.
- The EUROPA investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782-8.
- Rizzoni D, Agabiti-Rosei E. Endothelial factors and microvascular hypertensive disease. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2001 Nov; 38 Suppl 2: S15-8.
- Pitt B, Byington RP, Furberg CD, et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation* 2000; 102: 1503-10.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2217-25.
- 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: 483-91.
- Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.