# **ОТЧЕТ ПО КЛИНИЧЕСКОМУ ИССЛЕДОВАНИЮ**

**Оценка эффективности и безопасности антигипертензивной терапии в фиксированной комбинации блокатора кальциевых каналов дигидропиридинового ряда амлодипина и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла у пациентов с артериальной гипертензией и метаболическими нарушениями (страдающих диабетом и/или ожирением или метаболическим синдромом)**

**Вид клинического исследования:** открытое, проспективное, сравнительное исследование в трех параллельных группах (рандомизированное).

**Цель исследования -** оценка эффективности и безопасности антигипертензивной терапии (АГТ) фиксированной комбинации (ФК) блокатора кальциевых каналов (БКК) амлодипина и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) периндоприла в разных дозовых режимах (амлодипин 5 мг + периндоприл 4 мг и амлодипин 10 мг + периндоприл 8 мг; производитель НАО «СЕВЕРНАЯ ЗВЕЗДА», Россия) в достижении целевого уровня артериального давления (АД) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и метаболическим синдромом (МС).

**Задачи исследования:**

1. Оценка антигипертензивной эффективности исследуемых препаратов у участников исследования.

2. Сравнение абсолютных средних величин достигнутого снижения офисного АД, параметров суточного профиля АД относительно исходных значений.

3. Оценка влияния исследуемых препаратов на параметры сосудистой гемодинамики центральных и периферических артерий относительно исходных значений (аортальный индекс аугментации, центральное давление, индекс аугментации периферических артерий, скорости пульсовой волны).

4. Оценка влияния исследуемых препаратов на эректильную функцию у мужчин.

5. Оценка качества жизни на фоне проводимой АГТ.

6. Определение частоты нежелательных явлений фиксированной комбинации.

**Основные конечные точки исследования -** средние изменения систолического (САД) и диастолического (ДАД) по сравнению с исходным уровнем АД и доля пациентов, достигших целевого уровня АД ≤130/70-80 мм рт. ст.

**Продолжительность исследования.** Динамическое наблюдение за состоянием больных осуществлялось на протяжении 12 недель.

***Обязательными критериями включения*** в исследование были:

1. наличие у пациентов диагностированной АГ 2-й и 3-й степени по САД и/или ДАД;
2. информированное добровольное согласие на участие в исследовании;
3. возраст старше 18 лет;
4. ранее назначенная низкоэффективная или неэффективная медикаментозная антигипертензивная терапия (после периода отмывания).

***Критериями невключения являлись****:*

1. артериальная гипертензия 1-й степени, требующая монотерапию;
2. вторичная артериальная гипертензия;
3. гиповолемия, обусловленная диетой с ограничением соли, диализом, диареей или рвотой;
4. отек Квинке в анамнезе (наследственный, идиопатический или вызванный ранее приемом АГП группы ИАПФ или БКК;
5. стенокардия или хроническая сердечная недостаточность, требующие лечения β-адреноблокаторами или БКК;
6. острый период сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), развившихся в течение предшествующих 3 мес;
7. острые заболевания печени, нарушение функции печени или другие острые расстройства (инфекции, обострения хронических заболеваний, травмы, хирургические вмешательства), возникшие в течение предшествующих 3 мес;
8. почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 60 мл/мин) или клинически значимые отклонения показателей сывороточного уровня креатинина и калия;
9. сахарный диабет (СД), требующий лечения инсулином, или неконтролируемый СД с уровнем глюкозы натощак свыше 11 ммоль/л;
10. сопутствующее лечение, способное повлиять на окончательный терапевтический эффект препаратов исследования.
11. патологические состояния, способные повлиять на приверженность исследуемому лечению или выживаемость пациентов (злокачественные новообразования, злоупотребление алкоголем, лекарственная зависимость, психические заболевания
12. период беременности и лактации у женщин;
13. повышенная чувствительность к любому из исследуемых препаратов;
14. участие в другом клиническом исследовании в течение 30 дней перед включением;
15. неспособность пациента соблюдать требования протокола исследования вне зависимости от причин;
16. отсутствие подписанного информированного согласия.

**Материал и методы:**

В настоящее исследование было включено 58 пациентов (23 мужчины и 35 женщин; средний возраст 60,9±12,8 лет). Артериальную гипертензию диагностировали на основании Российских клинических рекомендаций по артериальной гипертензии (Проект 2023); степень АГ выставляли по средним значениям трехкратного офисного измерения АД [1, 2]. Степень ожирения определяли по критериям Всемирной организации здравоохранения (при индексе массы тела более 30 кг/м2).

МС диагностировали с учетом Рекомендаций специалистов Российского общества кардиологов по диагностике и лечению МС (2009 г.): абдоминального ожирения (как обязательный критерий МС с окружностью талии >80 см у женщин и >94 см у мужчин) в сочетании с двумя и более дополнительными критериями: АГ (уровень АД ≥140/90 мм рт.ст.); триглицериды (ТГ) более 1,7 ммоль/л; холестерин (ХС) липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) менее 1,2 ммоль/л у женщин и менее 1,0 ммоль/л у мужчин; нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), нарушение гликемии натощак (НГН) или их комбинированное нарушение [3].

В начале и через 12 недель наблюдения всем участникам проводили клинико-инструментальное обследование:

1. Общее физикальное обследование с оценкой антропометрических параметров - вес, рост, окружность талии, ИМТ.
2. Лабораторное исследование (уровней креатинина, трансаминаз аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), глюкозы, мочевой кислоты, общего ХС, ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), ХС ЛПВП, ТГ.
3. Офисное трехкратное измерение уровня АД (тонометром OMRON M2 Basic).
4. Суточное мониторирование АД (СМАД; «BPLab», ООО «Петр Телегин»; Определяли: дневные, ночные, среднесуточные значения САД и ДАД, среднее и пульсовое АД (СрАД, ПАД), величину утреннего подъема САД и ДАД (ВУП), вариабельность САД и ДАД, степень ночного снижения АД, типы суточных кривых АД. Величину суточной нагрузки давления оценивали по индексу времени (ИВ), индексу площади (ИП), общему гипербарическому индексу (ГБИ) отдельно для САД и ДАД. Для определения параметров центрального аортального давления и ригидности артериальных сосудов использовали комплекс программного мониторирования АД «BPLab» с технологией Vasotens®, позволяющий проводить оценку состояние кровеносных сосудов различного диаметра. Анализ параметров аортальной (центральной) гемодинамики проводили по уровню САД и ДАД в аорте (САД24ао, ДАД24ао). Показатели ригидности артериальных сосудов оценивали по времени распространения отраженной волны в аорте - Reflected Wave Time (RWTT), скорости распространения пульсовой волны в аорте - Pulse Wave Velocity (PWVao), длительности периода изгнания - Expulsion Duration (ED), центральному индексу аугментации - Augmentation Index (AIxао) и приведенному его показателю по частоте сердечных сокращений (ЧСС) равному 75 уд/мин (AIx@75), максимальной скорости нарастания артериального давления (dP/dt max), индексу жесткости артерий - Ambulatory Arterial Stiffness Index (ASI), амплификации пульсового давления - Pulse Pressure Amplification (PPA). Автоматического измерения АД в дневное время по предварительному программированию осуществляли каждые 20 мин, в ночное время - каждые 30 мин. Для анализа полученных данных СМАД использовали приложение Vasotens Technology <https://bplab.com/tekhnologiya-vasotens>.
5. Электрокардиография ЭКГ (аппаратом Schiller Cardiovit AT-1) для уточнения поражения органов мишеней и определения стадии АГ.
6. Анкетирование мужчин по оценке эрективной функций (ЭФ) проводили с помощью опросника «Международный индекс эректильной функции» МИЭФ-5. Ответы на вопросы оценивались в баллах от 1 до 5. Наличие ЭД и ее выраженность определялись по суммарно набранному показателю: 5 – 10 баллов свидетельствовали о значительной эректильной дисфункция (ЭД); 11 – 15 баллов – умеренной ЭД; 16 – 20 баллов – легкой ЭД; 21 – 25 баллов – об ее отсутствии. <https://uro-clinica.ru/images/PDF_TEXT/OPROSNIK/OPROSEF.pdf?ysclid=llrz1j0ly5558871849>.
7. Анкетирование пациентов для оценки качества жизни SF-36 «Health Status Survey», где все шкалы формируют показатели душевного и физического благополучия. Показатели каждой шкалы имеют диапазон значений от 0 до 100, где 100 баллов обозначает «полное физическое или душевное здоровье». (<https://therapy.irkutsk.ru/doc/sf36a.pdf?ysclid=llrtc6ujrd267116156>).

Перечень исследований пациентов на всех этапах исследования представлен в ***таблице №1.***

После первичного обследования все участники были рандомизированы на 3 группы с двумя подгруппами в зависимости от пола (***рис.1***). Первая группа пациентов (n=23) включала пациентов с АГ без метаболического синдрома, вторая группа участников (n=25) — пациентов с АГ и МС, в третью группу вошли пациенты с АГ и СД (n=10). Пациентам всех групп была предложена двухкомпонентная АГТ в фиксированной комбинации АК амлодипина и ИАПФ периндоприла в стартовой дозе 5 мг / 4 мг, с возможным в последующем повышением дозы до 10 мг и 8 мг (Амлодипин + Периндоприл; производитель НАО «СЕВЕРНАЯ ЗВЕЗДА», Россия).

Режим приема препарата основывался с учетом особенностей суточного профиля АД и степени ночного снижения, но чаще всего препарат назначался в вечерние часы (52 человека). При недостаточном гипотензивном эффекте на старте терапии рекомендовалось применение короткодействующих форм ИАПФ, ß-блокаторов или АК. Пациенты с СД применяли ранее подобранную эндокринологом терапию перорально сахароснижающими препаратами.

*Таблица № 1*

**Перечень исследований пациентов на этапах исследования**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|   | 0 визит  | 1 визит | 2 визит | 3 визит | 4 визит | 5 визит |
| Сроки исследования, неделя | 0-1  | 1  | 2 | 4 | 8 | 12 |
| Физикальное обследование | + | + | + | + | + | + |
| Измерение массы тела и роста | + | - | - | - | - | + |
| Измерение АД и ЧСС | + | + | + | + | + | + |
| Биохимический анализ крови\* | + | - | - | - | - | + |
| ЭКГ | + | - | - | - | - | + |
| СМАД | + | + | - | - | - | + |
| Анкетирование (SF-36 | + | - | - | - | - | + |
| Оценка ЭФ по опроснику МИЭФ-5 у мужчин |  |  |  |  |  |  |
| Мониторинг побочных явлений | + | + | + | + | + | + |
| Контроль приверженности | + | + | + | + | + | + |

***Примечание:*** у ряда категорий пациентов имелся отмывочный период 7 дней. \*Биохимический анализ (липидный спектр, глюкоза натощак); АГТ - антигипертензивная терапия.

**Рис. 1.** Распределение пациентов по группам и подгруппам

Статистическую обработку результатов проводили с использованием приложений «Microsoft Ехсеl 7.0» и «StatSoft STATISTICA 10.0» (StatSoft, США; URL: http://statsoft.ru/products/STATISTICA\_Base/).

**Результаты исследования (согласно задачам).**

В общей популяции участников 43,1% пациента имели МС, 17,2 % страдали СД, и 39,7% (n=23) не имели ни МС, ни СД. Группы пациентов с метаболическим синдромом и без МС имели сходный средний возраст (60,3±12,2 и 58,9±10,3 лет), одинаковую продолжительность АГ (11,9±6,7 и 11,3±5,8 лет). Пациенты с СД были немного старше (средний возраст 63,6±9,8 лет), имели большую продолжительность артериальной гипертензии (12,6±9,0 лет). Уровень АД на момент скрининга свидетельствовал на преобладании 2-й степени АГ во всех группах, и в общей популяции АД имело значение 162,9±13,7 / 98,9±9,4 мм рт. ст.

Сравнительный анализ исходных показателей офисного измерения АД и ЧСС показал более высокий уровень САД/ДАД у пациентов с СД, при этом ЧСС у этой категории пациентов была наименьшей. Основные демографические характеристики по трем группам пациентов представлены ***в таблице 2****.*

*Таблица №2.*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатель | 1-я группа**АГ без МС** | 2-я группа**АГ и МС**  | 3-я группа**АГ и СД**  |
| (n = 23) | (n = 25) | (n = 10) |
| Возраст, лет | 60,3±12,2 | 58,9±10,3 | 63,6±9,8 |
| ИМТ, кг/м2 | 26,1±4,2 | 32,3±1,7 | 33,6±1,6 |
| САД, мм.рт.ст. | 162,7±8,8 | 163,2±10,5 | 165,2±12,5 |
| ДАД, мм.рт.ст. | 95,6±6,4 | 98,7±8,3 | 99,7±7,4 |
| ЧСС, уд/мин | 76,6±9,4 | 78,6±5,3 | 74,0±6,6 |
| Табакокурение, % (n) | 26,1 (6) | 44,0 (11) | 10,0 (1) |
| Мужчины, % (n) | 47,8 (11) | 56,0 (14) | 10,0 (1) |
| *Женщины, % (n)* | 52,2 (12) | 56,0 (14) | 100,0 (10) |
| Менопауза, % (n) | 75,0 (9) | 58,3 (7) | 80,0 (8) |
| *Артериальная гипертензия, %(n)*1 степень АГ2 степень АГ3 степень АГ | 065,2 (15)34,8 (8) | 072,0 (18)28,0 (7) | 060,0 (6)40,0 (4) |
| Длительность АГ, лет | 11,3±5,8 | 11,9±6,7 | 12,6±9,0 |
| *Сахарный диабет, % (n)* | 0,0 | 0,0 | 100,0 (10) |
| Длительность СД, лет | - | - | 5,4±2,8 |
| *Компоненты метаболического синдрома* |
| *Основной:* Окружность талии (жен), смОкружность талии (муж), см*Дополнительные, % (n):* АД более 140/90 мм рт.ст.НГН (≥ 6.1 и <7 ммоль/л) триглицериды (≥1,7 ммоль/л) ХС ЛПВП (<1,0 ммоль/л)ХС ЛПНП (>3,0 ммоль) | 77,6±2,890,3±3,5100,030,4 (7)4,3 (1)91,3 (21)95,7 (22) | 89,3±6,7101,6±7,5100,064,0 (16)24,0 (6)80,0 (20)100,0 (25) | 96,4±5,9103,0±11,2100,00,0 (0)20,0 (2)100,0 (10)100,0 (10) |

**Общая характеристика групп пациентов, принимавших участие в исследовании**

1. **Оценка антигипертензивного эффекта у пациентов с АГ по данным офисного измерения (основные конечные точки исследования).**

Снижение офисного значения САД и ДАД во всех группах сравнения оказалось высоко достоверным (p<0,000001). К концу наблюдения в группах пациентов с МС и без МС снижение САД/ДАД по сравнению с исходным уровнем было сопоставимым (-29/-16 мм рт. ст. и -30/-13 мм рт. ст.), как и конечные средние значения АД (132,6±10,5/82,2±7,3 мм рт. ст. и 134,5±8,3/81,9±8,7 мм рт. ст. соответственно; ***рис. 2****)*. У пациентов с СД среднее АД достигло аналогичного уровня АД (134,8±8,7/83,2±6,7 мм рт. ст.; ∆ =-30/-16 мм рт. ст.), однако этой категории больных для достижения стойкого антигипертензивного эффекта гораздо чаще требовалось назначение максимальных доз АГТ («Амлодипин + Периндоприл 5/10 мг»; НАО «СЕВЕРНАЯ ЗВЕЗДА», Россия).

**Рис.2.** Через 3 месяца наблюдения динамика снижения САД составила 28-31 мм рт., ДАД - 13-17 мм рт. ст.

Доля пациентов, достигших целевого уровня АД ≤130/70-80 мм рт. ст., в первой группе (без МС) составила 73,9%, во второй (с МС) – 68,0%, максимальную дозу ФК амлодипина и периндоприла при этом получали 39,1% и 68,0% соответственно. Пациенты с СД и АГ достигли уровень АД ≤130/70-80 мм рт. ст. в 60% случаев, по при этом на первом этапе контроля (через 4 недели начала терапии) 90% были назначены максимальные дозы препарата **(*табл. 3*).** Следует отметить, достигнутые клинические результаты лечения в трех группах в среднем не различались: достоверных отличий по данным офисного измерения АД не обнаружено.

*Таблица № 3.*

**Динамика показателей артериального давления при офисном измерении к концу периода наблюдения у пациентов трех групп**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | САД, мм рт. ст. | ДАД,мм рт. ст. | ЧСС, уд/мин | Амло 10 +Пери 8мг% (n) | **Уровень АД** |
| <135/80 | ≤130/ 70-80 |
| 1-я группа **АГ без МС**(n=23) | исходно | 162,7±8,8 | 95,6±6,4 | 76,6±9,4 | 0,0% | - |  |
| 4 нед;∆ | 139,4±9,2 14,3% | 88,3±7,87,7% | 70,8±7,37,6% | 30,4% (7) | - |  |
| 12 нед;∆ | 132,6±7,418,4% | 82,2±7,314,0% | 68,3±7,19,8% | **39,1%** (9) | 91,3% | 73,9% |
| 2-я группа **АГ и МС**(n=25) | исходно | 163,2±10,5 | 98,7±8,3 | 78,6±5,3 | 0,0% | - |  |
| 4 нед;∆ | 141,4±10,513,4% | 88,4±9,211,4% | 72,4±8,77,9% | 44,0% (11) | - |  |
| 12 нед;∆ | 134,5±8,317,6% | 81,9±8,715,8% | 70,5±7,410,4% | **68,0%**(17) | 82,6% | 68,0% |
| 3-я группа **АГ и СД**(n=10) | исходно | 165,2±12,5 | 99,7±7,4 | 74,0±6,6 | 0,0% | - |  |
| 4 нед;∆ | 151,9±9,68,1% | 87,6±8,312,1% | 69,8±7,25,7% | 90% (9) | - |  |
| 12 нед;∆ | 134,8±8,718,4% | 83,2±6,716,6% | 66,3±5,410,4% | **90%**(9) | 80,0% | 60,0% |

**2. Оценка влияния исследуемых препаратов на параметры суточного профиля АД относительно исходных значений (по данным СМАД).**

По результатам СМАД у пациентов с АГ в изолированной форме, в сочетании с МС или сахарным диабетом исходно, перед началом терапии, были выявлены существенные отличия. Длительные нарушения углеводного и липидного обмена привнесли свой вклад в формирование особенностей суточного профиля АД пациентов с МС и СД. У этой категории пациентов во все временные промежутки выявлен более высокий уровень АД в сравнении со средними значениями пациентов с изолированной формой АГ ***(табл.4)****.* Наиболее существенно различались показатели среднего пульсового АД, САД и ДАД, особенно в ночной период. Кроме того, у пациентов с СД, в сравнении с пациентами 1-й и 2-й групп обнаружена большая гипербарическая суточная нагрузка, как по индексу времени, так и площади. При этом ЧСС исходно имела наименьшие значения в отсутствии приема пульс уряжающей терапии.

Комбинированное применение ИАПФ периндоприла и антагониста кальция амлодипина в фиксированной комбинации способствовало достоверно значимому снижению уровня АД у пациентов всех групп сравнения. Несмотря на сопоставимое среднесуточное снижение САД и ДАД во всех группах, более выраженная динамика многих параметров СМАД отмечалась в группе пациентов с изолированной формой АГ в ночные часы (даже при использовании средних доз фиксированной комбинации) и в группе лиц, страдающих СД (с частым применением максимальных доз ФК) **(табл.4)**. При сравнении степени снижения САД и ДАД выявлены межгрупповые различия между 1-й и 3-й группами (САД - 127,8 /131,8 мм рт. ст; ДАД - 79,7/82,8 мм рт. ст; р <0,05), в конечном итоге, отразившиеся на индексированных показателях общей гипербарической нагрузки. Индекс времени САД у пациентов с СД за сутки уменьшился на 48,5% (с 72,8±8,5 до 35,3±3,6), ИВ ДАД – 36,0% (с 64,2±9,3 до 23,1±4,7); Суммарная степень снижения ГБИ САД суточное составила 36,9% (р=0,0003), ДАД - 36,2% (121,2±11,7 до 43,8±5,6; р=0,0001). Параметры вариабельности АД и ЧСС на фоне проводимой терапии в конце периода наблюдения во всех группах имели тенденцию к снижению.

Суточный профиль АД у лиц с МС исходно свидетельствовал о преобладании профиля с недостаточным снижением САД в ночные часы «non-dipper», у лиц с СД – «night- peaker» и «non-dipper». У пациентов с АГ без МС суточный профиль АД исходно был монотонным, как по САД (60,0%), так и по ДАД (56,0%). К концу периода наблюдения у пациентов 1-й и 2-й групп профиль «dipper» встречался по САД и ДАД с одинаковой частотой (73,9/78,3% и 68,0/80,0%), у пациентов 3-й группы по САД чаще регистрировались профиль «dipper» (50,0%) и «over-dipper» с учетом максимальной величины утреннего подъема и выраженным ночным снижением АД (40,0%). По ДАД у пациентов с АГ и СД к концу периода наблюдения в 80,0% выявлялся профиль «dipper».

*Таблица № 4*

**Сравнительная оценка параметров СМАД у пациентов с АГ на фоне проводимой терапии**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатели | **1 группа**(n=23) M (95% ДИ) | **2 группа** (n=25)M (95% ДИ) | **3 группа** (n=10)M (95% ДИ) |
| САД сут, мм рт. ст исходнов конце наблюдения  | 163,1 (150,0 - 176,3) | 164,0 (149,5 - 173,4) | 167,8 (147,5 - 178,9)**∆\*** |
| 133,7 (110,0 - 149,4)" | 136,0(116,8-149,3)" | 138,2 (111,6 - 150,7) " |
| ДАД сут, мм рт. ст исходнов конце наблюдения | 95,7 (89,1 - 98,3) | 96,2 (89,0 - 98,7) | 96,3 (87,4 - 99,3) |
| 82,0 (64,6 - 86,8) " | 82,7 (70,7-93,8)" | 84,8 (69,8 – 89,0)" |
| САД день, мм рт.ст,исходнов конце наблюдения | 163,9 (150,9 - 192,6) | 165,3 (156,2 - 178,7) | 168,9 (148,3-179,5)**∆\*** |
| 137,2 (118,6 - 149,4) " | 138,2 (120,7-151,8) " | 138,9 (121,6 - 152,3) " |
| ДАД день, мм рт.ст,исходнов конце наблюдения | 96,8 (89,6 - 98,3) | 97,8 (90,0 - 98,7) | 98,0 (89,4 - 104,4) |
| 83,0 (65,7 - 88,2) " | 83,4 (71,2 94,5) " | 83,9 (65,2 – 89,0) " |
| САД ночь, мм рт.ст исходнов конце наблюдения  | 140,2 (120,7-175,0) | 139,8 (108,8 - 159,2) | 142,8 (115,3 - 174,5) |
| 127,8 (110,5-141,3) " | 130,3 (118,6-132,5) " | 131,8 (104,6-135,9)"∆ |
| ДАД ночь, мм рт.ст исходнов конце наблюдения  | 88,5 (76,0-96,5) | 92,2 (76,8-97,1) # | 93,1 (77,3 - 99,3) |
| 79,8 (72,6-85,9) " | 82,4 (73,7-90,2) " | 82,8 (65,6 – 84,7)"∆ |
| ПАД сут, мм рт.ст исходно в конце наблюдения | 60,8 (50,5 - 79,1) | 64,1 (52,5 - 79,0) | 64,8 (53,8-79,2) ∆ |
| 46,0 (44,6 - 49,9) " | 52, 3 (44,6 - 57,5) " # | 52,9 (46,8-54,2)"∆ |
| ЧСС, сут уд/мин исходнов конце наблюдения | 83,0 (76,3 - 90,4) | 83,3 (73,5 - 92,2) | 79,4 (72,0 - 93,5) ∆\* |
| 69,6 (58,0-74,1) " | 70,7 (63,3-74,0) " | 66, 3 (56,6- 75,4) " ∆\* |
| ИВСАД сутки, % исходнов конце наблюдения | 65,6 (29,2-90,0) | 69,5 (30,8-97,5) # | 72,8 (30,4-100,0) ∆\* |
| 20,4 (12,2-48,5) " | 33,4 (16,1-54,2) "# | 35,3 (13,7-54,2) "∆ |
| ИП САД сут, у.е исходно в конце наблюдения | 142,2 (122,2-231,0) | 140,5 (119,5-179,5) | 157,8 (123,0-304,4) ∆\* |
| 43,3 (20,8-70,5) " | 67,9 (66,9-89,7)"# | 56,9 (43,8 -101,2) "∆\* |
| ИВДАД сутки, % исходнов конце наблюдения | 45,2 (16,3-67,3) | 50,8 (26,7-72,3) # | 64,2 (20,4-82,4) ∆\* |
| 18,2 (0,0-31,7) " | 22,4 (1,4-34,5) " | 23,1 (2,8-41,8)"∆ |
| ИП ДАД сут у.е исходнов конце наблюдения | 89,4 (65,6-110,6) | 100,7 (85,2 - 133,9) # | 110,4 (72,3-150,6) ∆\* |
| 33,9 (8,8-52,7) " | 40,6 (2,9-77,7)"# | 38,7 (4,8-85,3) "\* |
| ГБИ САД сут, % исходно в конце наблюдения | 168,6 (128,6-200,6) | 163,2 (126,7-213,0) | 187,3 (129,0-220,2) ∆\* |
| 61,4 (43,5-110,3) " | 87,3 (76,4-109,2) " # | 53,7 (24,8-99,7) "\* |
| ГБИ ДАД сут, % исходнов конце наблюдения | 107,3 (86,4-142,8) | 107,1 (90,5 - 148,6) | 121,2 (87,2-161,1) ∆\* |
| 48,3 (12,6-86,3) " | 50,7 (12,8-90,2) " | 43,8 (12,0-95,4) "∆\* |
| ВарЧСС сут,уд/м, исходнов конце наблюдения | 8,6 (8,0-9,6) | 8,7 (8,0-10,4) | 9,1 (8,5-10,8) |
| 7,4 (6,1-6,8) | 6,6 (6,9-8,0) "**\*** | 8,0 (6,3-8,5) "\* |
| ВарСАДс,мм рт.ст исходнов конце наблюдения | 14,3 (12,5-16,4) | 14,4 (12,4-17,2) | 14,9 (12,6-18,0) |
| 14,2 (10,0-17,3) | 13,7 (10,2-18,0) | 14,3 (10,6-18,6) |
| ВарДАДс,мм рт.ст исходнов конце наблюдения | 13,1 (10,8-15,0) | 13,1 (11,8-14,0) | 13,3 (11,9-14,2) |
| 11,9 (8,5-13,2) " | 12,0 (9,5-13,0) | 12,2 (8,8-14,0) |

**Примечание:** # - р <0,05 при сравнении 1-й и 2-й групп; ∆ - р <0,05 при сравнении 1-й и 3-й групп; \* - р <0,05 при сравнении 2-й и 3-й групп; " – р <0,05 при внутригрупповом сравнении (исходно и в конце исследования).

**3. Оценка влияния АГТ на параметры сосудистой гемодинамики.**

Через 12 недель АГТ фиксированной комбинацией отмечалось улучшение основных показателей утренней динамики, параметров ригидности артерий и центрального аортального давления (p <0,05) во всех группах сравнения (***табл. 5-7***). Сравнительная оценка показателей утренней динамики АД у пациентов 1-й группы имела изменения большей степени, которые свидетельствовали о лучшем ответе на терапию и адаптивном физиологическом ремоделировании органов мишеней при АГ в отсутствии метаболических нарушений. Максимальное значение индекса утренних часов (мах ИУЧ) САД у этой группы лиц снизился на 28,7% (с 748мм до 534 мм; р=0000,1), мах ИУЧ ДАД -на 30,1% (с 475 мм до 332 мм; р=0,0001), величины утреннего подъема САД и ДАД – на 42,9% (с 38,0 до 21,7мм) и 34,3% (с 24,8 мм до 16,3мм) соответственно, что коррелировало с более низкими значения системного АД у пациентов без метаболических нарушений в конце наблюдения.

*Таблица № 5*

**Сравнительная оценка параметров утренней динамики АД у пациентов с АГ на фоне проводимой терапии**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатели | **1 группа**(n=23) M (95% ДИ) | **2 группа** (n=25)M (95% ДИ) | **3 группа (n=10)****M (95% ДИ)** |
| Мах ИУЧ САД, мм исходнов конце наблюдения | 748 (365-1293) | 772 (421-1212) | 751 (389-1181) |
| 534 (301-666) " | 576 (279-731)"# | 570 (299-709) " ∆ |
| Мах ИУЧ ДАД, мм исходнов конце наблюдения | 475 (329-634) | 498 (288-594) | 548 (301-642) ∆\* |
| 332 (269-484) " | 412 (189-543) " # | 451 (219-532) " ∆ |
| ВУП CАД, мм рт. ст. исходнов конце наблюдения | 38,0 (26,2-55,2) | 39,0 (27,6-56,8) | 42,7 (32,2-58,4) ∆ |
| 21,7 (14,6-35,4) " | 24,9 (14,9-37,6) " | 26,3 (14,5-40,8) " |
| ВУП ДАД, мм рт. ст.,исходнов конце наблюдения | 24,8 (20,9-30,6) | 25,8 (21,5-27,7) | 22,6 (20,2-34,7) ∆ |
| 16,3 (12,0-17,6) " | 16,3 (14,5-17,9) " | 17,1 (13,6-22,0) " |
| СУП САД, мм рт. ст.,исходнов конце наблюдения | 16,2 (10,4-24,7) | 17,9 (12,4-27,6) | 20,2 (11,7-30,6) |
| 8,0 (7,5 -10,8) " | 9,4 (8,9 -11,3) " | 7,8 (6,4-10,0) "\* |
| СУП ДАД, мм рт. ст.,исходнов конце наблюдения | 14,1 (10,2-17,4) | 14,4 (10,7-18,2) | 16,2 (13,3-18,5) ∆\* |
| 13,4 (9,5-15,9) " | 13,1 (10,0-16,7) " | 13,7 (9,5- 16,7) " |

**Примечание:** # - р<0,05 при сравнении 1-й и 2-й групп; ∆ - р<0,05 при сравнении 1-й и 3-й групп; \* - р<0,05 при сравнении 2-й и 3-й групп; **"** – р<0,05 при внутригрупповом сравнении (исходно и в конце исследования).

Более высокие значения AASI, AIx исходно у пациентов 3-й группы явились свидетельством более раннего проявления сосудистого старения при СД и усиленной амплификацией артерий (приростом давления от аорты к плечевой артерии). Сравнительный анализ степени изменения параметров ригидности сосудов на фоне терапии показал более значимое снижение значения амбулаторного индекса ригидности сосудов AASI (∆= - 13,8%; р=0,0001), индекса жесткости артерий ASI (∆= - 14,4%; р=0,0001), максимальной скорости нарастания артериального давления dP/dtmax (∆= - 10,3%; р=0,003), уровня САД в аорте САД24ао (∆= - 11,9%; р=0,001) и увеличение времени распространения отраженной волны в аорте RWTT (∆= + 9,4%; р= 0,002) у представителей 3-й группы, что можно объяснить большими дозами АГТ у пациентов с СД (т.е. дозозависимый эффект терапии).

*Таблица № 6*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатели | **1 группа**(n=23)M (95% ДИ) | **2 группа** (n=25)M (95% ДИ) | **3 группа (n=10)****M (95% ДИ)** |
| PWVao, м/с исходнов конце наблюдения  | 10,5 (8,5-12,3) | 10,6 (8,8-13,0) | 11,7 (8,3-13,7) |
| 9,1 (7,6-10,4)" | 9,6 (4,0-9,5)" | 10,3 (10,4-12)"∆ |
| RWTT, мс исходнов конце наблюдения | 130 (124-136) | 132 (128-140) | 127 (117-133) \* |
| 139 (127-145)" | 143 (135-156)"# | 139 (123-146)"\* |
| AIx пр., % исходнов конце наблюдения | -6,8 (-19,0-(+5,8)) | -4,5 (-17,1-(+7,0)) | +2,2 (-12,6-(+24,2)) ∆ |
| –8,3 (-56-(+4,2))" | –5,6 (-32-(+10))" | +1 (-35-(+21))"∆ |
| ASI, мм. рт. ст, исходнов конце наблюдения | 142,7 (123,3-186,7) | 144,5 (130,1-203,4) | 145,4 (129,0-217,7) |
| 123,4 (109,6-137,0)" | 129,3 (116,5-163,8)" | 129,5 (108,3-171,3)" |
| dP/dt, ммрт. ст./с исходнов конце наблюдения  | 549,1 (510,8-607,3) | 560,6 (507,8-693,7) | 632,3 (587,7-739,3)∆\* |
| 505,3 (412,2-635,6) | 517,2 (432,2-566,4)" | 567,3 (514,8-742,0) ∆ |
| AASI, исходнов конце наблюдения  | 0,360 (0,218–0,607) | 0,363 (0,222–0,597) | 0,406 (0,284-0,746) ∆\* |
| 0,327 (0,167–0,454)" | 0,329 (0,190–0,422) | 0,350 (0,219-0,532)"∆ |

**Сравнительная оценка параметров жесткости сосудистой у пациентов с АГ на фоне проводимой терапии**

**Примечание:** # - р<0,05 при сравнении 1-й и 2-й групп; ∆ - р<0,05 при сравнении 1-й и 3-й групп; \* - р<0,05 при сравнении 2-й и 3-й групп; **"** – р<0,05 при внутригрупповом сравнении (исходно и в конце исследования).

У пациентов с АГ и МС динамика AASI составила -9,4% (р=0,002), ASI -10,5% (р=0,001), dP/dtmax - 7,7% (р=0,003), САД24ао -12,2% (р=0,0001), RWTT (∆= + 12,2%; р= 0,001). У представителей 1-й группы – 9,2% (р=0,001), -8,7% (р=0,02), -8,0% (р=0,03), -12,9% (р=0,0004), +6,9% (р=0,03) соответственно. PWVao снизилась в одинаковой степени у представителей 1-й и 3-й групп на 1,4 м/с (р<0,05), не достигая критериев межгрупповых отличий. Значения показателей центрального аортального давления САД24ао, ДАД24ао, AIxао, как и параметры утренней динамики имели большую динамику у пациентов 1-й группы с изолированной формой АГ без метаболических нарушений, что при межгрупповом сравнении значений ДАД24ао 1-й и 3-й групп подтверждалось статистически значимой разницей (при сравнении значений между 1-й и 2-й р=1,2). Гемодинамическая нагрузка в аорте САД24ао в конце исследования у пациентов 1-й группы достоверно снизилась на 18,3 мм рт. ст., а ДАД24ао – на 11,1 мм рт. ст. у представителей 2-й и 3-й групп на 17,6/16,7 мм рт. ст. и 5,8/4,3 мм рт. ст. соответственно (р<0,05).

*Таблица №7*

**Сравнительная оценка показателей центрального аортального давления у пациентов с АГ на фоне проводимой терапии**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатели | **1 группа**(n=23) M (95% ДИ) | **2 группа** (n=25)M (95% ДИ) | **3 группа (n=10)****M (95% ДИ)** |
| САД24ао, ммрт.ст. исходнов конце наблюдения | 142,3 (134,2–151,9) | 146,4 (130,9–157,5) | 149,3(133,2–157,3) ∆ |
| 126,0 (119,8–132,5) | 128,6 (110,7–132,1) | 132,6 (114,5–139,7) |
| ДАД24ао, ммрт.ст.исходнов конце наблюдения | 88,7 (82,5–96,0) | 89,3 (81,7–95,3) | 90,7 (81,27–97,2) |
| 77,6 (63,1 – 81,5) | 83,5 (69,4 – 86,7) | 86,4 (66,8 – 91,3) ∆\* |
| AIxао, % исходнов конце наблюдения | 32,0 (30,6–35,0) | 32,4 (27,6–37,3) | 33,8 (30,2-40,7) |
| 28,7 (24,3–32,1) | 30,9 (23,4 -35,7) | 31,2 (22,7 -34,6) |
| SEVR, % исходно в конце наблюдения | 118,8 (116,3-128,7) | 118,1 (115,4–123,4) | 115,9 (110,8–122,3) ∆ |
| 128,8 (120,2–134,7) | 125,6 (119,5–135,8) | 124,7 (120,0–131,3) |
| PPA, % исходнов конце наблюдения | 134,8 (129,9–135,4) | 134,4 (132,1–136,7) | 136,0 (130,5-137,6) |
| 130,3 (122,8–135,7) | 127,7 (118,7–134,2) | 128,3 (120,4-133,7) |
| ВарСАДао, мм исходнов конце наблюдения | 12 (10-15) | 14 (10-16) | 15 (12-17) |
| 11 (9-13) | 11 (9-15) | 10 (7-12) |
| ВарДАДао, мм, исходнов конце наблюдения | 13 (10-15) | 14 (10-15) | 14 (9-16) |
| 12 (9-14) | 11 (9-13) | 10 (7-14) |

**Примечание:**# - р<0,05 при сравнении 1-й и 2-й групп; ∆ - р<0,05 при сравнении 1-й и 3-й групп; \* - р<0,05 при сравнении 2-й и 3-й групп; **"** – р<0,05 при внутригрупповом сравнении (исходно и в конце исследования).

Индекс аугментации аорты в ходе исследования изменился незначительно, но достоверно, не достигая межгрупповых различий. Показатель SERV, отражающий соотношение потребности и потребления миокардом кислорода, оказался предиктором субэндокардиальной ишемии у пациентов с АГ и СД. Исходно этот показатель у лиц 3-й группы был значительно ниже 116,9±13,5 по сравнению со значениями других групп. Увеличения параметра SEVR на фоне АГТ у пациентов этой группы, свидетельствовало о снижении «жесткости» сосудистой стенки и о повышении коронарного резерва на фоне лечения. В связи с этим, SERV, как косвенный маркер коронарного кровотока, можно применять с целью определения вероятной субэндокардиальной ишемии, а также уточнения общего сердечно-сосудистого риска как дополнительный скрининговый параметр.

4**. Оценка влияния исследуемых препаратов на эректильную функцию у мужчин путем анкетирования перед началом и через 12 недель лечения**.

В последние десятилетия активно изучаются ятрогенно обусловленные половые дисфункции, связанные с приемом различных лекарственных препаратов. По данным ряда авторов ЭД, связанная с приемом различных медикаментов [4] в том числе кардиологических препаратов (антигипертензивных, гиполипидемических, антиаритмических) доходит до 25% случаев. Негативное влияние на ЭФ отмечается при использовании некоторых б-блокаторов, тиазидных диуретиков, препаратов центрального действия. Сведения в отношении БКК на сегодняшний день противоречивы. Одни авторы приводят данные о нарушении ЭФ на фоне применения верапамила и нифедипина, другие об отсутствии отрицательного влияния верапамила пролонгированной формы, дилтиазема, амлодипина [5]. Имеются убедительные доказательства протективного влияния блокаторов рецептор ангиотензина II (лозартана, валсартана) на ЭФ, а в группе ингибиторов АПФ имеются внутригрупповые особенности. По данным TOHMS, частота возникновения ЭД на фоне приема лизиноприла, эналаприла и плацебо через 24 и 48 месяцев терапии оказалась сопоставимой [6]. В тоже время, некоторые наблюдения свидетельствуют о возможной ЭД на фоне терапии каптоприлом и эналаприла [7]. В связи с чем, возникла необходимость в оценке влияния исследуемой фиксированной комбинации АК и ИАПФ на эректильную функцию.

В каждой группе была выделена подгруппа мужчин. Мужчины распределялись в подгруппах следующим образом:

1 группа, подгруппа 1.2. (n=11) - от 32 до 73 лет (средний возраст 59,9±12,5);

2 группа, подгруппа 2.2 (n=11) - от 28 до 78 лет (средний возраст 59,3±7,4);

3 группа, подгруппа 3.2. (n=1), возраст 68 года.

Анализ исходных данных анкетирования по МИЭФ-5 показал, что у пациентов с изолированной формой АГ до начала лечения преимущественно имела место легкая степень выраженности ЭД (у 56,2% пациентов она отсутствовала). У единственного пациента с СД исходно была умеренная ЭД (14 баллов), на предмет которой он наблюдался ранее. По окончании периода наблюдения у мужчин 1-й группы (подгруппа 1.2.) признаки нарушений ЭФ отсутствовали; у представителей 2-й группы (подгруппа 2.2.) средние показатели степени выраженности ЭД изменились от умеренной до легкой, что свидетельствовало об отсутствии отрицательного влияния проводимой антигипертензивной комбинации на субъективную оценку ***(рис.3).*** Степень выраженности ЭД у пациента с СД не изменилась, и к концу периода наблюдений оставалась в пределах умеренной степени.

Р**ис.3.** Оценка влияния антигипертензивной терапии фиксированной комбинации амлодипина/периндоприла на эректильную функцию мужчин по данным анкетирования МИЭФ-5.

Таким образом, вазодилатирующий эффект амлодипина и вазопротективное свойство периндоприла потенцируют снижение общего периферического сосудистого сопротивления и в связи с низкой вероятностью развития побочных эффектов (в том числе ЭД) обеспечивает преимущества данной фиксированной комбинации у пациентов с нарушениями обмена веществ. Единственно значимым фактором риска по развитию ЭД при АГ, можно считать эндотелиальную дисфункция на фоне метаболических изменений (первоначальное звено процессов атеросклероза). В связи с этим, применение АГТ в фиксированной комбинации, обладающего положительным влиянием на сосудистую гемодинамику и функцию эндотелия, способствует и улучшению ЭФ.

**5. Оценка приверженности и качества жизни**

У всех участников исследования в начале и в конце наблюдения средством анкетирования (опросник SF-36) определяли **физический** и **психологический** компоненты здоровья ***(рис.4).*** Исходно только пациенты 1-й группы с изолированной формой АГ охарактеризовали свою субъективную характеристику КЖ в физическом функционировании «как выше среднего» (58,3±12,3 балла), и в сравнении с характеристиками представителей других групп статистическая значимость была достоверной (45,4±15,0 балла; р=0,03 - при сравнении со 2-й группой и 44,8±12,6 балла; р=0,02 - при сравнении с 3-й группой; ***табл.8***). Большинство пациентов с сочетанием АГ и СД по критериям «общего состояния здоровья» и «физической боли» значительно уступали пациентам 1-й группы без метаболических нарушений (47,8±9,3 против 53,8±10,3 баллов;р=0,04 и 47,9±8,4 против 57,3±10,6 баллов; р=0,02).

****

**Рис.4.** Основные составляющие субъективной характеристика качества жизни SF-36 Health Survey (Ware J.E. Snow K.K. Kosinski M. Gandek B.; 1993).

Через 12 недель АГТ параметры КЖ достоверно улучшились у всех пациентов, принимавших участие в исследовании, при этом шкала «общего состояния здоровья» имела максимальное значение у представителей 1-й группы (р=0,0001). Физический компонент здоровья, в структуру которого входят шкалы «физического и ролевого функционирования, обусловленное физическим состоянием», «интенсивности боли» и «общего состояния здоровья», у пациентов 1-й группы увеличился на 22,2% (с 56,0±10,3 до 68,4±9,6 баллов; р = 0,0001), у пациентов 2-й группы – на 16,4% (с 49,9±9,6 до 58,1±9,3 баллов; р=0,02), у пациентов 3-й группы – на 19,5% (с 46,5±8,5 до 55,6±8,0 баллов; р= 0,004)**.**

*Таблица № 8*

**Сравнительная оценка показателей качества жизни**

**SF-36 Health Survey у пациентов с АГ на фоне проводимой терапии**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Шкалы** **опросника SF-36** | 1 группа (n=23)M±m | 2 группа (n=25)M±m | 3 группа (n=10)M±m |
| **Физический компонент здоровья** | **PF** – физическое функционирование | 58,3±12,3 | 45,4±15,0 | 44,8±12,6#∆ |
| 70,4±8,1" | 53,6±10,8" | 52,0±10,4#∆" |
| **RP –** ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием | 55,8±11,4 | 47,7±9,3 | 47,0±10,7#∆ |
| 68,4±10,8" | 57,2±10,6" | 56,3±8,8#∆" |
| **BP**- интенсивность боли | 57,3±10,6 | 55,8±11,7 | 47,9±8,4∆\* |
| 62,7±12,5 | 62,4±9,3"# | 55,7±10,8∆ |
| **GH** – общее состояние здоровья | 53,8±10,3 | 50,6±9,5# | 47,8±9,3∆ |
| 66,4±8,3" | 59,2±8,9"# | 58,3±10,6"∆ |
| **Психологический компонент здоровья** | **VT** – жизненная активность | 60,3±13,5 | 58,6±11,7 | 51,7±13,2∆ |
| 68,4±14,2 | 67,2±10,3" | 57,6±13,6∆ |
| **SF** – социальное функционирование | 60,2±15,4 | 52,6±11,4# | 53,7±15,0 |
| 67,7±12,3" | 57,5±9,7"# | 60,3±12,7" |
| **RE** - ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием | 56,6±11,5 | 52,8±10,3 | 51,4±13,4 |
| 57,2±13,0 | 56,6±11,1 | 57,3±9,5" |
| **MH** – психическое здоровье | 51,7±8,5 | 53,4±14,2 | 53,8±11,7 |
| 65,8±10,2" | 64,6±12,6" | 70,5±10,1" |

**Примечание:** # - р<0,05 при сравнении 1-й и 2-й групп; ∆ - р<0,05 при сравнении 1-й и 3-й групп; \* - р<0,05 при сравнении 2-й и 3-й групп; **"** – р<0,05 при внутригрупповом сравнении (исходно и в конце исследования).

При анализе динамики шкал «физического функционирования» и «ролевого функционирования» между пациентами 1-й и 2-й группами выявлена статистическая разница, а между 1-й и 3-й группами – по всем компонентам «физического благополучия» (р <0,05).

Шкалы, определяющие **психологический компонент здоровья** («жизненная активность», «социальное и ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием», «психическое здоровье») также характеризовались более высокими значениями пациентов с АГ без метаболических нарушений, при этом лица с сочетанием СД и АГ к концу периода наблюдения отмечали значительное улучшение «психического здоровья» по сравнению с другими участниками исследования (р=0,09).

Следует отметить, что пациенты с СД как в начале, так и в конце наблюдения не изменили отношение «жизненной активности» (р=0,004), значительно уступая лицам с изолированной формой АГ (по шкалам «ролевого и социального функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием» статистически значимые различия отсутствовали).

**Обсуждение**

Развитие современных медицинских технологий в диагностике АГ открывает новые возможности для научно-практического применения СМАД и позволяет персонифицировано подходить к выбору терапии. Выявленные особенности СПАД участников исследования, определили вклад метаболических нарушений в патогенез артериальной гипертензии, что потребовало большинству пациентов с МС и/или СД назначение максимальных доз лекарственных препаратов с целью кардиопротекции.

Через 12 недель антигипертензивной терапии фиксированной комбинацией амлодипина и периндоприла (производитель НАО «СЕВЕРНАЯ ЗВЕЗДА», Россия) отмечалось достоверное улучшение основных показателей офисного измерения АД, параметров СМАД, ЦАД, ригидности артерий и субъективных показателей качества жизни во всех группах больных (табл. 2-7). Пациенты с АГ без метаболических нарушений достигли целевых значений АД в большем проценте, имели более выраженное снижение среднесуточных, дневных, ночных САД / ДАД и их индексированных показателей. У пациентов с сочетанием АГ и СД применение максимальных доз фиксированной комбинации позволило значительно снизить прессорную гипербарическую нагрузку (уменьшение показателей ИВ, ИП САД и ДАД) и обеспечить положительное влияние на прогноз пациентов высокого ССР. В группах пациентов с МС и изолированной формой АГ на фоне проводимой терапии улучшились циркадианные ритмы регуляции АД, увеличилось количество участников профилем «dipper», суточный ритм давления которых был исходно монотонным с преобладанием недостаточной степени ночного снижения АД.

Сравнительный анализ показателей утренней динамики АД показал преимущества вечернего приема фиксированной комбинации с позиции хронобиологического подхода (достоверно уменьшились показатели величины и скорости утреннего подъема САД, ДАД и «индекса утренних часов»). При этом скорость утреннего подъема оказалась чувствительным параметром СПАД, зависящим от режима приема и дозы препарата, о чем свидетельствовала частота встречаемости профиля «over-dipper» с выраженным ночным снижением АД к концу исследования у пациентов с СД. Можно предположить, что для такой категории больных применение меньшей дозы амлодипина (2,5 или 5,0 мг) могло бы нивелировать излишний вазодилатационный эффект терапии, обеспечив более физиологическое ночное снижение АД и более физиологическое утреннее повышение АД.

Как известно, в ранние утренние часы отмечается физиологическое снижение парасимпатического влияния и активация симпатической нервной и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем. С учетом патофизиологических особенностей течения АГ в период с 6.00 до 12.00 ч утра наблюдаются резкий подъем АД, повышение сосудистого тонуса, повышение агрегации тромбоцитов, гиперкоагуляция и снижение фибринолитической активности. А значительное повышение АД в утренние часы в сочетании с нейрогуморальными изменениями может являться триггером сердечно-сосудистых осложнений. Результаты Фрамингемского исследования показали, что наибольший риск сердечно-сосудистых событий наблюдается в ранние утренние часы: риск внезапной смерти, мозговых инсультов с 06:00 – 09:00 на 70% выше по сравнению с остальным периодом суток [8], особенно у пациентов с МС и/или СД. Поэтому такой категории пациентов требуется мультидисциплинарный и персонифицированный подход терапии. Следует отметить, что при детальном анализе выявился значимый гипогликемический эффект пероральных сахароснижающих препаратов, прием которых у большинства пациентов был в вечерние часы (или перед сном).

О снижении гемодинамической нагрузки к концу периода наблюдения свидетельствовало улучшение скоростных характеристик dP/dt мах у пациентов всех групп, а различия в значении этого показателя между пациентами с изолированной формой АГ и пациентами с сочетанием АГ и СД подчеркивали явление усиленной амплификацией артерий и раннее проявления сосудистого старения при СД. Индекс аугментации аорты в ходе исследования изменился незначительно, но достоверно, не достигая межгрупповых различий. По мнению многих исследователей этот параметр четко отражает величину сердечно-сосудистого риска. Увеличение амплитуды отраженной центральной пульсовой волны (аугментация) приводит к значительному повышению гемодинамической постнагрузки, дисбалансу соотношения потребности и потребления миокардом кислорода, повышению потребности миокарда в кислороде, снижению эффективности субэндокардиального кровотока (показатель SERV), тем самым способствуя субэндокардиальной ишемии у пациентов с СД. Именно у этой группы лиц исходно были зафиксированы более низкие значения этого показателя.

Немало важным аспектом положительного влияния проводимой терапии была и динамика физического и психологического компонентов здоровья, что в конечном итоге отразилось на качественной составляющей жизни доминирующего числа участников исследования.

Следует отметить, АГТ фиксированной комбинацией амлодипина и периндоприла (производитель НАО «СЕВЕРНАЯ ЗВЕЗДА», Россия) была не только эффективной, но и безопасной. Нежелательные побочные явления были редкими: в 6,9% случаев встречались периферические отеки нижних конечностей, 5,2% - головокружение, 3,5% - артериальная гипотензия.

По завершению исследования всем пациентам было рекомендовано продолжение подобранной терапии, с незначительной коррекцией режима и/или доз препарата.

В завершении хотелось подчеркнуть, что артериальная гипертензия с каждым годом становится все более распространенным заболеванием. Факторы риска, часто ассоциированных с АГ (нарушения углеводного и липидного обмена, ожирение, МС, диабет) составляют дополнительную группу риска, тем самым повышая глобальный риск ССО. Кластеризация патологий (АГ/абдомиальное ожирение/МС/СД) связана едиными и сложными нарушениями нейрогуморальной связи. Висцеральное ожирение, сопровождаемое АГ, способствует не только стабильной стимуляции симпатической нервной системы, ускоренному ремоделированию органов мишеней, но и является мощным прооксидантным и провоспалительном фактором. Впоследствии это вызывает резистентность к инсулину, усугубляет метаболические процессы, изменяет утилизацию глюкозы, а также значительной степени повышает риск канцерогенеза.

Оптимизированное соотношение двух основных рекомендуемых классов антигипертензивных средств в виде ФК обеспечивает высокую приверженность терапии, надежное снижение АД, значимый кардио- вазо- нейро- протекторный эффект, не усугубляет эректильную функцию у мужчин, улучшает качество жизни.

**Литература:**

1. Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых,2022.
2. Проект рекомендаций по артериальной гипертензии у взрослых, 2023 https://scardio.ru/news/novosti\_obschestva/proekt\_rekomendaciy\_po\_arterialnoy\_gipertenzii\_u\_vzroslyh/.
3. Рекомендаций специалистов Российского общества кардиологов по диагностике и лечению МС (2009 г.)
4. Kloner RA, Mullin SH, Shook T, Matthews R, Mayeda G, Burstein S, Peled H, Pollick C, Choudhary R, Rosen R, Padma-Nathan H. Erectile dysfunction in the cardiac patient: how common and should we treat? J Urol. 2003 Aug;170(2 Pt 2):S46-50; discussion S50. doi: 10.1097/01.ju.0000075055.34506.59.
5. [Al Khaja KA](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Al%20Khaja%20KA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26450998), [Sequeira RP](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sequeira%20RP%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26450998), Alkhaja AK, [Damanhori AH](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Damanhori%20AH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26450998). **Antihypertensive Drugs and Male Sexual Dysfunction: A Review of Adult Hypertension Guideline Recommendations.** [J Cardiovasc Pharmacol Ther.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26450998) 2015 doi: 1074248415598321
6. Grimm RH Jr, Grandits GA, Prineas RJ, McDonald RH, Lewis CE, Flack JM, Yunis C, Svendsen K, Liebson PR, Elmer PJ. Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women. Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). Hypertension. 1997 Jan; 29(1 Pt 1):8-14. doi: 10.1161/01.hyp.29.1.8. PMID: 9039073.
7. Park JJ, Doo SW, Kwon A, Kim DK, Yang WJ, Song YS, Shim SR, Kim JH. Effects of Sexual Rehabilitation on Sexual Dysfunction in Patients with Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. World J Mens Health. 2023;41(2):330-341. doi: 10.5534/wjmh.220124. Epub 2023 Jan 1. PMID: 36593706; PMCID: PMC10042662.
8. The Framingham Study: a perspective study of coronary heart disease / A. Kagan [et al.] / A Federation Proceedings / - 1962. - Vol. 21. - P.52-57