**МОНО- ИЛИ КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ 1-й и 2-й СТЕПЕНИ: тактика ведения в амбулаторной практике**

М.А. Осадчук, И.Н. Васильева

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Артериальная гипертензия (АГ), несмотря на достижения отечественного и западного здравоохранения, по-прежнему, остается одной из самых актуальных проблем современности [1,2,3]. В контексте последних Европейских Рекомендаций по диагностике и лечению АГ 2018 года основными антигипертензивными препаратами, являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина, диуретики, бета-адреноблокаторы и антагонисты кальция (АК) [4].

АК, используемые в клинической практике с конца 60-х – начала 70-х годов прошлого века, в значительной степени расширили область своего применения, продемонстрировав широкие возможности в лечении пациентов высокого сердечно-сосудистого риска. АК до сих пор рекомендованы как препараты первой линии для лечения АГ и в качестве одного из базовых средств в лечении стабильной стенокардии. Результаты исследования прошлых лет показывают высокую антигипертензивную и антиангинальную активность АК I поколения. Однако, у представителей этого поколения обнаружены существенные недостатки – быстрая элиминация, низкая биодоступность, недостаточная тканевая селективность, частые побочные эффекты, что кардинально отличает их от представителей II и особенно III поколения [5]. Важной отличительной особенностью препаратов последнего поколения является уникальная вазоселективность, более выраженная у дигидропиридинового блокатора кальциевых каналов III поколения (ДГП-БКК) – лерканидипина [6]. Как и у других представителей этого класса антигипертензивный эффект лерканидипина проявляется периферической вазодилатацией [7] и снижением общего сосудистого сопротивления при минимальном влиянии на проводящую систему сердца и сократимость кардиомиоцитов. Обладая высокой липофильностью, лерканидипин способен накапливаться в фосфолипидном слое клеточных мембран, конкурентно связываться с дигидропиридиновыми локусами кальциевых каналов L-типа и, ингибируя трансмембранный ток ионов кальция, что приводит к расслаблению гладкой мускулатуры [8].

Клиническая эффективность и безопасность лерканидипина продемонстрированы в нескольких рандомизированных многоцентровых сравнительных исследованиях [9,10,11,12]. В исследовании LEAD лерканидипин сравнивался с фелодипином и нифедипином GITS, результаты которого показали сопоставимый антигипертензивный эффект всех представителей и превосходство лерканидипина в плане безопасности использования [13,14,15]. Интересно отметить, что оцениваемая гипотен-зивная эффективность лерканидипина в двух метаанализах, статистически не отличалась от других препаратов ДГП-БКК, таких как амлодипин, фелодипин, нифедепин, лацидипин и манидипин [16, 17].

В сравнительном исследовании COHORT определена гипотензивная сопоставимость амлодипина, лацидипина и лерканидипина у пациентов старшей возрастной группы. Прямые сравнительные исследования с амлодипином и лерканидипином демонстрируют эквивалентность гипотензивного эффекта двух препаратов у женщин в постменопаузальном периоде [18], а также у пациентов с острым инсультом [19]. Кроме того, безопасность применения лерканидипина в составе комбинированной терапии доказана и у коморбидных пациентов, страдающих АГ в сочетании с сахарным диабетом [20]. Лерканидипин продемонстрировал равнозначную гипотензивную эффективность при сравнении с представителями других классов лекарственных препаратов, таких как эналаприл [21], атенолол [22], гидрохлоротиазид [23], каптоприл [24], лосартан [25] и кандесартан [26], что свидетельствует об уникальном терапевтическом изоморфизме этого препарата.

С учетом вышеуказанного, основной целью настоящей работы явилось определение эффективности терапии лерканидипином у больных с АГ 1 и 2 степени как в монотерапии, так и при ее комбинации с телмисартаном при ассоциации ее с внеорганными и органными факторами. В качестве препаратов были выбраны российские лекарственные средства Лерканидипин-СЗ и Телмисартан-СЗ, производимые компанией НАО «Северная Звезда», и отличающиеся высоким качеством и оптимальной ценовой политикой.

Для реализации поставленной цели в амбулаторно-поликлинических условиях было обследовано 80 пациентов с АГ 1-2 степени. Первую группу сравнения составили 40 человек, имеющих 1-ю степень АГ (22 мужчин и 18 женщин), вторую - 40 больных с АГ 2-й степени (24 мужчины и 16 женщин). Средний возраст пациентов 1-й группы составил 43,4±2,6 лет у мужчин и 39,4±3,6 лет у женщин, во 2-й группе - 44,2±2,7 и 41,2±3,2 года соответственно. Средняя длительность АГ у пациентов 1-й и 2-й групп была сопоставима - 4,9±1,5 лет и 5,0±1,3 лет соответственно. В группу сравнения вошли 30 здоровых человек (16 мужчин и 14 женщин).

Критериями включения в исследования были взрослые лица старше 18 лет с 1-й и 2-й степенью АГ, не получавшие ранее медикаментозное фармакологического лечения.

Критериями исключения из исследования были лица, имеющие острые формы сердечно-сосудистых заболеваний за последние 6 месяцев (включая инфаркт миокарда и инсульт), застойную сердечную недостаточность, болезни клапанного аппарата сердца, заболевания периферических артерий, декомпенсированные хронические заболевания, тяжелые поражения печени и почек, синдром апноэ во сне, а также любое неврологическое или психиатрическое заболевание, которое могло, по крайней мере частично, повлиять на оценку АД или подписание информированного согласия. Так как наличие добровольного письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании являлось обязательным условием для включения в настоящее исследование.

Диагноз АГ устанавливался на основании данных клинического измерения уровня АД в соответствии с действующими Рекомендациями Российского медицинского общества по АГ 2013 года [27]. Всем больным 1-й и 2-групп была назначена стартовая терапия лерканидипином-СЗ в начальной суточной дозе 10 мг. Через 2 недели при отсутствии достижения целевого АД дозу препарата увеличивали до 20 мг в сутки. В случае недостаточного гипотензивного эффекта проводимой терапии через 4 недели от начала лечения пациентам, не достигшим целевых значений уровня АД, добавляли блокатор рецепторов ангиотензина ІІ телмисартан-СЗ в суточной дозе 80 мг. Продолжительность наблюдения составила 8 недель.

Отбор пациентов осуществлялся на амбулаторном приеме в клинико-диагностическом центре Университетской клинической больницы №4 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Перед включением в исследование проводили тщательный сбор жалоб и анамнеза, общеклинический осмотр и лабораторное исследование, оценку офисного АД, ЭКГ. Каждый пациент был проинструктирован о правильной оценке уровня домашнего АД за неделю до того, как пациенты вошли в группу обследованных лиц с АГ. Данные домашнего измерения регистрировались пациентами в специально разработанных дневниках, которые обычно используются в повседневной практике в условиях клинико-диагностического центра. Домашние измерения АД проводились в соответствии с Европейскими и Американскими рекомендациями (двукратные дневные и вечерние измерения в течение 7 дней до клинической консультации) [28, 29].

Через неделю с момента отбора в исследование всем больным в утренние часы (с 8:00 до 10:00 утра) производилось офисное измерение АД. Последовательные измерения АД выполнялись в покое после 10 минутного отдыха с использованием автоматизированного осциллографического устройства (Omron М2 BASIC ALL for Healthcare Europe BV, Hoofddorp, Нидерланды). Текущее АД и частота сердечных сокращений (ЧСС) определялись на основании среднего значения из трех последовательных измерений АД и ЧСС.

Кроме того, каждому пациенту проводили автоматическое измерение АД и частоты пульса посредством суточного мониторирования АД (СМАД) прибором БиПиЛаб (000 «Петр Телегин», г. Нижний Новгород). Запрограммированные автоматические измерения уровня АД и ЧСС осуществлялись каждые 15 минут в дневное время и каждые 30 минут в ночное время в течение 24 часов.

Критерием имеющейся АГ по данным офисного клинического измерения АД считался пороговый уровень 140 мм.рт.ст. для систолического (САД) и 90 мм.рт.ст. для диастолического (ДАД) давления, по данным суточного мониторирования АД (СМАД) – 130/80 мм.рт.ст. при оценке среднесуточных значений АД, 135/85 мм.рт.ст.- в дневное время, 120/70 мм. рт. ст. – в ночное (период засыпания). Следует отметить, что суточный мониторинг АД имеет огромные преимущества перед офисным измерением. Метод позволяет оценить динамические колебания уровня АД, исключить ложноотрицательные случаи исследования, существенно упрощает диагностику основного заболевания, подбор рациональной терапии с учетом персонифицированого подхода, что определяет особую ценность этого метода [30-34].

При проведении СМАД анализировались следующие показатели: средние, максимальные и минимальные значения систолического, диастолического, пульсового артериального давления (ПАД) и частоты сердечных сокращений в каждом временном промежутке времени (24-часовой, дневной и ночной периоды); вариабельность АД и число сердечных сокращений (ЧСС), характеризующие циркадные колебания АД и пульса; показатели «нагрузки давлением», оцениваемые по индексу времени (ИВ), индексу площади (ИП); суточный ритм АД (суточный индекс - СИ), выраженность которого определяли по степени ночного снижения АД.

Ночные систолические и диастолические профили АД были определены в соответствии с разницей (в процентах) между дневным и ночным колебаниями уровня АД. Выделяли: пациентов с нормальным ночным снижением АД – «dipper», у которых СИ в пределах 10-20%; «non-dipper» - больных с недостаточным ночным снижением АД (СИ < 10%); «over-dipper» или «extrem-dipper» - пациентов со значительным снижением АД в ночной период времени, у которых СИ > 20% и «night-peaker» — представителей с ночной гипертензией, у которых, СИ имел отрицательное значение.

Каждому пациенту было рекомендовано в течение всего периода мониторинга АД придерживаться своего обычного графика и избегать психоэмоциональных и физических перегрузок.

Для оценки тревожности использовали шкалу самооценки уровня тревожности Ч. Спилбергера*.* Выраженность депрессивного синдрома определяли по шкале депрессии Цунга. Клиническую тестовую методику ТОБ, разработанную Институтом клинической психиатрии им. В.М. Бехтерева, использовали для психологической диагностики ТОБ [35]. Объективную оценку субъективного состояния больных ассоциировали с понятием качества жизни (КЖ), определение которого, согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения следует рассматривать, как индивидуальную оценку человеком своего положения в жизни общества, в контексте его систем ценностей, с точки зрения целей данного индивидуума, его планов, возможностей, интересов. Иными словами, КЖ – это степень комфортности человека как внутри себя, так и внутри своего общества [36]. У всех пациентов, принявших участие в настоящем исследовании, КЖ оценивали по опроснику SF-36 (Short Form), предложенным J.E. Ware et al. [37], который обладает высокой чувствительностью и используется для групповых сравнений с учетом общих концепций здоровья, благополучия. Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета программ STATISTICA 10.0 (StatSoft, Inc., USA).

Согласно полученным результатам у больных с АГ 2-й степени достоверно чаще диагностировались сахарный диабет, избыточная масса тела, стенокардия напряжения (СН), неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП). Пациенты этой группы чаще вели малоподвижный образ жизни, употребляли алкоголь (мужчины - более 30 мл этанола, женщины - более 20 мл в день), имели нарушение сна, погрешности питания, наследственную детерминированность по АГ, более выраженные изменения биохимических показателей как общий холестерин, АЛАТ, АСАТ (таблицы № 1 и 2).

Таблица №1

**Общая характеристика групп и основные лабораторные показатели у больных артериальной гипертензией**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Параметры** | **АГ 1-й степени**  **(n=40)** | **АГ 2-й степени (n=40)** | **Здоровые**  **(n=30)** |
| М ±m | М ±m | М ±m |
| ИМТ | 27,7±2,4 | 29,9±2,3\*/\*\* | 26,7±2,2 |
| Возраст, лет муж  жен | 43,4±2,6  39,4±3,6 | 44,2±2,7  41,2±3,2 | 42,4±2,4  40,8±3,0 |
| АД офис. ,мм.рт.ст. | 147,8±9,1/  92,7±3,8\* | 161,4±7,9/  99,2±9,7\*/\*\* | 134,6±5,2/  81,2±3,4 |
| САД ср.сут, мм.рт.ст. | 142,4±8,7\* | 152,7±6,3\*/\*\* | 125,4±6,5 |
| ДАД ср.сут, мм.рт.ст. | 95,4±4,9\* | 98,7±6,2\* | 79,6±4,4 |
| Длительность АГ, лет | 4,9±1,5 | 5,0±1,3 | - |
| Общий холестерин,  ммоль/л | 5,44±1,21 | 6,78±1,01\*/\*\* | 4,84±0,51 |
| АЛАТ, ед/л | 32,43±1,52 | 35,28±1,24 \*/\*\* | 25,21±1,56 |
| АСАТ, ед/л | 38,41±1,23 | 43,561±1,58\*/\*\* | 26,21±1,22 |

Примечание: \* р<0,05 по сравнению с группой здоровых; \*\* р<0,05 – по сравнению с АГ 1 степени

Несмотря на сопоставимость пациентов двух групп по демографическому признаку, анамнестическим данным, жалобам и длительности АГ были установлены межгрупповые различия по индексу массы тела, уровню общего холестерина, показателям трансаминаз, что свидетельствовало об имеющихся метаболических нарушениях и/или вероятном метаболическом синдроме у пациентов 2-й группы, выраженность которых, коррелировала с уровнем АД.

Таблица №2

**Клинические и анамнестические данные больных с артериальной гипертензией**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Параметры** | **АГ 1-й степени**  **(n=40; 22/18)** | | **АГ 2-й степени**  **(n=40; 24/16)** | | **Здоровые**  **(n=30;16/14)** | |
| N | % | N | % | n | % |
| Курение | 14 | 45,0\* | 14 | 45,0\* | 6 | 20,0 |
| Ожирение | 5 | 12,5 | 11 | 27,5\*/\*\* | 3 | 10,0 |
| СД | 5 | 12,5 | 8 | 20,0 \*\* | - | - |
| СН I, II ФК | 4 | 10,0 | 6 | 15,0\*\* | - | - |
| НЖБП | 9 | 22,5 | 13 | 32,5\*\* | - | - |
| Алкоголь | 8 | 20,0\* | 11 | 33,3 \*/\*\* | 2 | 6,7 |
| Наследственность детерминированность АГ | 14 | 35,0\* | 18 | 45,0 \*/\*\* | 5 | 16,7 |
| Высокое содержание легкоусвояемых углеводов в пище | 14 | 35,0 \* | 19 | 47,5\*/\*\* | 8 | 26,6 |
| Нарушение сна | 10 | 25,0 | 15 | 37,5 \*/\*\* | 8 | 26,7 |
| Гиподинамия | 16 | 40,0\* | 20 | 50,0\*/\*\* | 7 | 23,3 |

Примечание: в числителе мужчины, в знаменателе – женщины; \* р<0,05 по сравнению с группой здоровых; \*\* р<0,05 – по сравнению с АГ 1 степени

Как известно, метаболический синдром является собирательным понятием, объединяющим группу патологических состояний, проявляющихся определенными клиническими, метаболическими, гормональными нарушениями. И на этапах формирования у пациентов метаболического синдрома могут быть сочетания не всех, а лишь некоторых его компонентов (дислипидемии, АГ, абдоминального ожирения) без манифестации инсулинорезистентности. Поэтому, с точки зрения профилактики как сердечно–сосудистых заболеваний, так и метаболического синдрома, коррекция модифицированных факторов риска, выявленных исходно у пациентов с АГ, и назначение патогенетически обоснованной медикаментозной терапии, должны обеспечить не только нормализацию уровня АД и измененных лабораторных показателей, но и обеспечить снижение имеющегося у них сердечно-сосудистого риска [38].

Анализируя полученные результаты СМАД у пациентов обеих групп, обращено внимание на выявленные достоверные различия между среднедневными и средненочными колебаниями АД, а также его суточного профиля (таблица № 3).

Таблица № 3

**Суточный профиль больных с АГ 1-й и 2-й степени**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатели | n=40 | % к общему числу обследованных больных с АГ 1-й степени  (n=40) | n=40 | % к общему числу обследованных больных с АГ 2-й степени  (n=40) |
| Dipper | 15 | 37,5 | 4 | 10,0 \* |
| Non-dipper | 21 | 52,5 | 29 | 72,5\* |
| Over-dipper | 3 | 7,5 | 4 | 10,0 |
| Night-peaker | 1 | 2,5 | 3 | 7,5\* |

Примечание: \*р <0,05 по отношению к пациентам с АГ 1-й степени

Важно подчеркнуть, что исходно у лиц с АГ 2-й степени регистрировалась достоверно более частая встречаемость патологических суточных кривых «non-dipper» и «night-peaker», при этом у пациентов, имеющих непродолжительный сон и/или нарушения сна, они встречались в 100% случаев. Результаты, недавно завершенной работы исследовательской группы под руководством профессора S. Zhao., свидетельствуют о высокой распространенности патологического профиля «non-dipper» у пациентов с АГ с непродолжительным сном, а также отсутствии достижения целевого АД в ночное время. Кроме того, множественный линейный регрессионный анализ показал достоверную отрицательную корреляционную связь (β=-0,584; р<0,001) между значением ночного падения АД и показателем PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index) - индексом качества сна, используемый для самооценки жалоб в период ночного сна и связанных с ним проблем [39].

Особый интерес представлял сравнительный анализ психологического статуса больных, принявших участие в исследовании. Так, у пациентов с 1-й и 2-й степенью АГ, психологический статус характеризовался исходным доминированием тревожности и тревожного ТОБ вне зависимости от степени АГ, при этом, статистически более значимые различия наблюдались у больных, имеющих 2-ю степень АГ. Также у лиц со 2-й степенью АГ значительно чаще определялась легкая и маскированная депрессия, что нашло отражение на объективной оценке субъективного состояния этих пациентов. Таким образом, качество их жизни по всем оцененным параметрам было достоверно хуже, чем у лиц, имеющих 1-ю степень АГ (таблица № 4 и 5).

Поэтому, с целью улучшения прогноза и КЖ пациентов, страдающих АГ, важно было провести сравнительную оценку различных схем антигипертензивной терапии, позволяющих не только достичь целевых значений АД и нормализовать его суточный профиль, но и оказывать позитивное влияние на психологический статус пациентов.

Таблица 4

Психологический статус пациентов с артериальной гипертензией до лечения и через 8 недель от начала проводимой терапии

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Признак | Артериальная гипертензия (n =80) | | | |
| АГ 1-й степени  (n=40) | 100% | АГ 2-й степени  (n=40) | 100% |
| Гармонический | 11  21 | 27,5  52,5 | 8  19 | 20,0\*  47,5 |
| Анозогностический | 5  4 | 12,5  10 | 1\*  - | 2,5\*  - |
| Эргопатический | - | - | - | - |
| Тревожный | 18  11 | 45  27,5 | 21  14• | 52,5\*  35 |
| Ипохондрический | - | - | 6  2 | 15,0 |
| Неврастенический | 4  2 | 10  5 | 2  3 | 5,0\*  7,5 |
| Меланхолический | - | - | - | - |
| Апатический | 2  2 | 5  5 | - | - |
| Сензитивный | - | - | - | - |
| Эгоцентрический | - | - | 2  2 | 5,0\*  5.0- |
| Паранойяльный | - | - | - | - |
| Дисфорический | - | - | - | - |
| Уровень депрессии  - легкая депрессия  - маскированная  (субдепрессия) | 9  5  3  - | 22,5  12,5  7,5  - | 12  7•  5  - | 30,0  17,5  12,5\*  - |
| Степень тревожности:  - низкая  - средняя | 12  6  8  4 | 30,0  15  20,0  10 | 11  5  14  6• | 27,5  12,5  35\*  15 |

**Примечание:** в числителе показатели до начала лечения; в знаменателе показатели спустя 2 месяца от начала проводимой терапии; знаком «\*» показаны достоверные различия с между соответствующими показателями у пациентов с АГ 1 и 2 степени до лечения, и «•» различия между соответствующими показателя у пациентов с АГ 1-й и 2-й степени через 2 месяца после начала терапии(р<0,05).

Так, монотерапия больных с АГ 1-й степени лерканидипином-СЗ средней суточной дозы 15,5±2,7 мг привела к достижению целевого уровня АД в 67,5% случаев, о чем свидетельствовала динамика суточного профиля АД у больных этой группы. Уже через месяц от начала терапии лерканидипином-СЗ у лиц с АГ 1-й степени увеличился процент пациентов с СИ «dipper» до 67,5% случаев.

Таблица № 5

**Показатели качества жизни у пациентов с АГ 1-й и 2-й степени**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Признак | Группа  практически  здоровых, (n=30) | Лица с 1-й степенью АГ (n=40) | Лица с 2-й степенью АГ (n=40) |
| ФА | 78,5±1,9  82,4±2,10 | 69,1±1,4\*  76,4±2,8 | 57,5±2,2\*\*  70,7±2,6≈ |
| РФ | 83,7±2,47  81±2,32 | 68,3±1,7\*  78,4±1,8 | 66,5±1,6\*  72,3±2,8≈ |
| Б | 85,4±2,54  87,3±3,12 | 68,7±2,3\*  77,8±2,5 | 52,1±1,7\*\*  69,6±2,5≈ |
| ОЗ | 77,3±2,21  75,4±2,32 | 58,4±2,1\*  71,5±2.8 | 47,9±2,4\*\*  65,5±3,1≈ |
| ЖС | 79,9±2,62  75,3±2,76 | 59,1±2,2\*  72,5±2,3 | 48,4±1,9\*\*  68,6±2,67 |
| СА | 82,3±2,4  79,6±2,54 | 61,1±1,5\*  72,6±2,12 | 53,3±1,7\*\*  68,2±2,6 |
| РЭ | 78,1±3,2  76,9±2,8 | 57,9±2,6\*  69,8±2,5 | 48,7±1,7\*\*  62,7±3,2 |
| ПЗ | 80,3±3,5  79,9±2,16 | 58,3±1,9\*  72,3±2,2 | 44,7±1,6\*\*  68,9±2,4 |
| Индекс КЖ | 82,4±2,5  81,5±2,8 | 66,8±1,8\*  78,5±2,6 | 51,2±1,4\*\*  68,5±2,5≈ |

**Примечание:** \* р<0,05 по сравнению с группой здоровых; \*\*р<0,05 – по сравнению с АГ 1-й степени. В числителе показатели до лечения; в знаменателе – спустя два месяца после начала терапии

В числителе показатели до лечения; в знаменателе – спустя два месяца после начала терапии; ≈ р<0,05 – по сравнению с 1-й группой спустя 2 месяца после начала терапии

Символом ФА обозначена физическая активность, РФ - роль физичеcкиx пpоблем в огpаничении жизнедеятельноcти, Б – боль, ОЗ – общее здоровье, ЖС- жизнеспособность, СА – социальная активность, РЭ - роль эмоциональныx пpоблем в огpаничении жизнедеятельноcти, ПЗ – психическое здоровье.

У больных с АГ 2-й степени гипотензивный эффект монотерапии лерканидипином-СЗ в среднесуточной дозе 19,5±2,5 мг оказался недостаточным, о чем свидетельствовала динамика многих параметров СМАД и отсутствие существенной динамики суточных профилей АД (таблица №6). В этой группе лиц нормализация АД 2-й степени отмечалась только в 32,5% случаев.

На втором этапе исследования пациентам, не достигшим целевых значений АД через 4 недели от старта монотерапии, была предложена комбинированная терапия лерканидипином-СЗ в суточной дозе 20 мг и телмисартаном-СЗ в среднетерапевтической суточной дозе 80 мг в сутки.

Таблица №6

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатели | n=13 | % к числу больных с АГ 1 степени, не ответивших на монотерапию лерканидипином  (n=13) | n=27 | % к числу больных с АГ 2 степени, не ответивших на монотерапию лерканидипином  (n=27) |
| Dipper | 2 | 15,4 | 2 | 7,4\* |
| Non-dipper | 9 | 69,2 | 20 | 74,1\* |
| Over-dipper | 1 | 7,7 | 2 | 7,4 |
| Night-peaker | 1 | 7,7 | 3 | 11,1\* |

**Показатели СМАД у больных с АГ 1-й и 2-й степени**

Примечание: \*р <0,05 по отношению к пациентам с АГ 1 степени

На фоне проводимой комбинированной терапии у всех больных с АГ 1-й степени были достигнуты целевые уровни АД, о чем свидетельствовала динамика параметров СМАД через 8 недель от начала исследования (таблица №7).

Следует отметить, что на фоне комбинированной двухкомпонентной терапии у больных с АГ 2 степени целевые значения уровня АД были достигнуты в 92,6% случаев (у 25 из 27 больных). У этих 7,4% пациентов с АГ 2 степени исходно был выявлен патологический профиль «night-peaker», на нормализацию которого, к сожалению, не удалось существенно повлиять в течении 8-недельной комбинированной терапии, что требовало в последующем усиление гипотензивной терапии.

Положительный эффект от комбинированной антигипертензивной терапии нашел отражение в изменение психологического статуса пациентов и улучшении качества жизни, что отражено в таблице №8.

Таблица №7

**Динамика основных показателей СМАД у больных с АГ на фоне комбинированной терапии по данным СМАД**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Группы  Показатели | Лица с 1-й степенью АГ  (n=13) | | Лица с 2-й степенью АГ  (n=27) | |
| Исходно,  мм.рт.ст. | Через 12 недель, мм.рт.ст | Исходно, мм.рт.ст. | Через 12 недель,  мм.рт.ст. |
| САД, сутки | 145,6±7,4 | 135,5±3,6\* | 150,8±8,1 | 133,0±2,2\* |
| ДАД. сутки | 92,6±2,3 | 82,4±4,9\* | 97,3±5,7\* | 83,2±3,7\* |
| ПАД сутки | 56,7±1,3 | 45,8±2,3\* | 61,0±2,1 | 51,5±1,6\* |
| Среднее АД с | 110,7±2,9 | 97,2±2,6\* | 119,8±5,7 | 96,2±3,0\* |
| ЧСС сутки | 72,9±1,8 | 64,3±1,5\* | 79,6±2,5 | 65,4±1,2\* |
| ИВСАД сутки | 67,7±5,6 | 28,0±6,1\* | 96,3±4,7 | 33,3±4,2\* |
| ИВДАД сутки | 54,1±5,1 | 32,5±6,4\* | 63,2±5,0 | 31,4±4,9\* |
| ИПСАД сутки | 263,2±34,9 | 98,2±24,6\* | 344,4±36,2 | 93,2±26,7\* |
| ИПДАД сутки | 174,1±33,1 | 42,2±10,0\* | 190,3±38,7 | 54,6±22,4\* |
| Вар САД сутки | 15,3±1,6 | 13,7±0,7\* | 17,1±1,4 | 11,9±0,7\***∆** |
| Вар ДАД сутки | 13,3±0,8 | 12,6±0,9 | 15,3±1,4 | 10,7±0,7\***∆** |

Примечание. p – достоверность различий, **\*** - p<0,05; , **∆** - p<0,05 по сравнению со значениями 1-й группы сравнения.

В заключении хотелось бы отметить, что согласно последним рекомендациям ЕОК (2018г.) монотерапия может рассматриваться в качестве стартовой для лечения пациентов с АГ 1-й степени, имеющих низкий сердечно-сосудистый риск (САД <150 мм рт.ст.), у пожилых пациентов старше 80 лет, а также для лечения пациентов со старческой астенией, вне зависимости от хронологического возраста. Для большинства пациентов в качестве новой стратегии рекомендовано использование комбинации 2-х препаратов на старте терапии.

Достижение целевого АД у больных с АГ через 8 недель значительно улучшало значения ТОБ. Так, к концу наблюдения гармоничный тип отношения к болезни был достигнут у больных с АГ 1-й степени в 52,5%, при 2-й- в 47,5%, степень тревожности значительно уменьшилась и составила при АГ 1-й степени 27,5% и при 2-й –35%.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что СМАД может служить важным диагностическим методом в плане определения тактики ведения больного. Важно оценивать суточные профили пациентов с АГ для определения стратегии и прогнозирования успешности проводимой терапии. **Монотерапия лерканидипином-СЗ может с успехом применятся у пациентов с суточным профилем «dipper» как у пациентов с АГ 1-й степени, так и 2-й. В остальных случаях оптимальная фармакотерапия больных с АГ 1-й и 2-й степени ассоциирована с назначением двух гипотензивных препаратов разного патогенетического действия, таких как Лерканидипин-СЗ и Телмисартан-СЗ**

**Литература**

1. Oganov RG. Cardiovascular disease at the beginning of the XXI century: medical, social,demographic aspects and ways of prevention. Federal book. 2013; 13:257-64. Russian. http://federalbook.ru/files/FSZ/soderghanie /Tom№2013/IV/ Oganov.pdf (Оганов Р. Г.Сердечно-сосудистые заболевания в начале XXI века: медицинские, социальные, демографические аспекты и пути профилактики. Федеральный справочник. Здравоохранение России. 2013; 13: 257-64).
2. Yang Q, Cogswell ME, Flanders WD, Hong Y, Zhang Z, Loustalot F, et al. Trends in cardiovascular health metrics and associations with all-cause and CVD mortality among US adults. JAMA. 2012; 307: 1273–83.
3. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, et al. WRITING GROUP MEMBERS. Heart disease and stroke statistics-2010 update: A report from the American Heart Association. Circulation. 2010; 121: р46–215
4. Европейские Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2018//[www.eshonline.org/esh-annual-meeting.](http://www.eshonline.org/esh-annual-meeting.)
5. Costanzo P, Perrone-Filardi P, Petretta M, Marciano C, Vassallo E, Gargiulo P, et al. Calcium channel blockers and cardiovascular outcomes: A meta-analysis of 175,634 patients. J Hypertens. 2009; 27: 1136–51.
6. Grassi G, Robles NR, Seravalle G, Fici F. Lercanidipine in the Management of Hypertension: An Update. J Pharmacol Pharmacother. 2017 Oct-Dec;8(4):155-165. doi: 10.4103/jpp.JPP\_34\_17.
7. 23. Burnier M, Gasser UE. Efficacy and tolerability of lercanidipine in patients with hypertension: Results of a phase IV study in general practice. Expert Opin Pharmacother. 2007; 8: 2215–23.
8. 24. Barrios V, Escobar C, de la Figuera M, Honorato J, Llisterri JL, Segura J, et al. High doses of lercanidipine are better tolerated than other dihydropyridines in hypertensive patients with metabolic syndrome: Results from the TOLERANCE study. Int J Clin Pract. 2008; 62: 723–8.
9. Wu L, Deng SB, She Q. Calcium channel blocker compared with angiotensin receptor blocker for patients with hypertension: A meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Hypertens (Greenwich) 2014; 16: 838–45.
10. Eleftheriadou I, Tsioufis C, Tsiachris D, Tentolouris N, Stefanadis C. Choice of antihypertensive treatment in subjects with pre-diabetes. Is there a dream after the Navigator. Curr Vasc Pharmacol. 2011; 9: 715–22.
11. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, Dobson JE, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Effects of β blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. Lancet Neurol. 2010; 9: 469–80.
12. Jong GP, Chen HY, Li SY, Liou YS. Long-term effect of antihypertensive drugs on the risk of new-onset atrial fibrillation: A longitudinal cohort study. Hypertens Res. 2014; 37: 950–3.
13. Wu Y, Xu M, Wang H, Xu X, Zhao S, Zhang M, et al. Lercanidipine hydrochloride versus felodipine sustained-release for mild-to-moderate hypertension: A multi-center, randomized clinical trial. Curr Med Res Opin. 2015; 31: 171–6.
14. Romito R, Pansini MI, Perticone F, Antonelli G, Pitzalis M, Rizzon P, et al. Comparative effect of lercanidipine, felodipine, and nifedipine GITS on blood pressure and heart rate in patients with mild to moderate arterial hypertension: The lercanidipine in adults (LEAD) study. J Clin Hypertens (Greenwich) 2003; 5: 249–53
15. Аlvarez C., Gómez E., Simón M. and all. Differences in Lercanidipine systemic exposure when administered according to labeling: in fasting state and 15 minutes before food intake. Eur. J. Clin. Pharmacol. 2012; 68: 1043–1047
16. Makarounas-Kirchmann K, Glover-Koudounas S, Ferrari P. Results of a meta-analysis comparing the tolerability of lercanidipine with the 1st and 2nd generation dihydropyridine calcium channel blockers. Clin Ther. 2009; 31: 1652–63.
17. Ghamami N, Chiang SH, Dormuth C, Wright JM. Time course for blood pressure lowering of dihydropyridine calcium channel blockers. Cochrane Database Syst Rev. 2014;31:CD010052.
18. Lund-Johansen P, Stranden E, Helberg S, Wessel-Aas T, Risberg K, Rønnevik PK, et al. Quantification of leg oedema in postmenopausal hypertensive patients treated with lercanidipine or amlodipine. J Hypertens. 2003; 21: 1003–10.
19. Cao TS, Huynh VM, Tran VH. Effects of lercanidipine versus amlodipine in hypertensive patients with cerebral ischemic stroke. Curr Med Res Opin. 2015; 31: 163–70.
20. Barrios V., Escobar C., de la Figuera.M. and all. High doses Lercanidipine and better tolerated then other dihydropyridines in hypertensive patients with metabolic syndrome: results from the TOLERANCE study. Int. J. Clin. Pract. 2008; 62: 723–728
21. Agrawal R., Marx A., Haller Y. Efficiency and safety of lercanipine versus hydrochlorothiazide as add on to enalapril in diabetic population with uncontrolled hypertension. J Hypertens. 2006; 24 (1): 185–192.
22. Morisco C, Trimarco B. Efficacy and tolerability of comparison to and in combination with atenol in patients with mild to moderate hypertension in a double-bind controlled study. J Cardiovasc Pharmacol. 1997;29(Suppl 2): S26–30.
23. Notarbartolo A, Rengo F, Scafidi V, Acanfora D. Long-term effects of lercanidipine on the lipoprotein and apolipoprotein profile of patients with mild-to-moderate essential hypertension. Curr Ther Res Clin Exp. 1999; 60: 228–36.
24. Sangiorgi GB, Putignano E, Calcara L, Barbagallo M. Efficacy and tolerability of lercanidipine vs. captopril in patients with mild to moderate hypertension in a double controlled study. J Cardiovasc Pharmacol. 1997; 29 (Suppl 2): S36–9.
25. James IG, Jones A, Davies P. A randomised, double-blind, double-dummy comparison of the efficacy and tolerability of lercanidipine tablets and losartan tablets in patients with mild to moderate essential hypertension. J Hum Hypertens. 2002; 16: 605–10.
26. Aranda P, Aranda FJ, Bianchi JL, Cerezo S, Gonzales L, Michan A, et al. Therapeutic efficacy and tolerability of lercanidipine versus candesartan, alone or in combination, in mild-moderate essential hypertensives. J Hypertens. 2000;18(Suppl 2): S152.
27. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. Разработаны экспертами Российского медицинского общества по артериальной гипертонии. Утверждены на заседании пленума Российского Медицинского Общества по артериальной гипертонии 28 ноября 2013 года и профильной комиссии по кардиологии 29 ноября 2013 года. Кардиологический вестник. - 2015.- №1 – С.3-86.
28. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2018;71: e127-e248.
29. Staessen JA, Li Y, Hara A, Asayama K, Dolan E, O’Brien E. Blood Pressure Measurement Anno 2016. Am J Hypertens. 2017; 30: 453-463.
30. Dolan E, O’Brien E. How should ambulatory blood pressure mea-surement be used in general practice? J Clin Hypertens (Greenwich). 2017; 19: 218-220.
31. Giannattasio C, Cairo M, Cesana F, Alloni M, Sormani P, Colombo G, et al. Blood pressure control in Italian essential hypertensives treated by general practitioners. Am J Hypertens. 2012; 25: 1182–7.
32. Banegas JR, de la Cruz JJ, Graciani A, et al. Impact of ambulatory blood pressure monitoring on reclassification of hypertension prevalence and control in older people in Spain. J Clin Hyperten (Greenwich). 2015; 17: 453-461.
33. O'Brien E, White WB, Parati G Dolan E. Ambulatory blood pressure monitoring in the 21st century. J Clin Hypertens (Greenwich). 2018 Jul;20(7):1108-1111. doi: 10.1111/jch.13275.
34. Stergiou G, Palatini P, Asmar R, et al. Blood pressure monitoring: theory and practice. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability Teaching Course Proceedings. Blood Press Monit. 2018; 23: 1-8.
35. Иванов Н.Я., Личко А.Е. Патохарактерологический диагностический опросник для подростков. Иванов Н.Я., Личко А.Е. Патохарактерологический диагностический. Методическое пособие Серия Выпуск 10. М. Фолиум, 1995, 64 с., 2-е изд.
36. Skevington S.M., M. Lotfy & K.A. O’Connell. The World Health Organization’s WHOQOL-BREF quality of life assessment: Psychometric properties and results of the international field trial A Report from the WHOQOL Group. Quality of Life Research 13: 299–310, 2004.
37. Ware J.E Jr, Sherbourne C.D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med Care. 1992 Jun;30(6):473-83.
38. Putnam K, Shoemaker R, Yiannikouris F, Cassis LA. The renin-angiotensin system: a target of and contributor to dyslipidemias, altered glucose homeostasis, and hypertension of the metabolic syndrome. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2012 Mar 15;302(6):H1219-30. doi: 10.1152/ajpheart.00796.2011. Epub 2012 Jan 6. Review.
39. Zhao S, Fu S, Ren J, Luo L. Poor sleep is responsible for the impaired nocturnal blood pressure dipping in elderly hypertensive: A cross-sectional study of elderly. Clin Exp Hypertens. 2018;40(6):582-588. doi: 10.1080/10641963.2017.1411495. Epub 2018 Feb 8