

Эффективность комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией и дополнительными факторами риска: ожирением и синдромом обструктивного апноэ сна

Е.М. Елфимова, А.Ю. Литвин, И.Е. Чазова

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель – изучить эффективность фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина с последующим присоединением индапамида ретард у пациентов мужского пола с артериальной гипертензией (АГ), ожирением и синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) тяжелой степени.

Материалы и методы. В исследование включены 43 пациента мужского пола, которым проводился подбор антигипертензивной терапии до достижения целевых значений артериального давления (АД) фиксированной комбинацией антагониста кальция амлодипина (10 мг), ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла (5–10 мг) и индапамида ретард. Исходно и через 4–6 нед осуществлялся контроль эффективности антигипертензивной терапии по данным клинических измерений и суточного мониторинга АД (СМАД). Также проводилась оценка каротидно-феморальной скорости распространения пульсовой волны (кфСПВ), аортальной СПВ (аоСПВ), плечелодыжечной СПВ (плСПВ).

Результаты и обсуждение. Целевых значений АД (по данным клинического измерения АД, СМАД) на фоне терапии амлодипином 10 мг и периндоприлом 10 мг достигли 65% пациентов, и еще 30% достигли целевого уровня АД при добавлении индапамида-ретард 1,5 мг, т. е. 95% из всех включенных в исследование больных. При достижении целевых значений АД выявлено достоверное снижение кфСПВ, аоСПВ и плСПВ.

Заключение. Фиксированная комбинация периндоприла аргинина и амлодипина, с добавлением индапамида ретард у пациентов мужского пола с АГ 1-й степени при наличии ожирения и СОАС тяжелой степени позволяет эффективно контролировать уровень АД и улучшить эластические свойства крупных артерий, что оказывает благоприятное органопротективное действие у данной категории больных.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированная антигипертензивная терапия, артериальное давление, синдром обструктивного апноэ сна, жесткость сосудистой стенки.

The effectiveness of combination antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension and additional risk factors: obesity and obstructive sleep apnea syndrome

E.M. Elfimova, A.Yu. Litvin, I.E. Chazova

A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Aim. To study the effectiveness of a fixed combination of perindopril and amlodipine, with the subsequent addition of indapamide-retard in male patients with arterial hypertension (AH), obesity and severe sleep apnea (OSAS).

Materials and methods. The study included 43 male patients in whom antihypertensive therapy titration was performed to achieve target blood pressure values with a fixed combination of calcium antagonist amlodipine (10 mg) and an angiotensin-converting inhibitor perindopril (5–10 mg) and indapamide-retard. At baseline and after 4–6 weeks, the effectiveness of antihypertensive therapy was monitored according to clinical measurements and ambulatory blood pressure monitoring (ABPM). An assessment of the carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV), aortic PWV (aoPWV), and ankle-brachial PWV (abPWV) was performed.

Results and discussion. Target blood pressure values (according to clinical blood pressure, 24-hour blood pressure monitoring) during therapy with amlodipine 10 mg and perindopril 10 mg reached 65% of patients and another 30% reached target blood pressure when adding indapamide-retard 1.5 mg, that is – 95% of all patients included in the study. Upon reaching the target blood pressure values, a significant decrease in cfPWV, aoPWV and abPWV was observed.

Conclusion. The fixed combination of perindopril arginine and amlodipine, with the addition of indapamide retard in male patients with hypertension 1st degree in the presence of obesity and severe OSAS allows to reach effective control of blood pressure and improve the elastic properties of large arteries, which can lead to a favorable organoprotective effect in this category of patients.

Keywords: arterial hypertension, combined antihypertensive therapy, arterial pressure, sleep apnea, vascular wall stiffness.

АГ – артериальная гипертензия
АГТ – антигипертензивная терапия
АД – артериальное давление
АК – антагонист кальция
аоСПВ – аортальная скорость распространения пульсовой волны
АРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина II
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДИ – доверительный интервал
ИАГ – индекс апноэ/гипопноэ
иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИМТ – индекс массы тела
кфСПВ – каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны

ОШ – отношение шансов
ПАД – пульсовое артериальное давление
плСПВ – плече-лодыжечная скорость распространения пульсовой волны
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
САД – систолическое артериальное давление
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СМАД – суточное мониторирование артериального давления
СОАС – синдром обструктивного апноэ сна
СПВ – скорость распространения пульсовой волны
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССО – сердечно-сосудистые осложнения
ТГ – триглицериды

ФР – фактор риска
ХС – холестерин
ЧСС – частота сердечных сокращений

SaO₂ – сатурация
ESS – шкала сонливости Эпфорт

Артериальная гипертензия (АГ) остается одним из главных факторов, определяющих высокую смертность населения в современном обществе. Риск сердечно-сосудистой смерти увеличивается в два раза при каждом повышении систолического артериального давления (САД) на 20 мм рт. ст. и диастолического артериального давления (ДАД) на 10 мм рт. ст., начиная с его уровня в 135/85 мм рт. ст. Наличие АГ приводит к снижению ожидаемой продолжительности жизни для мужчин на 5,1 года и для женщин на 4,9 года в сравнении с лицами с нормальным уровнем АД [1]. В настоящее время, согласно данным эпидемиологических исследований, Россия относится к странам с высоким уровнем распространенности АГ [2, 3]. Результаты исследования ЭССЕ РФ-2012 (Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний в рЕгионах Российской Федерации) продемонстрировали крайне неблагоприятную эпидемиологическую ситуацию в отношении как АГ, так и факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Отмечается увеличение распространенности АГ, особенно за счет существенного роста числа мужчин с АГ – с 38,1 до 45,4%. Распространенность АГ увеличивается с возрастом, но уже в возрасте 25–34 лет у мужчин распространенность АГ составляет 22,6%, в возрасте 35–44 лет – 37,8% и в возрасте 45–54 лет – 58,3% [4].

В последние десятилетия отмечается рост в популяции ожирения – еще одного важного фактора, способствующего развитию сердечно-сосудистых, эндокринных и онкологических заболеваний [5, 6]. По предварительным оценкам, к 2030 г. 86,3% взрослого населения будут иметь избыточную массу тела, а 51,1% – ожирение [7]. Распространенность ожирения в России очень высока, особенно у людей, уже имеющих сердечно-сосудистую патологию: среди лиц без АГ распространенность ожирения составляет 18%, среди больных АГ мужчин – 43% [8].

Многие авторы подчеркивают важную роль взаимосвязи АГ и ожирения, что обусловлено как высокой распространенностью данных патологий в популяции, высокой их коморбидностью, так и сочетанным отрицательным влиянием на риск сердечно-сосудистых, эндокринных и почечных заболеваний [9]. При наличии ожирения АГ выявляется в 2 раза чаще по сравнению с лицами с нормальной массой тела, а относительный риск развития новых случаев АГ у страдающих ожирением по сравнению с лицами с нормальной массой тела, по данным Фрамингемского исследования сердца (Framingham Heart Study), составил 1,75 для мужчин и 1,46 для женщин [10].

Ожирение также является одной из главных причин развития синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) за счет сужения верхних дыхательных путей. СОАС главным образом характеризуется повторяющимися остановками дыхания в связи с коллапсом или обструкцией верхних дыхательных путей, что приводит к апноэ/гипопноэ, циклическому изменению насыщения крови кислородом и наруше-

ниям структуры сна в результате реакции микроактивации головного мозга. Частота возникновения апноэ/гипопноэ в час при проведении ночного исследования дыхания во время сна отражается индексом апноэ/гипопноэ (ИАГ), десатурации – индексом десатурации.

Наличие избыточной массы тела [индекс массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг/м²] увеличивает вероятность СОАС в 8–12 раз по сравнению с лицами с нормальной массой тела [11], а при наличии ожирения 3-й степени (ИМТ ≥ 40 кг/м²) тяжелая степень СОАС встречается у 60% пациентов [12]. Распространенность СОАС, по данным когортного Висконсинского исследования сна, составила 24% среди мужчин и 9% среди женщин в возрастной группе 30–60 лет, однако распространенность СОАС с клиническими проявлениями (избыточной дневной сонливостью) составила от 3–7% среди мужчин и от 2–5% среди женщин [13].

Одной из главных проблем, затрудняющих выяснение причинно-следственных взаимоотношений влияния СОАС на сердечно-сосудистую заболеваемость, является коморбидность, особенно частое сочетание СОАС с ожирением, нарушениями липидного, углеводного и пуринового обмена и, главное, с АГ. По данным литературы, основными патофизиологическими механизмами формирования сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при СОАС являются: интермиттирующая гипоксия, гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатической нервной системы, воспаление, оксидативный стресс и эндотелиальная дисфункция.

По данным многочисленных эпидемиологических исследований продемонстрирована не только высокая распространенность у большинства пациентов с АГ дополнительных ФР ССЗ, но и динамическое их прогрессирование. Например, при анализе результатов регистра Health Search Database продемонстрировано, что около 40% больных АГ имели три дополнительных ФР против 29% тремя годами ранее [14].

В настоящее время уже не вызывает сомнений, что АГ и ожирение, наряду с дислипидемией и гипергликемией, относятся к основным факторам повышенного риска ССО, а их сочетание приводит к многократному возрастанию этого риска.

Таким образом, у мужчин с АГ уже в относительно молодом возрасте наблюдается высокая распространенность ФР ССЗ (нарушения липидного обмена, ожирение, СОАС).

Однако, несмотря на успехи фармакологии, контроль АД в популяции остается достаточно низким. По данным исследования Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study, уровень контроля остается неудовлетворительным, в 17 странах, участвующих в исследовании, хороший контроль достигается менее чем в 15% случаев [15]. Отчасти это связано с преимущественным назначением монотерапии, отмечается низкая приверженность врачей к назначению фиксированных комбинаций, несмотря на акцент, сделанный экспертами Европейского общества по лечению артериальной гипертензии (European Society of Hypertension –

Сведения об авторах:

Литвин Александр Юрьевич – д.м.н., руководитель лаб. апноэ сна ИКК им. А.Л. Мясникова НМИЦ кардиологии

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д.м.н., проф., руководитель отд. гипертонии, директор ИКК им. А.Л. Мясникова НМИЦ кардиологии

Контактная информация:

Елфимова Евгения Михайловна – к.м.н., н.с. лаб. апноэ сна отд. гипертонии ИКК им. А.Л. Мясникова НМИЦ кардиологии; тел.: +7(495)414-65-43; e-mail: eelfimova@gmail.com

ESH) на необходимости назначения комбинированных препаратов уже на старте лечения, что позволяет не только ускорить достижение целевых значений АД, но и уменьшить количество визитов к врачу, улучшить приверженность терапии, а самое главное – снизить риск поражения органов-мишеней [16].

В России, по данным исследования ЭССЕ-РФ, также выявлены низкие показатели эффективности лечения в общей популяции: АД контролировали только треть женщин и 14,4% мужчин. В общей доле назначений ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) на первом месте, их получают >50% лиц с АГ, затем идут антагонисты кальция – 18,8%; диуретики и бета-блокаторы принимают около 30% пациентов [17]. По результатам исследования Пифагор IV, 71% опрошенных врачей назначают свободные комбинации антигипертензивных препаратов, тогда как фиксированные комбинации назначают только 49% врачей [18].

Приверженность пациентов лечению и эффективность терапии зависят от наличия ФР, отягощающих течение самой АГ. Например, присутствие нарушений углеводного обмена у больных АГ снижает вероятность достижения эффективного контроля АД в 1,44 раза, гиперхолестеринемии – в 1,45 раза, ожирения – в 1,66 раза, по данным логистических регрессионных моделей, СОАС независимо ассоциирован с рефрактерной АГ: отношение шансов (ОШ) 4,8; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,0–11,7 [19, 20].

Основной целью лечения АГ является снижение риска ССО и смерти от них за счет достижения и поддержания целевых уровней АД и путем применения методов, направленных на коррекцию всех имеющихся модифицируемых ФР. При назначении антигипертензивной терапии (АГТ) пациентам с АГ, ожирением и метаболическими нарушениями к ней предъявляются особые требования, так как она должна не только эффективно снижать АД на протяжении суток, но и не оказывать неблагоприятного влияния на углеводный, липидный, пуриновый обмен, а также обладать органопротективным действием, снижая тем самым риск развития ССО. Несомненным преимуществом для лечения АГ у такой категории больных пользуются препараты, влияющие на РААС (иАПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина II – АРА II). Однако следует учитывать, что на фоне гиперинсулинемии повышается реабсорбция натрия и воды в проксимальных отделах почечных канальцев, что приводит к гипervолемии и является еще одним из механизмов повышения и поддержания на высоком уровне АД у пациентов с ожирением и метаболическими нарушениями. Это и отражается в клинической практике, когда сложно осуществить достижение и удержание целевого уровня АД без использования диуретиков [21]. По результатам программы МИНОТАВР, у больных с метаболическим синдромом и АГ индапамид ретард в комбинации с немедикаментозным лечением ожирения проявил себя как препарат, способный не только эффективно снижать уровень АД, но и позитивно влиять на показатели углеводного, липидного и пуринового обмена [22].

Результаты исследования PIANIST (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients) показали, что комбинация амлодипина/индапамида/периндоприла позволяет достичь целевых значений АД у пациентов высокого и очень высокого риска с ранее плохо контролируемой АГ [23].

Цель настоящего исследования – оценка эффективности комбинации амлодипина, индапамида и периндоприла у пациентов мужского пола с АГ, имеющих дополнительные ФР: ожирение и СОАС тяжелой степени.

Материалы и методы

В исследование включены 43 пациента мужского пола, средний возраст составил 42,8 [40,0; 45,6] года. Пациенты имели АГ 1-й степени: САД 144,0 [142; 156] мм рт. ст., ДАД 90,9 [88,31; 93,5] мм рт. ст. (визит 1). На момент включения пациенты не принимали АГТ.

Все пациенты дополнительно имели ожирение и СОАС тяжелой степени, однако без выраженной дневной сонливости, и не использовали терапию постоянным положительным давлением в верхних дыхательных путях (СИПАП-терапию).

В нашем исследовании пациенты имели АГ 1–2-й степени, все имели ожирение, в том числе 86% пациентов имели дислипидемию, 32% – нарушение толерантности к глюкозе. Бессимптомное поражение органов-мишеней встречалось: у 19% пациентов по данным толщины комплекса интима–медиа, у 12% пациентов – по данным скорости каротидно-фemorальной пульсовой волны (кфСПВ), у 12% – по данным анализа на микроальбуминурию.

Таким образом, пациенты имели средний и высокий риск развития ССО.

Характеристика пациентов представлена в **табл. 1**.

Всем пациентам осуществлялся ступенчатый подбор АГТ до достижения целевых значений АД (<140/90 мм рт. ст. по данным клинических измерений и <130/85 мм рт. ст. по данным СМАД за сутки) в течение 4–6 нед (визит 2).

Клиническое измерение АД проводилось трехкратно, после 10-минутного отдыха, сидя, в утреннее время (с 08:00 до 12:00), до очередного приема антигипертензивного препарата, с использованием валидированного автоматического осциллометрического прибора для измерения АД на плече. Подбор манжеты осуществлялся с учетом окружности плеча пациента.

СМАД с дополнительной оценкой параметров центральной пульсовой волны выполнялось с использованием системы BPLab Vasotens (ООО «Петр Телегин», Нижний Новгород). Манжета подбиралась с учетом окружности плеча пациента. Перед началом СМАД проводились контрольные измерения. Интервал между измерениями составлял 15 мин

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Значение
Возраст, годы	42,8 [40,0; 45,6]
ИМТ, кг/м ²	35,8 [34,2; 37,4]
КлСАД, мм рт. ст.	144,0 [142,0; 156,0]
КлДАД, мм рт. ст.	90,9 [88,3; 93,5]
ЧСС, уд/мин	81,5 [78,1; 84,9]
ИАГ, событий в час	52,4 [46,1; 58,6]
Минимальная SaO ₂ , %	73,4 [69,9; 76,9]
ESS, баллы	8,8 [7,6; 10,1]
Креатинин, мкмоль/л	86,5 [82,4; 90,6]
Клиренс креатинина MDRD, мл/мин/1,73 м ²	90,8 [85,3; 96,2]
Мочевая кислота, мкмоль/л	384,7 [361,5; 407,8]
ХС, ммоль/л	5,9 [5,6; 6,2]
ТГ, ммоль/л	2,6 [2,1; 3,04]
Глюкоза, ммоль/л	5,5 [5,3; 5,8]

Примечание. КлСАД – клинически измеренное САД, клДАД – клинически измеренное ДАД, ЧСС – частота сердечных сокращений, SaO₂ – сатурация, ESS – шкала сонливости Эпфорт, MDRD – Modification of Diet in Renal Disease, ХС – холестерин, ТГ – триглицериды.

Таблица 2. Динамика АД

Показатель	Визит 1	Визит 2	<i>p</i>
КлСАД, мм рт. ст.	144,0 [142,0; 156,0]	130,9 [128,9; 133,0]	<0,001
КлДАД, мм рт. ст.	90,9 [88,3; 93,5]	79,2 [77,5; 80,9]	<0,001
ЧСС, уд/мин	81,5 [78,1; 84,9]	81,2 [78,0; 84,4]	0,852
Среднее АД (сутки), мм рт. ст.	108,2 [104,9; 111,5]	94,2 [92,4; 95,9]	<0,001
Среднее САД (сутки), мм рт. ст.	144,6 [141,6; 147,7]	127,2 [125,9; 128,6]	<0,001
Среднее ДАД (сутки), мм рт. ст.	87,8 [84,7; 91,0]	77,2 [75,6; 78,9]	<0,001
Среднее ПАД (сутки), мм рт. ст.	57,4 [54,3; 60,6]	50,8 [47,6; 54,0]	<0,001

Примечание. ПАД – пульсовое артериальное давление.

в период с 07:00 до 22:00 и 20 мин с 22:00 до 07:00. При анализе учитывался индивидуальный график сна-бодрствования пациента. В анализ включались результаты СМАД, где более 80% измерений оказались успешными.

Исследование жесткости аорты проводилось при оценке кфСПВ и отраженной волны в аорте (SphygmoCor At-Cor, Австралия); СПВ плече-лодыжечным методом объемной сфигмографии (плСПВ; Vasera VS 1000 Fukuda Den-shi, Япония), аортальной скорости пульсовой волны (аоСПВ; EnVisor, Philips).

Статистический анализ проводился с использованием программы SPSS, с учетом характера распределения данных. Данные с нормальным распределением представлены в виде среднего арифметического и 95% ДИ, среднего арифметического и стандартного отклонения, при ненормальном распределении – в виде медианы и 25-го и 75-го перцентилей. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

На первой ступени АГТ (периндоприл 10 мг + амлодипин 5 мг) целевых значений клАД достигли 35% пациентов ($n=15$).

Еще 13 пациентам потребовалось увеличение дозировки периндоприла 10 мг + амлодипина 10 мг, таким образом, доля пациентов, достигших целевых значений АД, составила 65%.

Дополнительно пациентам ($n=15$), не достигшим целевых значений АД, назначался индапамид ретард 1,5 мг, что позволило увеличить группу «достигших» целевого уровня клАД до 95%.

По данным разных методов измерения АД, число пациентов, достигших целевых значений АД, не различалось.

Только у двух пациентов не удалось достичь целевых значений АД на фоне трехкомпонентной АГТ через 6 нед приема препаратов; далее пациентам инициирована СИПАП-терапия.

На фоне АГТ отмечалось снижение АД как по данным клинических измерений, так и по данным СМАД (табл. 2).

При оценке исходных характеристик пациентов, которым потребовалось назначение трехкомпонентной АГТ, выявлена тенденция к более старшему возрасту, однако без достижения статистической достоверности: 43,0 [27,0; 46,0] и 48,0 [26,0; 54,0] года ($p=0,077$).

У пациентов, которым потребовалось назначение трехкомпонентной терапии, отмечался более высокий ИМТ: $35,1 \pm 5,7$ и $37,4 \pm 3,5$ 50 кг/м^2 ($p=0,041$). Различий в исходных значениях клинических измерений САД, ДАД и ЧСС не выявлено. Все пациенты имели СОАС тяжелой степени и по ИАГ достоверно не различались, однако пациенты, которым потребовалось назначение трехкомпонентной терапии, имели достоверно более низкие значения минимальной SaO_2 и базовой SaO_2 во время исследования сна, а также суммарный процент времени с $\text{SaO}_2 < 80$, что отражает более тяжелое течение СОАС (табл. 3).

При анализе данных СМАД и аппланационной тонометрии группы пациентов, которым потребовалось назначение трехкомпонентной терапии, выявлено достоверное снижение АД как на плечевой артерии (по данным СМАД), так и центрального (по данным аппланационной тонометрии; табл. 4).

Достижение целевых значений АД у данной категории больных сопровождалось достоверным улучшением состояния сосудистой стенки, что нашло отражение в снижении СПВ: кфСПВ, плСПВ, аоСПВ (табл. 5).

Лечение трехкомпонентной комбинированной схемой, включающей амлодипин, периндоприл и индапамид, хорошо переносилось больными. Случаев развития специфических нежелательных явлений (сухой кашель, периферические отеки) не зафиксировано. С точки зрения безопасности, статистически значимых изменений в биохимическом анализе крови также не зафиксировано (табл. 6).

По данным клинических исследований, дополнительное наличие ожирения и СОАС часто приводит к формированию сложно контролируемой АГ и чаще требует

Таблица 3. Клиническая характеристика пациентов в зависимости от АГТ

Показатель	иАПФ + АК	иАПФ + АК + индапамид	<i>p</i>
Возраст, годы	43 [27; 46,5]	48 [26; 54]	0,077
ИМТ, кг/м^2	$35,1 \pm 5,7$	$37,4 \pm 3,5$	0,041
САД, мм рт. ст.	$148 \pm 9,8$	$150 \pm 10,3$	0,499
ДАД, мм рт. ст.	$89,7 \pm 8,6$	$91,2 \pm 7,5$	0,851
ЧСС, уд/мин	$82,6 \pm 9,71$	$78,9 \pm 12,3$	0,323
ИАГ, событий в час	$50,3 \pm 19,6$	$57,2 \pm 19,7$	0,210
Минимальная SaO_2 , %	$75,4 \pm 11,4$	$68,7 \pm 8,37$	0,011
Базовая SaO_2 , %	$93,3 \pm 2,98$	$90,4 \pm 4,75$	0,014
Процент времени $\text{SaO}_2 < 80$, суммарно	$6,95 \pm 13$	$9,64 \pm 11,9$	0,025

Примечание. АК – антагонист кальция.

Таблица 4. Динамика АД по данным СМАД и аппланационной тонометрии

Показатель	Визит 1	Визит 2	<i>p</i>
Среднее САД (сутки), мм рт. ст.	146,2±8,3	128,3±3,5	0,0010
Среднее САД (день), мм рт. ст.	149,3±8,4	131,3±3,4	0,0010
Среднее САД (ночь), мм рт. ст.	136,5±12,3	119,1±5,8	0,0010
Среднее ДАД (сутки), мм рт. ст.	87,8±11,9	78,9±4,0	0,0146
Среднее ДАД (день), мм рт. ст.	90,3±12,0	81,6±4,5	0,0078
Среднее ДАД (ночь), мм рт. ст.	80,7±14,1	71,8±5,7	0,0645
Среднее АД (сутки), мм рт. ст.	109,2±12,3	96,9±4,3	0,0059
Центральное САД, мм рт. ст.	142,0±13,0	123,0 ± 5,4	0,0020
Центральное ДАД, мм рт. ст.	93,9±8,6	81,1±12,1	0,0400

Таблица 5. Динамика СПВ

Показатель	Визит 1	Визит 2	<i>p</i>
плСПВ, справа, м/с	13,4±1,6	11,8±1,5	0,0010
плСПВ, слева, м/с	13,2±1,4	11,9±1,6	0,0024
кфСПВ, м/с	8,7±0,9	8,1±1,0	0,0020
аоСПВ, м/с	6,5±1,3	5,0±0,9	0,0156

назначения большего количества препаратов. Ожирение, метаболические нарушения и СОАС приводят к развитию инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, которые дополнительно через эпизоды интермиттирующей гипоксии потенцирует активацию симпатoadренальной нервной системы и РААС. Усиление передачи возбуждающих импульсов от паравентрикулярных ядер гипоталамуса на симпатические ядра спинного мозга приводит к повышению реабсорбции натрия в канальцах почек и увеличению содержания натрия в стенке артериол при повышении их чувствительности к прессорным стимулам, что приводит к процессам ремоделирования стенок артериол и стойкому повышению АД [24, 25].

По данным крупных международных и российских исследований (UKPDS, LIFE, ALLHAT, INVEST, POCA, КЛИП-АККОРД), пациентам с АГ в 60–75% случаев требуется назначение двух и более препаратов для достижения целевых значений АД [16, 26].

В настоящее время нет достаточной доказательной базы об эффективности отдельных групп антигипертензивных препаратов у пациентов с АГ в сочетании с СОАС.

Назначение комбинированной терапии различным группам пациентов уже на старте лечения позволяет при использовании меньших доз лекарственных средств достигать целевых уровней АД, уменьшать побочные эффекты и увеличить приверженность терапии.

В исследовании PAINT показано, что назначение комбинации периндоприла, индапамида и амлодипина в форме с замедленным высвобождением у пациентов с АГ, не достигших контроля АД на фоне предшествующей АГТ, уже через 4 мес приводит к снижению среднего 24-часового

Таблица 6. Динамика биохимических показателей

Показатель	Визит 1	Визит 2	<i>p</i>
СКФ по MDRD	90,8±19,6	87,0±17,0	0,4131
Мочевая кислота, мкмоль/л	403,0±56,8	400,0±82,2	0,9492
Калий, ммоль/л	4,5±0,3	4,4±0,3	0,4746
Глюкоза, ммоль/л	6,0±0,8	5,7±0,4	0,2422
ХС, ммоль/л	5,8±1,0	5,8±1,1	0,7002

Примечание. СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

САД с 138,7 до 125,5 мм рт. ст. и среднего 24-часового ДАД – с 77,5 до 70,4 мм рт. ст. ($p < 0,0001$). При хорошей переносимости 80% пациентов достигали целевых значений АД по данным СМАД [27].

В исследовании PETRA, включающем 11 209 пациентов с АГ, назначение комбинации периндоприла, амлодипина и индапамида, показало высокую эффективность в достижении целевых значений АД как по данным офисных измерений, так и по данным СМАД в обычной клинической практике [28].

Кроме высокой эффективности в достижении целевого уровня АД, в под-исследовании ADVANCE CCB показано, что у пациентов, получавших все три компонента (периндоприл, амлодипин, индапамид), риск общей смерти снижался в 2 раза, по сравнению с использованием двойной терапии [29].

Заключение

Таким образом, назначение фиксированной комбинированной антигипертензивной терапии в виде иАПФ (периндоприла), АК (амлодипина) и индапамида ретард у пациентов с АГ и дополнительными ФР, такими как ожирение и СОАС, обеспечивает не только эффективный контроль за уровнем АД, но и протективный эффект на органы-мишени, что улучшает прогноз больных.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В. Итоги реализации Федеральной целевой программы по профилактике и лечению артериальной гипертензии в России в 2002–2012 гг. *Вестник РАМН*. 2013;68(2):4–11 [Chazova IE, Oshchepkova EV. Results of the federal (national) project for prevention and treatment essential hypertension patients in Russia from 2002–2012 years. *Vestnik RAMN*. 2013;68(2):4–11 (In Russ.)]. doi: 10.15690/vramn.v68i2.542
2. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В., Оганов Р.Г. Распространенность артериальной гипертензии в России. Информированность, лечение, контроль. *Профилактика заболеваний и укрепление здоровья*. 2001;2:3–7 [Shalnova SA, Deev AD, Vikhireva OV, Oganov RG. The prevalence of arterial hypertension in Russia. Awareness, treatment, control. *Profilaktika Zabolevaniy i Ukreplenie Zdorov'ya*. 2001;2:3–7 (In Russ.)].

3. Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е., Константинов В.В., Баланова Ю.А., Капустина А.В. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011;10(1):9-13 [Oganov RG, Timofeeva TN, Koltunova IE, Konstantinov VV, Balanova UA, Kapustina AV. Epidemiology of arterial hypertension in Russia. The results of the federal monitoring of 2003–2010. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2011;10(1):9-13 (In Russ.)].
4. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В., Шальнова С.А., Яровая Е.Б., Конради А.О. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в Российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2014;54(10):4-12 [Chazova IV, Zhernakova YuV, Oshchepkova EV, Shalnova SA, Yarovaya EB, Konradi AO, et al. Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in Russian Population of Patients With Arterial Hypertension. *Kardiologiya*. 2014;54(10):4-12 (In Russ.)].
5. Pi-Sunyer FX. The epidemiology of central fat distribution in relation to disease. *Nutr Rev*. 2004;62(7):120-6.
6. Berghöfer A, Pischon T, Reinhold T, Apovian CM, Sharma AM, Willich SN. Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review. *BMC Public Health*. 2008;8(1):200. doi: 10.1186/1471-2458-8-200
7. Wang Y, Beydoun MA, Liang L, Caballero B, Kumanyika SK. Will All Americans Become Overweight or Obese? Estimating the Progression and Cost of the US Obesity Epidemic. *Obesity*. 2008;16(10):2323-30. doi: 10.1038/oby.2008.351
8. Ефремова Ю.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. и др. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с высоким нормальным артериальным давлением в Российской Федерации (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Системные гипертензии*. 2017;14(1):6-11 [Efremova YuE, Oshchepkova EV, Zhernakova YuV, et al. Cardiovascular risk factors in people with high normal blood pressure in Russian population (based on data obtained in ESSE-RF epidemiological study). *Sistemnye Gipertenzii*. 2017;14(1):6-11 (In Russ.)].
9. Francischetti EA, Genelhu VA. Obesity – hypertension: an ongoing pandemic. *Int J Clin Pract*. 2007;61(2):269-80.
10. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med*. 2002 Sep 9;162(16):1867-72.
11. Deegan PC, McNicholas WT. Predictive value of clinical features for the obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J*. 1996;9:117-24.
12. Бузунов Р.В., Ерошина В.А. Зависимость тяжести синдрома obstructive sleep apnoea во время сна от увеличения массы тела после возникновения у пациентов симптома храпа. *Терапевтический архив*. 2004;3:59-62 [Buzunov RV, Eroshina VA. The dependence of the severity of obstructive sleep apnea during sleep from the increase in body weight after the onset of snoring symptoms in patients. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2004;3:59-62 (In Russ.)].
13. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:136-43.
14. Sturkenboom M, Dieleman JP, Picelli G, et al. Prevalence and treatment of hypertensive patients with multiple cardiovascular risk factors in Italy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2005;14(Suppl. 2):48-9.
15. Yusuf S, Islam S, Chow CK, et al. Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) Study Investigators. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. *Lancet*. 2011;378:1231-43.
16. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2013;31(7):1281-357.
17. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(4):4-14 [Boyctsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2014;13(4):4-14 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14
18. Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., Штейнберг Л.Л.; аналитическая группа исследования ПИФАГОР. Анализ врачебной практики проведения антигипертензивной терапии в России (по данным исследования ПИФАГОР III). *Фарматека*. 2009;12:98-103 [Leonova MV, Belousov DYu, Shteinberg LL. Analysis of physicians' practice of antihypertensive therapy conduction in Russia (according to the data of PIFAGOR III study). *Farmateka*. 2009;12:98-103 (In Russ.)].
19. Тимофеева Т.Н., Деев А.Д., Шальнова С.А. и др. Аналитическая справка об эпидемиологической ситуации по артериальной гипертензии в 2008 году и ее динамике с 2003 по 2008 год по трем проведенным мониторингам. М.: ФГУ ГНИЦ ПМ; 2009. 12 с. [Timofeeva TN, Deev AD, Shalnova SA, et al. *Analiticheskaya spravka ob epidemiologicheskoy situatsii po arterial'noy gipertonii v 2008 godu i ee dinamike s 2003 po 2008 god po trem provedennym monitoringam* [The analytic information about an epidemiological situation on AH in 2008 and its dynamics from 2003 to 2008 on three carried-out monitorings. Moscow: Federal State Research Center of Preventive Medicine; 2009. 12 p. (In Russ.)].
20. Gonçalves SC, Martinez D, Gus M, et al. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study. *Chest*. 2007;132(6):1858-62.
21. Мычка В.Б., Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Особенности антигипертензивной терапии при метаболическом синдроме и сахарном диабете. *Фарматека*. 2009;11:22-6 [Mychka VB, Zhernakova YuV, Chazova IE. Features of antihypertensive therapy in metabolic syndrome and diabetes mellitus. *Farmateka*. 2009;11:22-6 (In Russ.)].
22. Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Применение диуретиков у больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями. *Системные гипертензии*. 2013;3:49-54 [Zhernakova YuV, Chazova IE. Use of diuretics in hypertensive patients with metabolic disturbances. *Systemic Hypertension*. 2013;3:49-54 (In Russ.)].
23. Toth K; PIANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014 Apr;14(2):137-45.
24. Красильникова Е.И., Баранова Е.И., Благосклонная Я.В. и др. Терапия артериальной гипертензии у больных с метаболическим синдромом. *Справочник поликлинического врача*. 2011;9:23-7 [Krasil'nikova EI, Baranova EI, Blagosklonnaia YaV, et al. Therapy of arterial hypertension in patients with metabolic syndrome. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha = Handbook for Practitioners Doctors*. 2011;9:23-7 (In Russ.)].
25. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, Leung RS, Bradley TD. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens*. 2001;19:2271-7.
26. Кисляк О.А., Похильченко М.В., Шелудько Ю.В. и др. Рациональный подход к назначению комбинированной терапии при артериальной гипертензии: современные рекомендации и собственный опыт. *Кардиология*. 2014;6:81-5 [Kislyak OA, Pokhil'chenko MV, Shelud'ko YuV, et al. Rational approach to the appointment of combination therapy for hypertension: current recommendations and personal experience. *Kardiologiya*. 2014;6:81-5 (In Russ.)].
27. Páll D, Szántó I, Szabó Z. Triple combination therapy in hypertension: the antihypertensive efficacy of treatment with perindopril, amlodipine, and indapamide SR. *Clin Drug Investig*. 2014;34:701-8.
28. Ábrahám G, Dézsi CA. The Antihypertensive Efficacy of the Triple Fixed Combination of Perindopril, Indapamide, and Amlodipine: The Results of the PETRA Study. *Adv Ther*. 2017;34:1753.
29. Chalmers J, Arima H, Woodward M, et al. Effects of Combination of Perindopril, Indapamide, and Calcium Channel Blockers in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Hypertens*. 2014;63:259-64.

Поступила 09.07.18