

**Гутова Саида Руслановна**

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ У  
ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ  
В СОЧЕТАНИИ С ПРЕДИАБЕТОМ**

3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва - 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России)

**Научный руководитель**

доктор медицинских наук, профессор  
**Скибицкий Виталий Викентьевич**

**Официальные оппоненты:**

1. **Небиеридзе Давид Васильевич** - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел профилактики метаболических нарушений, руководитель отдела
2. **Чесникова Анна Ивановна** - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней №1, профессор кафедры

**Ведущая организация** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России)

Защита состоится « 07 » декабря 2021 года в 10<sup>00</sup> часов на заседании диссертационного совета 21.2.016.01, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО МГМСУ имени А.И. Евдокимова Минздрава России) по адресу: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО МГМСУ имени А.И. Евдокимова Минздрава России (127206, г. Москва, ул. Вучетича, д. 10а) и на сайте <http://dissov.msmsu.ru/>

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021г.

Ученый секретарь  
диссертационного  
совета

**Лобанова Елена Георгиевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** В России и в других странах артериальная гипертония (АГ) сохраняет лидирующую позицию среди заболеваний сердечно-сосудистой системы, что во многом определяет высокую частоту развития инсульта, инфаркта миокарда, хронической сердечной и почечной недостаточности [С.А.Бойцов и соавт., 2014; И.Е.Чазова и соавт., 2014; А.М.Ерина и соавт., 2019; Г.П.Арутюнов и соавт., 2020; G.Mancia et al., 2018]. При этом, несмотря на внедрение в клиническую практику современных антигипертензивных препаратов, достижение целевого уровня (ЦУ) артериального давления (АД) в Российской Федерации составляет 23-27,7% [С.А.Бойцов и соавт., 2014; Ю.В.Бадин и соавт., 2018; Д.А.Напалков и соавт., 2019].

Одной из возможных причин неудовлетворительного контроля АГ и высокой частоты развития сердечно-сосудистых осложнений является нередкое ее сочетание с различными коморбидными состояниями, в частности, с нарушениями углеводного обмена (НУО) - сахарным диабетом (СД) 2 типа, предиабетом [И.Е.Чазова и соавт., 2014; А.И.Чесникова и соавт., 2016; Д.В.Небиеридзе и соавт., 2018; F. Cossentino et al., 2020]. Распространенность сочетания АГ с СД 2 типа достигает среди населения 40,6% (в некоторых регионах России – 88,7%), с предиабетом - до 20-50% [М.Н.Мамедов и соавт., 2016; И.И.Дедов и соавт., 2017; Е.В.Шляхто и соавт., 2018; Р.Г.Оганов и соавт., 2019]. Доказано, что при СД 2 типа у больных АГ риск кардио-васкулярных осложнений увеличивается в 3-4 раза, а при предиабете в 2-3 раза [Г.П.Арутюнов и соавт., 2019; M.Qiu et al., 2015]. Установлено, что у пациентов с АГ и СД 2 типа выявляются более выраженные поражения органов-мишеней, чувствительными предикторами которых являются изменения показателей суточного профиля (СП) АД, артериальной жесткости, центрального аортального давления (ЦАД), структурно-функционального состояния миокарда (СФСМ) левого желудочка (ЛЖ), толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) общих сонных артерий (ОСА) по сравнению с пациентами с АГ без НУО. Это в значительной степени определяет высокий риск сердечно-сосудистых осложнений и создает трудности для обеспечения эффективного лечения у данной категории больных [Ю.А.Васюк и соавт., 2016; Л.А.Панченкова и соавт., 2016; М.Е.Стаценко и соавт., 2017, 2019; Г.П.Арутюнов и соавт., 2019; С.В.Недогода и соавт., 2021; M.Gorostidi et al., 2011]. В то же время не до конца изучено, влияет ли наличие предиабета у пациентов с АГ на степень изменения СПАД, ригидности сосудистой стенки, ЦАД, СФСМЛЖ, ТКИМ ОСА, индексы резистентности (IR) почечных артерий (ПА), и насколько эти нарушения сопоставимы с поражениями, характерными для больных АГ в сочетании с СД 2 типа. Кроме того, недостаточно исследована эффективность влияния различных комбинаций антигипертензивных препаратов на показатели СПАД, артериальной ригидности, ЦАД, СФСМЛЖ, ТКИМ ОСА и IR ПА и возможность снижения развития кардио-васкулярных событий у пациентов с АГ и предиабетом.

К 2040 году IDF прогнозирует увеличение числа лиц с СД 2 типа в мире до 642 млн., а с предиабетом, в частности, с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) - до 482 млн. человек [International Diabetes Federation, 2015]. Вместе с тем состояние предиабета в четверти случаях может трансформироваться как в СД 2 типа, так и вернуться к

нормальным значениям уровня глюкозы [E.Leiva et al., 2014]. Одной из групп препаратов, обладающих доказанным эффектом в отношении профилактики развития СД 2 типа, являются бигуаниды, а именно, метформин [И.Е.Чазова и соавт., 2020]. В исследовании DPP применение метформина ассоциировалось с уменьшением частоты манифестации СД в 31% случаях с сохранением длительного эффекта у 83% пациентов [W.C.Knowler et al., 2002]. По результатам продленного исследования DPP (DPPOS), через 10 лет наблюдения у больных сохранялся эффект снижения перехода в СД 2 типа на 56% [L.Perreault et al., 2012]. Кроме того, в ряде исследований у метформина выявлены не только антигипергликемические эффекты, но и дополнительные плеiotропные свойства, такие как антиатерогенный, кардиопротективный, антигипертензивный и другие [А.М.Мкртумян, 2018; С.Х.Zhang et al., 2011; В.Viollet et al., 2012; L.Zhou et al., 2017].

В связи с этим вполне оправданным является назначение больным АГ и предиабетом комбинированной фармакотерапии, включающей не только антигипертензивные препараты с положительными метаболическими эффектами, но и лекарственные средства с доказанным превентивным действием в отношении развития СД 2 типа, а именно, метформина.

Другим препаратом с установленным позитивным влиянием на углеводный обмен является агонист I<sub>1</sub>-имидазолиновых рецепторов (АИР) – моксонидин, оказывающий достаточно выраженное антигипертензивное действие и уменьшающий инсулинорезистентность (ИР) [Ж.Д.Кобалава, С.В.Недогода, А.И.Чесникова и соавт., 2018; I.Chazova et al., 2013].

Вместе с тем эффективность влияния моксонидина и метформина в составе комбинированной антигипертензивной терапии на показатели СПАД, артериальной ригидности, ЦАД, СФСМЛЖ, ТКМ ОСА и ИР ПА исследована недостаточно.

Возможно, восполнение недостающих знаний по данной проблеме позволит улучшить контроль АГ у пациентов с предиабетом и определить для них наиболее оптимальный вариант комбинированной фармакотерапии, обеспечивающий выраженные антигипертензивные, кардио-, вазо-, нефропротективные и антигипергликемические эффекты.

### **Степень разработанности темы**

Распространенность АГ и предиабета неуклонно растет с каждым годом. При этом в литературе имеются лишь единичные сведения о показателях СПАД, ригидности артериальной стенки и ЦАД у больных АГ с ранними НУО, в том числе в сравнении только с АГ или СД [Ю.В.Жернакова и соавт., 2012; М.Е.Стаценко и соавт., 2017]. Кроме того, СФСМЛЖ у пациентов с АГ и ранними НУО недостаточно исследовано.

Вместе с тем малоизученным остается вопрос: какая из комбинаций препаратов суммарно окажет наиболее выраженное антигипертензивное и органопротективное действие, а также позитивный гликемический эффект у лиц с АГ и предиабетом?

**Цель работы:** повышение эффективности комбинированной фармакотерапии артериальной гипертензии у пациентов с предиабетом.

**Задачи исследования:**

1. Провести сравнительный анализ показателей суточного мониторирования артериального давления, артериальной жесткости, центрального аортального давления, структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка, толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий и индексов резистентности почечных артерий у пациентов с артериальной гипертонией без нарушений углеводного обмена, в сочетании с предиабетом и сахарным диабетом 2 типа.

2. Исследовать влияние комбинированной фармакотерапии, включающей ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, тиазидоподобный диуретик и бигуанид на показатели суточного мониторирования артериального давления, артериальной жесткости, центрального аортального давления, структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка, толщину комплекса интима-медиа общих сонных артерий и индексы резистентности почечных артерий у пациентов с артериальной гипертонией в сочетании с предиабетом.

3. Оценить влияние комбинированной фармакотерапии, включающей ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, тиазидоподобный диуретик и агонист имидазолиновых рецепторов на показатели суточного мониторирования артериального давления, артериальной жесткости, центрального аортального давления, структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка, толщину комплекса интима-медиа общих сонных артерий и индексы резистентности почечных артерий у пациентов с артериальной гипертонией в сочетании с предиабетом.

4. Изучить влияние комбинированной фармакотерапии, включающей ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, агонист имидазолиновых рецепторов и бигуанид на показатели суточного мониторирования артериального давления, артериальной жесткости, центрального аортального давления, структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка, толщину комплекса интима-медиа общих сонных артерий и индексы резистентности почечных артерий у пациентов с артериальной гипертонией в сочетании с предиабетом.

5. Оценить влияние комбинированной фармакотерапии, включающей ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, тиазидоподобный диуретик и дигидропиридиновый антагонист кальция на показатели суточного профиля артериального давления, артериальной жесткости, центрального аортального давления, структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка, толщину комплекса интима-медиа общих сонных артерий и индексы резистентности почечных артерий у пациентов с артериальной гипертонией в сочетании с предиабетом.

6. Провести сравнительный анализ влияния различных вариантов комбинированной фармакотерапии на показатели суточного мониторирования артериального давления, ригидности сосудистой стенки, центрального аортального давления, структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка, толщину комплекса интима-медиа общих сонных артерий, индексы резистентности почечных артерий и гликемического профиля у больных артериальной гипертонией в сочетании с предиабетом.

7. Определить и предложить оптимальный вариант комбинированной фармакотерапии для пациентов с артериальной гипертонией в сочетании с предиабетом.

**Научная новизна исследования. Впервые:**

1. У больных артериальной гипертонией и предиабетом установлены патологические изменения показателей суточного мониторирования артериального давления, артериальной жесткости, центрального аортального давления, структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка, толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий и индексов резистентности почечных артерий более выраженные, чем у лиц с артериальной гипертонией без нарушений углеводного обмена и сопоставимые с таковыми у больных с сахарным диабетом 2 типа.

2. Определены особенности и эффективность влияния различных вариантов комбинированной фармакотерапии на показатели суточного мониторирования артериального давления, ригидности сосудистой стенки, центрального аортального давления, структурно – функционального состояния миокарда левого желудочка, толщину комплекса интима-медиа общих сонных артерий и индексы резистентности почечных артерий у больных артериальной гипертонией в сочетании с предиабетом.

3. Выявлено более выраженное улучшение основных показателей суточного мониторирования артериального давления, ригидности сосудистой стенки и центрального аортального давления при применении комбинированной терапии, включавшей ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, агонист имидазолиновых рецепторов и бигуанид, чем при использовании сочетания ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, тиазидоподобного диуретика с агонистом имидазолиновых рецепторов или бигуанида, а также показан сопоставимый антигипертензивный и вазопротективный эффекты при сравнении с комбинацией ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, тиазидоподобного диуретика и антагониста кальция у пациентов с артериальной гипертонией и предиабетом.

4. Установлена сопоставимость характера и степени положительной динамики показателей суточного профиля артериального давления, ригидности сосудистой стенки и центрального аортального давления при использовании комбинаций, включавших ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, тиазидоподобный диуретик и агонист имидазолиновых рецепторов или бигуанид.

5. Выявлено статистически более значимое улучшение параметров структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка при применении комбинированной терапии, включавшей ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, тиазидоподобный диуретик и антагонист кальция по сравнению с использованием комбинаций ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, тиазидоподобного диуретика и бигуанида/агониста имидазолиновых рецепторов у пациентов с артериальной гипертонией и предиабетом. Выявлена сопоставимость выраженности антиремоделлирующего действия комбинаций ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, тиазидоподобного диуретика с агонистом имидазолиновых рецепторов или бигуанидом и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента с агонистом имидазолиновых рецепторов и бигуанидом.

6. Установлено более выраженное улучшение гликемических показателей при использовании комбинированной терапии, включавшей ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, агонист имидазолиновых рецепторов и бигуанид по сравнению с комбинацией ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, тиазидоподобного диуретика и антагониста кальция у пациентов с артериальной гипертонией и предиабетом. Показаны преимущества сочетанного использования ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, агониста имидазолиновых рецепторов и бигуанида перед комбинациями, включавшими ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, тиазидоподобный диуретик и бигуанид или агонист имидазолиновых рецепторов в отношении улучшения гликемических показателей у пациентов с артериальной гипертонией и предиабетом.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Выявленные прогностически неблагоприятные изменения показателей суточного мониторирования артериального давления (СМАД), артериальной жесткости, ЦАД, СФСМЛЖ, ТКИМ ОСА и IR ПА у больных АГ и ранними НУО углубляют представления о предикторах развития кардиоваскулярных событий у пациентов с коморбидной патологией, а также являются основанием для активного выявления, своевременного обследования этой категории лиц и раннего назначения соответствующей комбинированной фармакотерапии. Применение комбинации периндоприла, моксонидина и метформина продемонстрировало сопоставимые антигипертензивный, вазопротективный, высокий кардио- и нефропротективный, и более значимый положительный метаболический эффекты по сравнению с использованием сочетания периндоприла, индапамида и амлодипина, что позволяет рассматривать данную комбинацию более предпочтительной у пациентов с предиабетом. Таким образом, индивидуализированный подход при выборе комбинированной фармакотерапии у пациентов с АГ и ранними НУО дает возможность оптимизировать терапию, что в перспективе может способствовать снижению риска кардио- и цереброваскулярных осложнений.

### **Методология и методы исследования**

Анализ проводился на основе комплексного обследования (изучение анамнеза, стандартные лабораторные методы исследования крови и мочи, в том числе гликированный гемоглобин (HbA1c) и инсулин крови, пероральный глюкозо-толерантный тест (ПГТТ), анализ на микроальбумин мочи, электрокардиограмма, эхокардиография с использованием тканевого доплера, СМАД с определением показателей артериальной жесткости и ЦАД, триплексное сканирование брахиоцефальных и почечных артерий).

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. У пациентов с АГ и предиабетом выявляются статистически более значимые патологические изменения показателей СМАД, артериальной ригидности, ЦАД, СФСМЛЖ, ТКИМ ОСА и IR ПА, чем у больных АГ без НУО, при том, что большинство из них были сопоставимы с таковыми у лиц с АГ и СД 2 типа.

2. Применение у больных АГ и предиабетом комбинированной фармакотерапии, включавшей ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), АИР и бигуанид

способствует статистически более выраженному улучшению основных показателей СМАД, жесткости сосудистой стенки и ЦАД по сравнению с использованием комбинации иАПФ, тиазидоподобного диуретика (ТД) с бигуанидом или АИР и обеспечивает сопоставимые антигипертензивный и вазопротективный эффекты в сравнении с комбинацией иАПФ, ТД и антагониста кальция (АК).

3. Использование иАПФ, АИР и бигуанида у пациентов с АГ и предиабетом сопровождается значимым кардиопротективным эффектом, сопоставимым с таковым при применении иАПФ, ТД и бигуанида/АИР.

4. У пациентов с АГ и предиабетом использование иАПФ с АИР и бигуанидом обеспечивает более выраженное положительное влияние на углеводный обмен по сравнению с применением других изученных вариантов комбинированной фармакотерапии.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Степень достоверности определяется на основании весьма объемной выборки респондентов (220 больных АГ, в том числе 160 с предиабетом, 30 – с СД 2 типа и 30 без НУО), соответствия сделанных выводов поставленным цели и задачам, использования общепризнанных критериев статистического анализа.

Апробация диссертационной работы проведена на совместном заседании кафедры госпитальной терапии, кафедры факультетской терапии, кафедры поликлинической терапии с курсом ОВП (семейная медицина) ФПК и ППС и кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, состоявшемся 06.05.2020 года, протокол №9.

Основные положения работы доложены и обсуждены на Российском национальном конгрессе кардиологов (г. Москва, 2018; г. Екатеринбург, 2019); Региональном конгрессе Российского кардиологического общества (г. Краснодар, 2020). Основные положения работы представлены на XII Всероссийском конгрессе «Артериальная гипертония 2016: итоги и перспективы» (г. Москва, 2016), XV съезде кардиологов Юга России (г. Ростов-на-Дону, 2016), Российском национальном конгрессе кардиологов (г. Екатеринбург, 2016), IV Евразийском конгрессе кардиологов (Армения, г. Ереван, 2016), XIII Всероссийском конгрессе «Артериальная гипертония» (г. Уфа, 2017), Российском национальном конгрессе кардиологов (г. Санкт-Петербург, 2017), V съезде терапевтов Южного федерального округа (г. Ростов-на-Дону, 2017), VII Международном форуме кардиологов и терапевтов (г. Москва, 2018), Российском национальном конгрессе кардиологов (г. Москва, 2018), VIII Международном форуме кардиологов и терапевтов (г. Москва, 2019), XV Всероссийском конгрессе «Артериальная гипертония 2019: профилактика и лечение» (г. Москва, 2019), Российском национальном конгрессе кардиологов (г. Екатеринбург, 2019), XVI Всероссийском конгрессе «Артериальная гипертония 2020» (г. Ярославль, 2020), IX Международном форуме кардиологов и терапевтов (г. Москва, 2020).

### **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

#### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В исследование были включены 224 больных АГ, у которых предшествующая антигипертензивная терапия оказалась малоэффективной. Исследование проводилось на



базе ГБУЗ РА «Майкопская городская клиническая больница». Всеми больными был подписан протокол о добровольном участии в исследовании, апробированный комитетом по этике МБУЗ городская больница №2 (КМЛДО) г. Краснодар (с 2014 г. переименована в ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» МЗКК).

Критериями включения в исследование являлись: АГ 1-2 степени; НУО - предиабет (нарушенная гликемия натощак (НГН) и НТГ); подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критериями невключения стали: инфаркт миокарда и/или реваскуляризация коронарных артерий в анамнезе, острый коронарный синдром, стенокардия напряжения; хроническая сердечная недостаточность II-IV функционального класса (по NYHA); СД 1 типа; острое нарушение мозгового кровообращения; сложные нарушения ритма и проводимости; выраженные нарушения функции печени и почек; кардиомиопатии, миокардиты; симптоматическая АГ; непереносимость иАПФ, ТД, АК, АИР и бигуанидов.

Дифференциальная диагностика первичной и вторичной АГ осуществлялась в соответствии с современными рекомендациями.

Исследование было проспективным, сравнительным, открытым, рандомизированным в параллельных группах.

На первом этапе исследования отобрано 224 пациента с АГ (мужчин 97, женщин 127), медиана возраста которых составила 59 лет (49-64 года). Четыре пациента не прошли все этапы исследования: по причине отказа (2 человека) и аллергическая реакция на периндоприл (2 больных). У 160 человек был выявлен предиабет, у 30 - СД 2 типа и 30 пациентов не имели НУО. Ранние НУО – предиабет, верифицировали с помощью ПГТТ [И.И.Дедов и соавт., 2013, 2019]. Диагностика предиабета и СД 2 типа у пациентов с выявленными НУО осуществлялась совместно с эндокринологом.

Вторым этапом исследования стало распределение 160 пациентов с АГ и предиабетом на 4 группы, различавшихся по варианту получаемой комбинированной фармакотерапии.

В соответствии с современными рекомендациями на первом этапе для лечения АГ пациентам с метаболическими нарушениями назначают блокаторы РААС (иАПФ, блокаторы рецепторов к АТ II) в комбинации с другими антигипертензивными средствами [В.С.Задонченко и соавт., 2017; Д.В.Небиеридзе и соавт., 2018; С.В.Недогода и соавт., 2019; Д.В.Небиеридзе, 2019; G.Mancia et al., 2013; B.Williams et al., 2018]. Учитывая наличие предиабета, при отсутствии противопоказаний, лицам с АГ по согласованию с эндокринологом был назначен метформин [И.И.Дедов и соавт., 2015].

Пациенты были рандомизированы методом «конвертов»:

**группа 1** (n=40) – принимали иАПФ периндоприл (престариум А, Servier) в стартовой дозе 5 мг вечером, ТД индапамид (арифон ретард, Servier) в дозе 1,5 мг утром и бигуанид метформин (глюкофаж, Nycomed) в суточной дозе 1000 мг;

**группа 2** (n=40) – принимали иАПФ периндоприл (престариум А, Servier) в стартовой дозе 5 мг вечером в сочетании с ТД индапамидом (арифон ретард, Servier) в дозе 1,5 мг и АИР моксонидином (физиотенз, Abbott Laboratories) в стартовой дозе 0,2 мг утром;

**группа 3** (n=40) – принимали иАПФ периндоприл (престариум А, Servier) в стартовой дозе 5 мг в вечернее время, АИР моксонидин (физиотенз, Abbott Laboratories) в стартовой дозе 0,2 мг утром и бигуанид метформин (глюкофаж, Nycomed) в суточной дозе 1000 мг;

**группа 4** (n=40) – принимали иАПФ периндоприл (престариум А, Servier) в стартовой дозе 5 мг вечером, ТД индапамид (арифон ретард, Servier) в дозе 1,5 мг и дигидропиридиновый АК амлодипин (нормодипин, Gedeon Richter) в стартовой дозе 5 мг утром.

До начала лечения группы больных статистически значимо не различались по антропометрическим, клиническим данным и показателям СМАД, артериальной ригидности, ЦАД, СФСМЛЖ, ТКИМ ОСА и IR ПА.

Оценка достижения ЦУ АД проводилась по результатам офисного измерения АД через 4, 8, 12 и 24 недели терапии. Через 4 недели пациентам, не достигшим уровня АД менее 140/90 мм рт. ст., дозу периндоприла увеличивали до 10 мг в сутки: в 1-й группе 28 лицам, во 2-й – 25, в 3-й - 26, в 4-й - 21. Через 8 недель лицам, не достигшим ЦУ АД в группах, получавших АИР, доза моксонидина была увеличена до 0,4 мг в сутки в утреннее время: во 2-й – 17 пациентам, в 3-й – 19 больным. В остальных группах коррекция антигипертензивной терапии не проводилась. При отсутствии регистрации ЦУ АД через 3 месяца лечения, пациентам назначались максимальные дозы моксонидина и амлодипина. В частности, в 1-й группе дозы препаратов не менялись. Во 2-й и 3-й группах назначали моксонидин 0,4 мг утром и 0,2 мг вечером 10 и 12 больным соответственно. В 4-й группе 7 лицам доза амлодипина была увеличена до 10 мг в сутки в утренние часы. Если в течение последующих 4-6 недель после коррекции дозы антигипертензивных препаратов уровень офисного АД превышал 139/89 мм рт. ст., больным корректировали фармакотерапию, и они выбывали из исследования. У лиц, достигших ЦУ АД на фоне 6 месяцев комбинированной терапии, проводился сравнительный анализ антигипертензивной и кардио-вазопротективной эффективности лечения.

Всем больным исходно и через 24 недели после лечения (у пациентов с предиабетом) проводилось комплексное клиническое и инструментальное обследование, в том числе с определением основных показателей СМАД, артериальной ригидности, ЦАД, СФСМЛЖ, ТКИМ ОСА и IR ПА.

СМАД осуществлялось с помощью аппаратного комплекса BPLab Vasotens (ООО «Петр Телегин», Россия) в условиях свободного двигательного режима с интервалами измерений 25 минут в дневные часы и 55 минут во время сна [E.O'Brien et al., 2013]. Оценивались среднесуточные, дневные и ночные показатели систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) и пульсового АД (ПАД), индекс времени (ИВ) АД, вариабельность (Var) АД, величина утреннего подъема (ВУП) АД, скорость утреннего подъема (СУП) АД и суточный индекс. Кроме того, оценивались среднесуточные значения показателей, характеризующих жесткость сосудистой стенки: скорость распространения пульсовой волны в аорте ( $PWV_{ao}$ ); время распространения отраженной волны (RWTT); индекс ригидности артерий (ASI); параметры  $PWV_{ao}$ , RWTT, ASI, приведенные к САД 100 мм рт.ст. и ЧСС 60 уд/мин ( $PWV_{aoпр}$ , RWTTпр, ASIпр); индекс аугментации (AIx); AIx,

приведенный к ЧСС 75 уд/мин ( $AI_{x_{пр}}$ ); максимальная скорость нарастания АД ( $dP/dt$ ), а также определялись среднесуточные, дневные и ночные показатели основных параметров ЦАД: систолическое аортальное давление ( $САД_{ао}$ ); диастолическое аортальное давление ( $ДАД_{ао}$ ); среднее давление в аорте ( $АД_{ао\text{ср}}$ ); пульсовое АД в аорте ( $ПАД_{ао}$ ); индекс аугментации в аорте ( $AI_{x_{ао}}$ );  $AI_{x_{ао}}$ , приведенное к ЧСС 75 уд/мин ( $AI_{x_{ао\text{пр}}}$ ); амплификация пульсового давления (PPA); длительность периода изгнания (ED); индекс субэндокардиального кровотока (SEVR).

Эхокардиографическое исследование проводили на ультразвуковом аппарате «SIEMENS ACUSON X 300» (Корея) [Т.Н. Marwick et al., 2015]. Анализировались параметры: фракция выброса (ФВ) ЛЖ, конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ, толщина (Т) межжелудочковой перегородки (МЖП), толщина задней стенки (ТЗС) ЛЖ, конечно-систолический размер (КСР) ЛЖ, масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и индекс ММЛЖ (ИММЛЖ). Учитывая ИММЛЖ и относительную толщину стенок ЛЖ в зависимости от пола выделяли концентрическую гипертрофию (КГ), эксцентрическую гипертрофию и концентрическое ремоделирование ЛЖ [G. Mancía et al., 2013]. Для оценки диастолической функции ЛЖ определяли максимальную скорость потока раннего (Е) и позднего (А) наполнения по трансмитральному кровотоку, соотношение Е/А, время замедления раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT), время изоволюметрического расслабления (IVRT) ЛЖ, глобальный индекс производительности миокарда ЛЖ (Tei-индекс). Кроме того, определяли пиковые скорости систолического ( $s'$ ) и диастолического движения фиброзного кольца ( $e'$  и  $a'$ ), величину Е/ $e'$  и региональный индекс производительности миокарда ЛЖ (Teim-индекс) в области МЖП и боковой стенки. Выделяли следующие типы диастолической дисфункции ЛЖ: замедления расслабления, псевдонормальный и рестриктивный.

Триплексное сканирование брахиоцефальных и почечных артерий проводили на ультразвуковом аппарате «SIEMENS ACUSON X 300» (Корея). Определяли ТКИМ ОСА и IR в устье ПА, сегментарных и междолевых ветвях с обеих сторон [В.Г. Лелюк и соавт., 2003].

Тошачковую глюкозу крови и через 2 часа после ПГТТ, а также гликированный гемоглобин определяли анализатором SUPER GL Easy Plus (Dr. Muller, Германия). Концентрацию инсулина крови натощак исследовали с помощью лабораторного набора Insulin ELISA EIA-2935 (DRG Instruments GmbH, Германия) с расчетом индексов инсулинорезистентности HOMA-IR и Caro [Г.Е. Ройтберг, 2007].

Результаты исследования обрабатывались с использованием программного обеспечения Statistica 12.0 (StatSoft Inc, США). Количественные признаки представлены медианами и интерквартильными интервалами. Межгрупповое сравнение по количественным показателям осуществлялось с использованием непараметрических U-критерия Манна–Уитни (для независимых групп) и критерия Вилкоксона (для зависимых групп). Множественные сопоставления по качественным показателям проводились по критерию  $\chi^2$  в модификации Пирсона. Отличия считались статистически значимыми при значениях  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Сравнительный анализ показателей СПАД, жесткости сосудистой стенки, ЦАД, СФСМЛЖ, ТКМ ОСА и IR ПА у пациентов с АГ и НУО

Несмотря на большую длительность течения АГ у больных с СД 2 типа по сравнению с лицами с ранними НУО, выявленные изменения оказались сопоставимы. Вместе с тем сравнительный анализ показал, что при практически одинаковых возрасте больных и длительности течения АГ у пациентов с предиабетом выявлялись более выраженные патологические изменения, чем у лиц без НУО. Так, среднесуточные, дневные и ночные показатели САД и ПАД, а также ДАД преимущественно ночью, оказались выше у пациентов с НУО ( $p < 0,05$ ) (таблица 1). При предиабете отмечалась и более выраженная ( $p < 0,05$ ) «нагрузка давлением», в основном в ночные часы, свидетельствующая об увеличении риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, СУП САД повышалась в большей степени в группе больных АГ и предиабетом, чем у лиц с «изолированной» АГ.

Изменения Вар и ВУП АД в сравниваемых группах не различались. Возможно, это связано с тем, что у больных с НУО выявлялось стойкое повышение дневного и ночного САД и ДАД в ночное время без адекватного их снижения ночью, что и проявилось отсутствием статистически значимого увеличения Вар САД и ДАД, ВУП САД и ДАД. Показатель СУП ДАД также не различался в сравниваемых группах, однако, более, чем у 70% пациентов в каждой группе превышал референсные значения.

При оценке СПАД частота встречаемости патологических его вариантов у пациентов с АГ и предиабетом была сопоставима с таковой у больных АГ в сочетании с СД 2 типа. В то же время при анализе степени ночного снижения АД оказалось, что у пациентов с АГ в сочетании с НУО в 2,5 раза чаще, чем у больных с «изолированной» АГ регистрировался патологический профиль «non-dipper» ( $p < 0,05$ ). Не было зафиксировано статистической разницы в частоте регистрации патологического типа «night-peaker» между группами больных АГ с НУО. Однако у лиц с АГ и СД 2 типа данный вариант выявлялся чаще, чем у пациентов с «изолированной» АГ ( $p < 0,05$ ). Следует отметить, что у больных АГ с предиабетом или СД 2 типа нормальный суточный профиль фиксировался соответственно в 2 и 2,9 раз реже, чем в группе пациентов без НУО ( $p < 0,05$ ).

При сравнении параметров жесткости сосудистой стенки и ЦАД выявлено, что у больных АГ в сочетании с НУО основные показатели оказались сопоставимы, но статистически значимо выше таковых у пациентов с «изолированной» АГ (см. таблицу 1).

Установлено, что толщина стенок ЛЖ, ММЛЖ и ИММЛЖ у больных СД 2 типа и предиабетом оказались сопоставимыми, но были статистически значимо больше, чем у пациентов с «изолированной» АГ. У пациентов сравниваемых групп, ФВ была выше нормальных значений. Однако у больных АГ без НУО она оказалась больше, чем у пациентов с предиабетом и СД 2 типа ( $p < 0,05$ ). В нашем исследовании оценивались  $s'_{\text{МЖП}}$  и  $s'_{\text{бок}}$ , характеризующие сокращение эндо- и эпикардальных слоев миокарда, при сравнении оказавшиеся меньше у больных АГ с ранними НУО, чем у лиц с «изолированной» АГ ( $p < 0,05$ ). Изменения, выявленные у больных с предиабетом существенно не отличались от показателей пациентов с СД 2 типа.

**Основные показатели СМАД, жесткости сосудистой стенки и ЦАД у пациентов с АГ без НУО, с предиабетом и СД 2 типа**

Показатель	АГ (n=30)	АГ+предиабет (n=160)	АГ+СД 2 типа (n=30)
САД <sub>24</sub> , мм рт.ст.	129,5 (125-135)	144 (140-150)*	146 (142-155)†
САД <sub>д</sub> , мм рт.ст.	136 (132-141)	147 (141-155)*	150 (141-158)†
САД <sub>н</sub> , мм рт.ст.	118,5 (112-126)	137 (132-145)*	144 (135-148)†
ДАД <sub>н</sub> , мм рт.ст.	72,5 (67-79)	78,5 (74-84)*	83 (72-87)†
ПАД <sub>24</sub> , мм рт.ст.	50 (42-58)	55 (49-63)*	58 (51-72)†
ПАД <sub>д</sub> , мм рт.ст.	51 (48-60)	58 (52-66)*	59 (51-73)†
ПАД <sub>н</sub> , мм рт.ст.	47,5 (45-53)	54 (48-63)*	56 (48-71)†
ИБ САД <sub>д</sub> , %	46,5 (22-58)	72,5 (43-90)*	79 (61-91)†
ИБ САД <sub>н</sub> , %	28 (15-52)	86 (57-100)*	95 (82-100)†
ИБ ДАД <sub>н</sub> , %	42 (16-77)	84,5 (53-99)*	88 (39-100)†
СУП САД, мм рт.ст./ч	15 (8-29)	19 (14-28)*	16 (11-43)
RWTГ, мс	131 (126,5-134)	125 (120-129)*	121 (110-126,5)†
RWTГпр, мс	140,5 (136-145)	135 (132-135)*	130,5 (128,5-136)†
PWV <sub>ао</sub> , м/с	9,85 (9,25-10,55)	10,8 (10,2-11,1)*	10,8 (10,2-11,4)†
PWV <sub>аопр</sub> , м/с	8,9 (8,5-9,5)	9,8 (9,3-10,2)*	10,3 (9,9-11)†
ASI, мм рт.ст.	142 (126-166,5)	178,5 (159-206)*	187 (152-224)†
ASIпр, мм рт.ст.	115 (102,5-136,5)	143,5 (125-174)*	154,5 (135-209)†
AI <sub>х</sub> , %	-23,5 (-32,5-(-0,5))	-4 (-14-7)*	1 (-22-8)†
AI <sub>хпр</sub> , %	-24,5 (-34,5-(-3))	-6 (-15-5)*	0 (-16-6)†
САД <sub>ао24</sub> , мм рт.ст.	121 (117-125)	132 (123-138)*	134 (128,5-139)†
САД <sub>аод</sub> , мм рт.ст.	122,5 (120,5-127,5)	133 (126-141)*	136 (132-140)†
САД <sub>аон</sub> , мм рт.ст.	108,5 (103,5-117)	125 (118-132)*	132 (123-137)†
ДАД <sub>аон</sub> , мм рт.ст.	73 (66-79)	79 (71-84)*	83,5 (75-88)†
ПАД <sub>ао24</sub> , мм рт.ст.	36,5 (30,5-41)	42 (38-50)*	44 (38,5-54)†
ПАД <sub>аод</sub> , мм рт.ст.	35 (30-41)	42 (38-51)*	44 (37,5-53,5)†
ПАД <sub>аон</sub> , мм рт.ст.	41 (30-44,5)	44 (39-54)*	44,5 (41,5-59,5)†
AI <sub>х<sub>ао24</sub></sub> , %	22 (12,5-29)	29 (20-36)*	32,5 (18,5-38)†
AI <sub>х<sub>ао24пр</sub></sub> , %	21 (12,5-26,5)	27 (18-34)*	30,5 (19,5-37)†
AI <sub>х<sub>аод</sub></sub> , %	20,5 (10,5-29)	29 (20-35)*	30,5 (18,5-37,5)†
AI <sub>х<sub>аодпр</sub></sub> , %	18 (7-25,5)	24 (16-31)*	30,5 (18,5-36)†
AI <sub>х<sub>аон</sub></sub> , %	30 (21,5-36,5)	35 (27-41)*	38,5 (26-45)†
AI <sub>х<sub>аонпр</sub></sub> , %	28 (20-33,5)	31 (25-38)*	34,5 (24,5-41)†

Примечание: \* -  $p < 0,05$  при сравнении групп пациентов с АГ без НУО и с предиабетом; † -  $p < 0,05$  при сравнении групп пациентов с АГ без НУО и с СД 2 типа.

Показатели диастолической функции ЛЖ у пациентов с АГ и предиабетом были сопоставимы с таковыми у больных с СД 2 типа и характеризовались более выраженными патологическими изменениями, чем у лиц с АГ без НУО ( $p < 0,05$ ). Кроме того, у больных АГ в сочетании с предиабетом или СД 2 типа, диастолическая дисфункция ЛЖ с нарушением расслабления регистрировалась чаще, чем у больных с «изолированной» АГ и выявлялась в 100 % случаях ( $p < 0,05$ ). Индекс E/e', который также характеризует диастолическую функцию и коррелирует с уровнем давления заклинивания ЛЖ, оказался

сопоставимым у больных АГ с предиабетом и СД 2 типа, но был выше, чем у пациентов с АГ без НУО ( $p < 0,05$ ). Кроме того, у 31% больных АГ и предиабетом регистрировался коэффициент  $8 < E/e' < 15$ , что указывает на повышение давления заклинивания ЛЖ и жесткости миокарда.

При этом данные изменения сопровождались более частой регистрацией патологических типов ремоделирования ЛЖ при коморбидной патологии. Так, КГЛЖ у больных АГ с предиабетом и СД 2 типа выявлялась статистически значимо чаще, чем у пациентов без НУО и составила 87,5%, 93,9% и 26,7% соответственно. Следует заметить, что у больных с НУО нормальная геометрия ЛЖ не зарегистрирована.

У пациентов с АГ и предиабетом ТКИМ ОСА оказалась статистически значимо меньше, чем у больных АГ с СД 2 типа, но больше чем при АГ без НУО ( $p < 0,05$ ). Однако количество обследованных с ТКИМ  $> 0,9$  мм в группе больных АГ с предиабетом было сопоставимо с числом лиц в группе с СД 2 типа и составило 82,5%. При оценке почечного сосудистого сопротивления у пациентов с АГ и НУО показатели IR ПА оказались выше, чем у больных с «изолированной» АГ ( $p < 0,05$ ). Вместе с тем было выявлено, что у лиц с АГ и СД 2 типа только параметры IR в устьях ПА с обеих сторон оказались статистически значимо выше, чем у больных АГ с предиабетом. Значения IR в сегментарных и междолевых ветвях при сравнении не имели значимой разницы ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о более выраженных изменениях СПАД, показателей жесткости сосудистой стенки, ЦАД, СФСМЛЖ, ТКИМ ОСА и IR ПА у больных АГ в сочетании с предиабетом, чем у пациентов с «изолированной» АГ. Кроме того, величины большинства вышеуказанных параметров у пациентов с предиабетом оказались сопоставимы с таковыми у больных СД 2 типа.

### **Сравнительная антигипертензивная и вазопротективная эффективность влияния различных вариантов комбинированной фармакотерапии у пациентов с АГ и предиабетом**

Через 6 месяцев терапии ЦУ АД был достигнут у сопоставимого количества больных: в 1 и 3 группах - у 36 из 40 лиц, во 2 и 4 – у 37 из 40 пациентов ( $p < 0,05$ ). Однако, по данным СМАД (таблица 2), применение у пациентов с АГ и предиабетом периндоприла в сочетании с метформином и моксонидином (группа 3), приводило к статистически более значимому улучшению большинства параметров по сравнению с комбинацией периндоприла, индапамида с моксонидином (группа 2) или с метформином (группа 1), а также обеспечивало сопоставимый антигипертензивный эффект с трехкомпонентной терапией, включавшей периндоприл, индапамид и амлодипин (группа 4).

Следует отметить, что у пациентов с АГ и предиабетом, эффект от применения комбинации периндоприла, индапамида с моксонидином или метформином оказался сопоставимым ( $p < 0,05$ ) (см. таблицу 2).

Через 24 недели терапии статистически значимое увеличение количества больных с адекватным снижением АД в ночные часы наблюдалось в группах 1, 3 и 4.

Кроме того, отмечалось уменьшение частоты регистрации суточного ритма «non-dipper» в 3 и 4 группах ( $p < 0,05$ ). Следует отметить, что число обследуемых с профилем «non-dipper» снижалось в 3 и 4,7 раза в 3 и 4 группах, тогда как в 1 и 2 группах - в 2,2 и 1,4

**Сравнительная эффективность влияния различных вариантов комбинированной фармакотерапии на СПАД у пациентов с АГ и предиабетом**

Показатель	Группа 1 (n=36)		Группа 2 (n=37)		Группа 3 (n=36)		Группа 4 (n=37)	
	До лечения	$\Delta_1\%$	До лечения	$\Delta_2\%$	До лечения	$\Delta_3\%$	До лечения	$\Delta_4\%$
	Через 24 недели		Через 24 недели		Через 24 недели		Через 24 недели	
САД <sub>24</sub> , мм рт.ст.	143,5 (139,5-147,5)	-11,7 <sup>#&amp;</sup>	142 (139-148)	-12,9 <sup>δγ</sup>	145 (141-151)	-16,4 <sup>#β</sup>	146 (141-151)	-16,6 <sup>&amp;γ</sup>
	127 (123-131,5)*		124 (122-128)*		123 (119-125,5)*		123 (120-126)*	
САД <sub>7</sub> , мм рт.ст.	145 (142-154)	-7,3 <sup>#&amp;</sup>	145 (141-155)	-7,6 <sup>δγ</sup>	146,5 (143-153)	-11,7 <sup>#β</sup>	152 (143-156)	-12,2 <sup>&amp;γ</sup>
	135 (132,5-137)*		134 (132-135)*		132 (128-134)*		131 (130-134)*	
САД <sub>7</sub> , мм рт.ст.	138 (130-146,5)	-12,2 <sup>#&amp;</sup>	134 (129-140)	-11,3 <sup>δγ</sup>	138 (135-143)	-16,0 <sup>#β</sup>	137 (132-147)	-17,3 <sup>&amp;γ</sup>
	121 (118-124,5)*		117 (114-122)*		116,5 (115-120)*		114 (109-118)*	
ДАД <sub>24</sub> , мм рт.ст.	80 (73-85,5)	-6,5 <sup>#&amp;</sup>	83 (78-91)	-6,0 <sup>δγ</sup>	84 (78-91)	-10,7 <sup>#β</sup>	82 (78-88)	-12,8 <sup>&amp;γ</sup>
	74,5 (70-80)*		78 (75-80)*		75,5 (75-80)*		72 (68-77)*	
ДАД <sub>7</sub> , мм рт.ст.	83 (77,5-91,5)	-4,7 <sup>#&amp;</sup>	87 (79-93)	-3,3 <sup>δγ</sup>	89 (82-92)	-10,2 <sup>#β</sup>	86 (80-96)	-12,2 <sup>&amp;γ</sup>
	81 (75-85)*		81 (78-84)*		79,5 (75-83)*		78 (70-82)*	
ДАД <sub>7</sub> , мм рт.ст.	78,5 (66-82)	-6,8 <sup>#&amp;</sup>	78 (74-83)	-5,3 <sup>δγ</sup>	78,5 (72-84,5)	-11,4 <sup>#β</sup>	80 (74-84)	-14,6 <sup>&amp;γ</sup>
	70,5 (64-75)*		74 (70-77)*		70 (67,5-74,5)*		69 (63-73)*	
ПАД <sub>24</sub> , мм рт.ст.	63 (53-68)	-11,7 <sup>#&amp;</sup>	56 (48-63)	-10,9 <sup>δγ</sup>	57 (50,5-63,5)	-17,1 <sup>#β</sup>	52 (49-55)	-17,7 <sup>&amp;γ</sup>
	52 (48-55)*		48 (45-51)*		47 (44-48,5)*		43 (42-46)*	
ПАД <sub>7</sub> , мм рт.ст.	64 (57,5-73)	-9,4 <sup>#&amp;</sup>	61 (51-65)	-8,2 <sup>δγ</sup>	56 (52-66)	-17,4 <sup>#β</sup>	53 (50-57)	-17,5 <sup>&amp;γ</sup>
	54,5 (53-58,5)*		51 (48-56)*		48 (45,5-51)*		45 (42-47)*	
ПАД <sub>7</sub> , мм рт.ст.	62 (52-67)	-11,4 <sup>#&amp;</sup>	50 (46-59)	-6,5 <sup>δγ</sup>	57,5 (49-63)	-16,9 <sup>#β</sup>	51 (47-56)	-17,9 <sup>&amp;γ</sup>
	52 (50-56)*		45 (43-48)*		46 (43-50)*		42 (37-45)*	
ИВСАД <sub>7</sub> , %	69,5 (54-82)	-37,7 <sup>#&amp;</sup>	53 (25-75)	-34,8 <sup>δγ</sup>	76 (54-93,5)	-59,1 <sup>#β</sup>	80 (61-91)	-62,2 <sup>&amp;γ</sup>
	30,5 (23,5-55)*		27 (15-46)*		24 (8-43)*		23 (10-45)*	
ИВСАД <sub>24</sub> , %	89,5 (57,5-99)	-41,2 <sup>#&amp;</sup>	65 (40-93)	-46,7 <sup>δγ</sup>	84,5 (53-100)	-64,6 <sup>#β</sup>	84 (67-100)	-68,0 <sup>&amp;γ</sup>
	44,5 (34,5-66)*		32 (16-45)*		30,5 (24-38)*		29 (13-53)*	
ИВДАД <sub>7</sub> , %	85 (48-97)	-22,3 <sup>#&amp;</sup>	84 (44-97)	-17,0 <sup>δγ</sup>	85 (60-100)	-38,9 <sup>#β</sup>	80 (62-99)	-45,2 <sup>&amp;γ</sup>
	54,5 (44-74)*		53 (41-74)*		46,5 (16-67,5)*		41 (34-50)*	
ВарСАД <sub>7</sub> , мм рт.ст.	15 (13,5-19)	-17,3 <sup>#&amp;</sup>	14 (13-18)	-20 <sup>δγ</sup>	15,5 (12,5-17,5)	-30,4 <sup>#β</sup>	16 (13-19)	-35,3 <sup>&amp;γ</sup>
	13 (10,5-15,5)*		11 (10-15)*		10 (8-12,5)*		10 (8-12)*	
ВарСАД <sub>24</sub> , мм рт.ст.	14 (11-16,5)	-22,1 <sup>#&amp;</sup>	12 (9-15)	-23,1 <sup>δγ</sup>	11 (10-17)	-35,6 <sup>#β</sup>	14 (11-17)	-40,0 <sup>&amp;γ</sup>
	10 (10-12,5)*		10 (7-12)*		8 (6,5-10)*		9 (6-10)*	
ВарДАД <sub>7</sub> , мм рт.ст.	9 (7,5-10)	-16,3 <sup>#&amp;</sup>	9 (8-11)	-15,4 <sup>δγ</sup>	9,5 (7-12)	-25,0 <sup>#β</sup>	10 (7-14)	-28,6 <sup>&amp;γ</sup>
	8 (7,5-10)		8 (7-10)*		7,5 (6-9)*		7 (5-9)*	
ВУПСАД, мм рт.ст.	48,5 (41-58)	-9,4 <sup>#&amp;</sup>	42 (28-54)	-10 <sup>δγ</sup>	44 (35-60,5)	-24,8 <sup>#β</sup>	51 (38-60)	-26,9 <sup>&amp;γ</sup>
	41,5 (38-49)*		39 (35-45)		40 (29,5-48)*		35 (25-40)*	
СУПСАД, мм рт.ст./ч	19,5 (12,5-32,5)	-16,6	18 (15-26)	-13,3	19,5 (12-39)	-28,9	21 (15-36)	-30,6
	15 (14-18)*		15 (13-18)*		14,5 (10-20,5)*		14 (9-30)*	

Примечание: здесь и далее  $\Delta\%$  - процент изменения показателей по сравнению с исходными значениями; \* -  $p < 0,05$  при сравнении показателей с исходными данными; # - значимость различий между  $\Delta_1\%$  и  $\Delta_3\%$ ; & - значимость различий между  $\Delta_1\%$  и  $\Delta_4\%$ ;  $\delta$  - значимость различий между  $\Delta_2\%$  и  $\Delta_3\%$ ;  $\gamma$  - значимость различий между  $\Delta_2\%$  и  $\Delta_4\%$ ;  $\beta$  - значимость различий между  $\Delta_3\%$  и  $\Delta_4\%$ .

раза соответственно. Вместе с тем на фоне 24 недель лечения патологические типы «night-reaker» и «over-dipper» ни в одной из групп не регистрировались.

При оценке степени изменения основных показателей жесткости артериальной стенки и ЦАД через 24 недели применения различных вариантов фармакотерапии у пациентов с АГ и предиабетом было установлено, что большинство параметров имели статистически значимую положительную динамику (таблицы 3 и 4). Однако комбинация периндоприла, моксонидина и метформина (группа 3) приводила к более выраженному улучшению показателей по сравнению с таковыми в группах 1 и 2 и обеспечивала сопоставимый с трехкомпонентной терапией, включавшей периндоприл, индапамид и амлодипин (группа 4), вазопротективный эффект.

Таблица 3

### Сравнительная эффективность влияния различных вариантов комбинированной фармакотерапии на жесткость сосудистой стенки у пациентов с АГ и предиабетом

Показатель	Группа 1 (n=36)		Группа 2 (n=37)		Группа 3 (n=36)		Группа 4 (n=37)	
	До лечения Через 24 недели	$\Delta$ 1%	До лечения Через 24 недели	$\Delta$ 2%	До лечения Через 24 недели	$\Delta$ 3%	До лечения Через 24 недели	$\Delta$ 4%
RWTT, мс	125 (120-128,5) 129,5 (127-135)*	4,9 <sup>#&amp;</sup>	127 (124-131) 134 (131-138)*	3,2 <sup>δγ</sup>	125,5 (119-129) 135 (130,5-142)*	7,0 <sup>#δ</sup>	123 (120-128) 134 (129-141)*	7,6 <sup>δγ</sup>
RWTT <sub>Гпр</sub> , мс	136,5 (134,5-140) 139,5 (137-145)*	2,9 <sup>#&amp;</sup>	138 (135-142) 142 (141-145)*	2,1 <sup>δγ</sup>	137,5 (130-141,5) 143 (140-150,5)*	4,7 <sup>#δ</sup>	134 (132-140) 145 (141-151)*	4,7 <sup>δγ</sup>
PWV <sub>ав</sub> , м/с	10,6 (10,2-11,1) 10,1 (9,6-11)*	-1,8 <sup>#&amp;</sup>	10,5 (10-10,8) 10 (9,7-10,7)*	-1,0 <sup>δγ</sup>	10,8 (10,3-11,2) 10 (9,7-10,6)*	-6,0 <sup>#δ</sup>	10,9 (10,6-11,4) 10,1 (9,4-10,7)*	-6,8 <sup>δγ</sup>
PWV <sub>аГпр</sub> , м/с	9,6 (9,3-10,1) 9,3 (8,9-10)*	-2,1 <sup>#&amp;</sup>	9,5 (9-10) 9 (8,7-9,6)*	-2,2 <sup>δγ</sup>	10 (9,7-10,3) 9,1 (9,0-9,6)*	-6,1 <sup>#δ</sup>	10 (9,8-10,3) 9,3 (8,8-9,3)*	-6,0 <sup>δγ</sup>
ASI, мм рт.ст.	182,5 (166-204,5) 159 (149-180)*	-10,6 <sup>#&amp;</sup>	160 (141-196) 151 (141-158)*	-6,6 <sup>δγ</sup>	175 (161-204,5) 139 (133-155,5)*	-17,7 <sup>#δ</sup>	189 (166-215) 148 (131-168)*	-21,7 <sup>δγ</sup>
ASI <sub>Гпр</sub> , мм рт.ст.	145 (130-162,5) 132 (119,5-146)*	-11,8 <sup>#&amp;</sup>	125 (115-160) 117 (102-133)*	-7,9 <sup>δγ</sup>	138 (125-166,5) 107 (98-123)*	-18,7 <sup>#δ</sup>	148 (131-174) 115 (101-127)*	-21,5 <sup>δγ</sup>
AIx, %	-4 (-12-6,5) -17,5 (-24-(-11))*	-11,3 <sup>#&amp;</sup>	-3 (-8-8) -16 (-25-1)*	-12,5 <sup>δγ</sup>	-3,5 (-15-7) -24,5 (-30,5-(-6))*	-32,5 <sup>#δ</sup>	-5 (-22-6) -37 (-51-(-23))*	-33,3 <sup>δγ</sup>
AIx <sub>Гпр</sub> , %	-6 (-14,5-4) -20 (-27-(-13))*	-23,5 <sup>#&amp;</sup>	-5 (-10-6) -17 (-25-(-6))*	-28,6 <sup>δγ</sup>	-6 (-17,5-5,5) -24,5 (-32-(-15))*	-45,2 <sup>#δ</sup>	-9 (-25-3) -39 (-51-(-23))*	-46,9 <sup>δγ</sup>

Вместе с тем обе комбинации, включавшие периндоприл, индапамид и метформин или моксонидин оказывали сопоставимый положительный эффект на показатели ригидности сосудистой стенки и ЦАД у больных АГ в сочетании с предиабетом (см. таблицы 3 и 4).

### Сравнительная эффективность влияния различных вариантов комбинированной фармакотерапии на показатели СФСМЛЖ, ТКИМ ОСА и IR ПА у пациентов с АГ и предиабетом

При сравнительной оценке динамики основных показателей СФСМЛЖ у пациентов с АГ и предиабетом на фоне применения четырех вариантов комбинированной терапии было установлено, что у больных АГ и предиабетом, получавших периндоприл в сочетании с индапамидом и амлодипином (группа 4), отмечалось статистически более значимое улучшение показателей по сравнению с использованием других изученных



комбинаций препаратов (таблица 5). Это касалось параметров ремоделирования и большинства показателей, характеризующих систолическую и диастолическую функции миокарда ЛЖ.

Таблица 4

**Сравнительная эффективность влияния различных вариантов комбинированной фармакотерапии на ЦД у пациентов с АГ и предиабетом**

Показатель	Группа 1 (n=36)		Группа 2 (n=37)		Группа 3 (n=36)		Группа 4 (n=37)	
	До лечения	Δ <sub>1</sub> %	До лечения	Δ <sub>2</sub> %	До лечения	Δ <sub>3</sub> %	До лечения	Δ <sub>4</sub> %
	Через 24 недели		Через 24 недели		Через 24 недели		Через 24 недели	
САД <sub>к24</sub> , мм рт.ст.	130 (126,5-133)	-11,2 <sup>#&amp;</sup>	129 (124-136)	-13,7 <sup>δγ</sup>	133,5 (128,5-137,5)	-17,9 <sup>#δ</sup>	134 (126-141)	-18,2 <sup>&amp;γ</sup>
	115 (112-120)*		112 (110-115)*		112 (107,5-114)*		111 (108-114)*	
САД <sub>дл</sub> , мм рт.ст.	132 (130-141,5)	-8,0 <sup>#&amp;</sup>	133 (130-143)	-8,5 <sup>δγ</sup>	133,5 (130-140)	-11,9 <sup>#δ</sup>	138 (131-144)	-12,5 <sup>&amp;γ</sup>
	122,5 (120,5-125)*		123 (121-126)*		120 (116,5-121,5)*		119 (118-122)*	
САД <sub>кд</sub> , мм рт.ст.	127 (120-136,5)	-12,7 <sup>#&amp;</sup>	123 (117-129)	-11,2 <sup>δγ</sup>	127 (124-131,5)	-16,2 <sup>#δ</sup>	125 (121-135)	-17,4 <sup>&amp;γ</sup>
	111 (107,5-115)*		107 (104-111)*		106,5 (105-111)*		103 (100-108)*	
ДАД <sub>кд</sub> , мм рт.ст.	79,5 (67-83)	-6,3 <sup>#&amp;</sup>	79 (75-85)	-4,1 <sup>δγ</sup>	79,5 (73-85,5)	-11,3 <sup>#δ</sup>	81 (75-85)	-14,5 <sup>&amp;γ</sup>
	72 (65,5-76)*		75 (73-79)*		71 (68,5-75,5)*		70 (64-74)*	
АД <sub>к24</sub> ср, мм рт.ст.	102,5 (95,5-108)	-8,2 <sup>#&amp;</sup>	103 (100-109)	-10,2 <sup>δγ</sup>	105 (101-110)	-14,0 <sup>#δ</sup>	103 (101-109)	-14,7 <sup>&amp;γ</sup>
	91,5 (88,5-96,5)*		93 (91-95)*		92 (89,5-94)*		89 (87-92)*	
АД <sub>дл</sub> ср, мм рт.ст.	106,5 (100-110)	-7,0 <sup>#&amp;</sup>	109 (101-113)	-7,2 <sup>δγ</sup>	108 (104-112)	-9,9 <sup>#δ</sup>	108 (102-114)	-10,6 <sup>&amp;γ</sup>
	99 (94-101,5)*		100 (97-101)*		97 (95-98,5)*		95 (93-99)*	
АД <sub>кд</sub> ср, мм рт.ст.	100 (90,5-105,5)	-10,2 <sup>#&amp;</sup>	98 (93-102)	-9,3 <sup>δγ</sup>	100 (94-106)	-13,4 <sup>#δ</sup>	99 (94-106)	-15,6 <sup>&amp;γ</sup>
	88 (84,5-92)*		89 (86-91)*		86,5 (83,5-89)*		84 (83,5-89)*	
ПАД <sub>к24</sub> , мм рт.ст.	45,5 (40-50)	-15,0	38 (33-46)	-5,3 <sup>γ</sup>	41 (37-44,5)	-11,7	46 (40-55)	-20,0 <sup>γ</sup>
	38 (33-42,5)*		35 (32-39)*		34,5 (33-43)*		37 (32-44)*	
ПАД <sub>кд</sub> , мм рт.ст.	45,5 (40-49)	-8,9 <sup>#&amp;</sup>	38 (32-48)	-5,9 <sup>δγ</sup>	41 (40-46)	-17,1 <sup>#δ</sup>	44 (40-54)	-20,5 <sup>&amp;γ</sup>
	40,5 (35,5-44)*		36 (32-40)*		34 (32-38)*		36 (32-45)*	
ПАД <sub>дл</sub> , мм рт.ст.	47,5 (43-53,5)	-16,1 <sup>#&amp;</sup>	39 (33-48)	-12,1 <sup>δγ</sup>	43,5 (39-49)	-24,6 <sup>#δ</sup>	48 (41-60)	-26,7 <sup>&amp;γ</sup>
	38,5 (34-45)*		35 (28-40)*		33 (29,5-36,5)*		38 (32-41)*	
АГ <sub>к24</sub> , %	33 (25-37)	-22,4 <sup>#&amp;</sup>	29 (24-34)	-15,8 <sup>δγ</sup>	30 (20,5-36)	-41,1 <sup>#δ</sup>	30 (19-37)	-54,9 <sup>&amp;γ</sup>
	24,5 (15-29)*		25 (20-32)*		13,5 (6,5-21)*		15 (4-22)*	
АГ <sub>к24</sub> ПР, %	28 (21-34)	-29,4 <sup>#&amp;</sup>	24 (17-34)	-23,1 <sup>δγ</sup>	26 (16,5-31)	-50,7 <sup>#δ</sup>	27 (15-33)	-56,1 <sup>&amp;γ</sup>
	20 (9-24)*		22 (15-27)*		10,5 (2,5-17)*		12 (3-18)*	
АГ <sub>дл</sub> , %	31,5 (25,5-36)	-16,7 <sup>#&amp;</sup>	29 (22-33)	-12,9 <sup>δγ</sup>	28,5 (18-34)	-43,0 <sup>#δ</sup>	27 (17-36)	-56,5 <sup>&amp;γ</sup>
	24,5 (15-30)*		25 (17-30)*		11,5 (6-23)*		10 (3-20)*	
АГ <sub>дл</sub> ПР, %	27,5 (21,5-31,5)	-23,5 <sup>#&amp;</sup>	22 (18-30)	-22,2 <sup>δγ</sup>	23 (14-29,5)	-48,9 <sup>#δ</sup>	23 (13-32)	-55,6 <sup>&amp;γ</sup>
	19 (9-26,5)*		18 (11-24)*		10 (3-17,5)*		8 (1-18)*	
АГ <sub>кд</sub> , %	38 (32-41,5)	-20,5 <sup>#&amp;</sup>	33 (29-42)	-16,7 <sup>δγ</sup>	31,5 (27,5-41)	-44,9 <sup>#δ</sup>	38 (31-44)	-48,9 <sup>&amp;γ</sup>
	26,5 (16,5-34)*		26 (24-34)*		16,5 (11-26)*		21 (4-28)*	
АГ <sub>кд</sub> ПР, %	34 (27,5-37)	-29,9 <sup>#&amp;</sup>	29 (25-38)	-16,0 <sup>δγ</sup>	27,5 (23-36,5)	-56,9 <sup>#δ</sup>	34 (28-40)	-57,5 <sup>&amp;γ</sup>
	21,5 (12,5-29,5)*		23 (20-31)*		11,5 (5,5-19)*		16 (-1-26)*	

Кроме того, при сравнении эффекта терапии двух групп комбинированной терапии, включавших периндоприл, индапамид и метформин/моксонидин (группы 1 и 2), у пациентов с АГ и предиабетом были выявлены сопоставимые положительные изменения (см. таблицу 5). Однако следует отметить, что совместное использование периндоприла,

моксонидина и метформина (группа 3) обеспечивало аналогичные эффекты, полученные при применении комбинации периндоприла, индапамида и метформина/моксонидина (группы 1 и 2).

Таблица 5

**Сравнительная эффективность влияния различных вариантов комбинированной фармакотерапии на показатели СФСМЛЖ у пациентов с АГ и предиабетом**

Показатель	Группа 1 (n=36)		Группа 2 (n=37)		Группа 3 (n=36)		Группа 4 (n=37)	
	До лечения	Δ1%	До лечения	Δ2%	До лечения	Δ3%	До лечения	Δ4%
	Через 24 недели		Через 24 недели		Через 24 недели		Через 24 недели	
КДР, см	5,12 (4,85-5,3)	-1,25 <sup>&amp;</sup>	5,1 (4,8-5,2)	-1,2 <sup>у</sup>	5,11 (4,9-5,33)	-0,99 <sup>β</sup>	5,1 (4,79-5,3)	-1,9 <sup>&amp;уβ</sup>
	4,99 (4,8-5,2)*		5,06 (4,7-5,15)*		5,08 (4,86-5,25)*		5,0 (4,7-5,18)*	
ТЭСЛЖ, см	1,13 (1,05-1,18)	-3,6 <sup>&amp;</sup>	1,1 (1,08-1,2)	-3,8 <sup>у</sup>	1,12 (1,08-1,18)	-3,4 <sup>β</sup>	1,16 (1,1-1,23)	-6,2 <sup>&amp;уβ</sup>
	1,08 (1,0-1,13)*		1,08 (1,03-1,13)*		1,08 (1,05-1,14)*		1,08 (0,99-1,16)*	
ТМЖП, см	1,2 (1,14-1,25)	-3,9 <sup>&amp;</sup>	1,16 (1,1-1,23)	-4,0 <sup>у</sup>	1,19 (1,13-1,26)	-3,6 <sup>β</sup>	1,24 (1,17-1,32)	-5,7 <sup>&amp;уβ</sup>
	1,16 (1,09-1,2)*		1,12 (1,07-1,17)*		1,14 (1,08-1,2)*		1,18 (1,1-1,27)*	
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	142,4 (130,2-152)	-6,6 <sup>&amp;</sup>	139,8 (125,4-160,7)	-6,8 <sup>у</sup>	136,3 (123,3-154,4)	-6,0 <sup>β</sup>	144,1 (119,2-163,7)	-10,5 <sup>&amp;уβ</sup>
	130,3 (116,5-142,4)*		128,3 (113,4-146,9)*		129,4 (114,7-147,4)*		126,7 (105,2-146,4)*	
S <sup>'</sup> <sub>МЖП</sub> , см/с	8,2 (7,65-9,05)	6,9 <sup>&amp;</sup>	8,2 (7,7-9,0)	6,8 <sup>у</sup>	7,8 (7,0-8,7)	6,96 <sup>β</sup>	8,3 (7,3-8,6)	10,0 <sup>&amp;уβ</sup>
	9,1 (8,5-9,8)*		8,7 (8,3-9,5)*		8,5 (8,0-8,9)*		8,9 (8,5-9,4)*	
S <sup>'</sup> <sub>бок</sub> , см/с	8,75 (7,75-9,7)	5,8 <sup>&amp;</sup>	7,9 (7,6-9,0)	7,0 <sup>у</sup>	8,25 (7,6-8,95)	6,5 <sup>β</sup>	8,2 (7,5-9,8)	9,8 <sup>&amp;уβ</sup>
	9,3 (8,7-10)*		8,4 (8,2-9,2)*		8,85 (8,1-9,6)*		9,2 (8,5-10,2)*	
Е/А	0,76 (0,6-0,86)	19,5 <sup>&amp;</sup>	0,75 (0,69-0,79)	20,0 <sup>у</sup>	0,76 (0,69-0,84)	16,0 <sup>β</sup>	0,75 (0,64-0,84)	24,7 <sup>&amp;уβ</sup>
	0,9 (0,76-1,0)*		0,86 (0,78-1,0)*		0,89 (0,85-1,0)*		0,96 (0,84-1,0)*	
Е/е' <sub>МЖП</sub>	6,7 (6,1-7,8)	-4,7 <sup>&amp;</sup>	6,9 (6,0-7,6)	-4,8 <sup>у</sup>	6,6 (5,6-7,8)	-5,3 <sup>β</sup>	7,5 (6,7-8,1)	-8,6 <sup>&amp;уβ</sup>
	6,6 (5,8-7,3)*		6,1 (5,6-7,1)*		6,4 (5,5-7,3)*		6,9 (6,2-7,3)*	
Е/е' <sub>бок</sub>	6,25 (5,6-7,2)	-3,5 <sup>&amp;</sup>	5,9 (5,0-6,9)	-3,4 <sup>у</sup>	6,6 (5,2-7,4)	-4,8 <sup>β</sup>	7,1 (5,7-7,8)	-8,1 <sup>&amp;уβ</sup>
	5,95 (5,3-6,7)*		5,6 (5,0-6,5)*		5,8 (4,9-7,2)*		6,4 (5,6-7,2)*	
Teim-индекс	0,65 (0,52-0,74)	-12,3 <sup>&amp;</sup>	0,58 (0,53-0,7)	-9,5 <sup>у</sup>	0,54 (0,49-0,58)	-12,8 <sup>β</sup>	0,6 (0,51-0,67)	-16,3 <sup>&amp;уβ</sup>
	0,54 (0,47-0,6)*		0,49 (0,47-0,59)*		0,46 (0,42-0,52)*		0,5 (0,47-0,52)*	
Teim-индекс МЖП	0,75 (0,62-0,83)	-14,1 <sup>&amp;</sup>	0,63 (0,54-0,78)	-11,8 <sup>у</sup>	0,7 (0,58-0,8)	-14,8 <sup>β</sup>	0,68 (0,6-0,87)	-18,3 <sup>&amp;уβ</sup>
	0,65 (0,53-0,72)*		0,55 (0,46-0,62)*		0,57 (0,47-0,65)*		0,55 (0,49-0,68)*	
Teim-индекс бок стенки	0,72 (0,63-0,9)	-12,4 <sup>&amp;</sup>	0,72 (0,56-0,9)	-11,5 <sup>у</sup>	0,63 (0,54-0,78)	-13,4 <sup>β</sup>	0,69 (0,59-0,76)	-15,8 <sup>&amp;уβ</sup>
	0,62 (0,5-0,72)*		0,57 (0,5-0,77)*		0,58 (0,48-0,65)*		0,54 (0,48-0,61)*	

Улучшение СФСМЛЖ на фоне 24 недель лечения сопровождалось у 16-24% больных нормализацией геометрии ЛЖ во всех группах (p<0,05). Вместе с тем статистически значимая разница в частоте регистрации больных с КГЛЖ до и через 24 недели лечения отмечалась только в 4 группе. Кроме того, на фоне терапии во всех группах пациентов с АГ и предиабетом наблюдалось увеличение числа больных с нормальной диастолической функцией ЛЖ (p<0,05).

Независимо от выбранного варианта терапии отмечался сопоставимый эффект улучшения значений IR ПА и уменьшения ТКИМ ОСА.

### **Сравнительная эффективность влияния различных вариантов комбинированной фармакотерапии на гликемические показатели у пациентов с АГ и предиабетом**

Сравнительный анализ полученных результатов показал, что все варианты комбинированной фармакотерапии у пациентов с АГ и предиабетом приводили к положительным изменениям метаболических параметров. Однако глюкоза крови натощак снижалась статистически значимо больше в 1 и 3 группах, включавших метформин или его комбинацию с моксонидином в составе терапии, по сравнению с 4 группой. Глюкоза крови через 2 часа после ПГТТ и инсулин крови натощак уменьшались больше во 2 и 3 группах больных, принимавших моксонидин в сочетании с другими лекарственными препаратами по сравнению с 4 группой ( $p < 0,05$ ). Кроме того, гликированный гемоглобин снижался в большей степени в 1 и 3 группах, чем во 2 и 4 группах ( $p < 0,05$ ). Вместе с тем индекс НОМА-IR уменьшался больше у пациентов 3 группы, чем у больных 4 группы ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, наилучшие изменения гликемического профиля наблюдались у больных, получавших комбинацию периндоприла, моксонидина и метформина. Следует также подчеркнуть, что комбинированная фармакотерапия, включавшая иАПФ, АИР и бигуанид приводила у пациентов с АГ и предиабетом к статистически более значимой позитивной динамике основных показателей углеводного обмена, чем использование иАПФ, ТД и АК. В то же время положительное влияние комбинации периндоприла, индапамида и амлодипина на гликемические параметры оказалось менее выраженным по сравнению с комбинациями, включавшими метформин и/или моксонидин.

Проведение комплексной фармакотерапии у пациентов с АГ и предиабетом независимо от выбранного варианта комбинированных препаратов сопровождалось значимыми положительными антигипертензивным, кардио-, вазо- и нефропротективными эффектами. Однако комбинированная терапия, включавшая периндоприл, моксонидин и метформин, проявлялась более выраженными положительными изменениями основных показателей углеводного обмена по сравнению с применением других сочетаний препаратов. Более того, различия в полученных эффектах применения периндоприла в комбинациях с моксонидином и метформином, и с индапамидом и амлодипином, были статистически значимыми. Кроме того, выявленные на фоне лечения улучшения основных показателей СМАД, жесткости сосудистой стенки и ЦАД оказались сопоставимыми в обеих группах и статистически более значимыми, чем в группах, использовавших периндоприл в комбинации с индапамидом и метформином/моксонидином. Вместе с тем применение периндоприла в сочетании с моксонидином и метформином обеспечивало сопоставимый эффект в сравнении с использованием комбинаций периндоприла, индапамида с метформином/моксонидином, включавшими ТД в улучшении показателей ремоделирования миокарда ЛЖ.

Таким образом, полученные результаты продемонстрировали не только значимые изменения параметров СПАД, жесткости сосудистой стенки, ЦАД, СФСМЛЖ, ТКИМ ОСА и IR ПА у больных АГ в сочетании с предиабетом, но также позволили определить с учетом наличия ранних НУО наиболее оптимальный вариант комбинированной терапии, обеспечивающий выраженные антигипертензивный, кардио-, вазо- и нефропротективные

эффекты, а также позитивное влияние на метаболические показатели, что может быть использовано в реальной клинической практике.

### **ВЫВОДЫ**

1. У пациентов с артериальной гипертонией и предиабетом патологические изменения показателей суточного профиля артериального давления, артериальной ригидности, центрального аортального давления, структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка, толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий и индексы резистентности почечных артерий статистически значимо более выражены, чем у больных артериальной гипертонией без нарушений углеводного обмена. Выявленные негативные изменения большинства изученных показателей у лиц с артериальной гипертонией и предиабетом сопоставимы с таковыми у больных артериальной гипертонией с сахарным диабетом 2 типа.

2. Применение у пациентов с артериальной гипертонией и предиабетом различных вариантов комбинированной фармакотерапии, включавших периндоприл, индапамид с метформином/моксонидином/амлодипином и периндоприл с моксонидином и метформином, обеспечивало статистически значимые позитивные изменения большинства показателей суточного профиля артериального давления, артериальной ригидности и центрального аортального давления, а также структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка и индексов резистентности почечных артерий.

3. Комбинированная терапия, включавшая периндоприл, моксонидин и метформин, способствовала статистически более выраженному улучшению основных показателей суточного профиля артериального давления, артериальной ригидности и центрального аортального давления, чем комбинация периндоприла, индапамида с моксонидином или метформином, и обеспечивала сопоставимые антигипертензивный и вазопротективный эффекты в сравнении с назначением периндоприла, индапамида и амлодипина. Комбинации периндоприла, индапамида с моксонидином или метформином приводили к сопоставимым позитивным изменениям основных показателей суточного мониторирования артериального давления, артериальной ригидности и центрального аортального давления.

4. Назначение пациентам с артериальной гипертонией и предиабетом комбинированной терапии, включавшей периндоприл, индапамид и амлодипин обеспечивало статистически более значимое улучшение показателей структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка, чем комбинация периндоприла, индапамида с метформином/моксонидином. Комбинация периндоприла, моксонидина и метформина способствовала сопоставимому улучшению показателей ремоделирования миокарда левого желудочка в сравнении с использованием периндоприла, индапамида в сочетании с моксонидином или метформином.

5. Использование комбинации периндоприла, моксонидина и метформина у больных артериальной гипертонией и предиабетом сопровождалось статистически более выраженными позитивными изменениями основных показателей углеводного обмена, чем применение сочетания периндоприла, индапамида и амлодипина. Использование комбинированной фармакотерапии, включавшей периндоприл, индапамид и амлодипин

уступало комбинациям, включавшим метформин или моксонидин в отношении улучшения показателей углеводного обмена.

6. Включение моксонидина и метформина в состав комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертонией и предиабетом может способствовать повышению антигипертензивной, кардио-, вазо-, нефропротективной эффективности лечения, а также оптимизации показателей углеводного обмена.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Пациентам с артериальной гипертонией и нарушениями углеводного обмена необходимо определять характер и степень поражения органов-мишеней и назначать комбинированную терапию уже на стадии предиабета, в связи с выявлением патологических изменений показателей суточного профиля артериального давления, артериальной жесткости, центрального аортального давления, структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка, толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий и индексов резистентности почечных артерий, сопоставимых с таковыми у больных артериальной гипертонией и сахарным диабетом 2 типа.

2. Пациентам с артериальной гипертонией и предиабетом рекомендуется использовать ингибитор ангиотензинпревращающего фермента периндоприл в дозе 5-10 мг/сутки в сочетании с агонистом имидазолиновых рецепторов моксонидином 0,2-0,6 мг/сутки и бигуанидом метформином 1000 мг/сутки, поскольку данная комбинация обеспечивает сопоставимые с традиционной трехкомпонентной терапией, включающей ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, тиазидоподобный диуретик и дигидропиридиновый антагонист кальция, антигипертензивный и вазопротективный эффекты, а также обладает статистически значимо более выраженным позитивным влиянием на прогностически важные показатели углеводного обмена.

3. Комбинированная терапия, включающая ингибитор ангиотензинпревращающего фермента периндоприл (5-10 мг/сутки) в сочетании с тиазидоподобным диуретиком индапамидом (1,5 мг/сутки) и агонистом имидазолиновых рецепторов моксонидином (0,2-0,6 мг/сутки) или бигуанидом метформином (1000 мг/сутки) также может быть использована у больных артериальной гипертонией и предиабетом для достижения антигипертензивного, вазо-, кардио- и нефропротективного эффектов, улучшения показателей углеводного обмена и уменьшения инсулинорезистентности, поскольку не уступает по эффективности традиционной фармакотерапии, но обладает более значимыми позитивными метаболическими эффектами.

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

1. Учитывая полученные результаты, целесообразно проведение дальнейших проспективных исследований с целью оценки антигипертензивного, кардио-, вазо- и нефропротективного эффектов и состояния углеводного обмена на фоне более длительного применения периндоприла и других блокаторов РААС в комбинации с моксонидином и метформином у больных АГ и предиабетом.

2. Актуальным является изучение гендерных особенностей основных параметров СМАД, артериальной ригидности, ЦАД, СФСМЛЖ у пациентов с АГ и предиабетом, а

также влияния комбинированной терапии, включающей метформин и моксонидин на эти показатели у мужчин и женщин с АГ и предиабетом.

3. Важным представляется исследование влияния длительной комбинированной терапии, включающей иАПФ или БРА, моксонидин и метформин на риск развития кардиоваскулярных событий, а также новых случаев СД 2 типа у лиц с АГ и предиабетом.

4. Учитывая выявление значимых патологических изменений СПАД, показателей ригидности артериальной стенки, ЦАД, СФСМЛЖ, ТКИМ ОСА и IR ПА у лиц с АГ и предиабетом, сопоставимых с изменениями данных показателей у пациентов с АГ и СД 2 типа, представляется целесообразным дальнейшее изучение эффективности различных вариантов комбинированной фармакотерапии для разработки алгоритмов индивидуализированного лечения больных АГ и предиабетом.

#### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Гутова, С. Р. Особенности структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертонией в сочетании с предиабетом / С. Р. Гутова, В. В. Скибицкий, А. В. Фендрикова // Материалы 14 съезда кардиологов и кардиохирургов южн. федерал. округа. – Сочи, 2015. – С. 68 - 69.
2. Скибицкий, В. В. Особенности суточного профиля артериального давления и показателей сосудистой жесткости у женщин с артериальной гипертонией, сочетанной с предиабетом / В. В. Скибицкий, С. Р. Гутова, А. В. Фендрикова // Материалы 10 Всерос. конф. «Проблемы женского здоровья и пути их решения». – М., 2016. - С. 49 - 50.
3. Гутова, С. Р. Особенности ремоделирования миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертонией в сочетании с предиабетом / С. Р. Гутова, В. В. Скибицкий, А. В. Фендрикова // 12 Всерос. конгр. «Артериальная гипертония 2016: итоги и перспективы». – М., 2016. - С. 43 - 44.
4. Гутова, С. Р. Особенности показателей сосудистой жесткости, центрального аортального давления и суточного профиля артериального давления у пациентов с артериальной гипертонией, сочетанной с предиабетом // Материалы 14 науч. – практ. конф. молодых ученых и студентов Юга России «Медицинская наука и здравоохранение». - Краснодар, 2016. - С. 55 - 57.
5. Скибицкий, В. В. Особенности структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертонией в сочетании с предиабетом и сахарным диабетом 2 типа / В. В. Скибицкий, С. Р. Гутова, А. В. Фендрикова // Материалы 15 съезда кардиологов Юга России «Аспекты этиологии, патогенеза, диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний». – Ростов н / Д, 2016. - С. 107.
6. Скибицкий, В. В. Особенности суточного профиля артериального давления и показателей сосудистой жесткости у пациентов с артериальной гипертонией, сочетанной с предиабетом / В. В. Скибицкий, С. Р. Гутова, А. В. Фендрикова // «Хроническая сердечная недостаточность: современный взгляд на проблему»: материалы 5 конф. Юга России Общерос. общества организации «Общество специалистов по сердечной недостаточности». – Ростов н / Д, 2016. - С. 92 - 93.
7. Скибицкий, В. В. Особенности суточного профиля артериального давления и показателей центрального аортального давления у пациентов с артериальной гипертонией, сочетанной с предиабетом / В. В. Скибицкий, С. Р. Гутова, А. В. Фендрикова // Материалы конгр. «Кардиология 2016: вызовы и пути решения». - Екатеринбург, 2016. - С. 187.
8. Гутова, С. Р. Особенности ремоделирования миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертонией в сочетании с различными нарушениями углеводного обмена / С. Р. Гутова, В. В. Скибицкий, А. В. Фендрикова // Тезисы 4 Евразийск. конгресса кардиологов. – М., 2016. - С. 117 - 118.
9. Гутова, С. Р. Особенности показателей суточного мониторирования артериального давления, центрального аортального давления и сосудистой жесткости у пациентов артериальной

гипертонией и предиабетом / С. Р. Гутова, В. В. Скибицкий, А. В. Фендрикова // Коморбидность как проблема современной медицины: сб. материалов межрегион. конф. терапевтов Юга России. – Ростов н/Д, 2016. - С. 47 - 49.

10. Гутова, С. Р. Особенности показателей суточного профиля артериального давления, сосудистой жесткости и центрального аортального давления у пациентов с артериальной гипертонией в сочетании с предиабетом и сахарным диабетом 2 типа / С. Р. Гутова, В. В. Скибицкий, А. В. Фендрикова // 13 Всерос. конгр. «Артериальная гипертония»: тез. - Уфа, 2017. - С. 9 - 10.

11. Скибицкий, В. В. Эффективность влияния метформина и моксонидина в составе комбинированной антигипертензивной терапии на ремоделирование миокарда левого желудочка у пациентов предиабетом и артериальной гипертонией / В. В. Скибицкий, С. Р. Гутова, А. В. Фендрикова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - М., 2017. - № 16. - С. 24.

12. Скибицкий, В. В. Сравнительная эффективность влияния моксонидина или амлодипина в составе комбинированной антигипертензивной терапии на ремоделирование миокарда левого желудочка у пациентов с предиабетом и артериальной гипертонией / В. В. Скибицкий, С. Р. Гутова, А. В. Фендрикова [и др.] // Материалы конгресса «Кардиология 2017: профессиональное образование, наука и инновации». - СПб, 2017. - С. 328.

13. Гутова, С. Р. Динамика показателей структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка при различных вариантах комбинированной терапии у больных артериальной гипертонией и предиабетом / С. Р. Гутова, В. В. Скибицкий, А. В. Фендрикова // 5 съезд терапевтов Южного федерального округа. - Ростов н / Д, 2017. - С. 67.

14. Гутова, С. Р. Особенности суточного профиля артериального давления у больных артериальной гипертонией с нарушениями углеводного обмена / С. Р. Гутова, А. В. Фендрикова, М. В. Скибицкая // **Сеченовский вестник**. - 2018. - №1 (31). - С. 34-39.

15. Скибицкий, В. В. Сравнительная оценка влияния метформина и моксонидина в составе комбинированной фармакотерапии на показатели суточного профиля артериального давления у больных артериальной гипертонией, сочетанной с предиабетом / В. В. Скибицкий, С. Р. Гутова, А. В. Фендрикова // 7 международный форум кардиологов и терапевтов: сб. науч. тр. – М., 2018. - С. 272.

16. Скибицкий, В. В. Особенности суточного профиля артериального давления, сосудистой жесткости и центрального аортального давления у больных артериальной гипертонией с ранними нарушениями углеводного обмена / В. В. Скибицкий, С. Р. Гутова, А. В. Фендрикова // **Кубанский научный медицинский вестник**. - 2018. - № 25 (2). - С. 127 - 134.

17. Скибицкий, В. В. Сравнительная оценка влияния метформина и амлодипина в составе комбинированной фармакотерапии на показатели суточного мониторирования артериального давления у больных артериальной гипертонией, сочетанной с предиабетом / В. В. Скибицкий, С. Р. Гутова, А. В. Фендрикова // Материалы съезда кардиологов южн. федерал. округа. – Краснодар, 2018. – С. 9-11.

18. Гутова, С. Р. Сравнительная оценка влияния метформина и амлодипина в составе комбинированной фармакотерапии на показатели жесткости сосудистой стенки и центрального аортального давления у больных артериальной гипертонией, сочетанной с предиабетом / С. Р. Гутова, В. В. Скибицкий, А. В. Фендрикова // Материалы съезда кардиологов южн. федерал. округа. – Краснодар, 2018. – С. 123-125.

19. Фендрикова, А. В. Особенности суточного профиля артериального давления, показателей артериальной жесткости и структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертонией с нарушениями углеводного обмена / А. В. Фендрикова, С. Р. Гутова, В. В. Скибицкий, А. В. Скибицкий // **Системные гипертензии**. – 2018. – № 15 (3). - С. 44 - 49.

20. Скибицкий, В. В. Сравнительная оценка влияния метформина и моксонидина в составе комбинированной фармакотерапии на показатели жесткости сосудистой стенки и центрального аортального давления у больных артериальной гипертонией, сочетанной с предиабетом / В. В.

- Скибицкий, С. Р. Гутова, А. В. Фендрикова // Российский национальный конгресс кардиологов. - М., 2018. - С. 479.
21. Гутова, С. Р. Сравнительная оценка влияния моксонидина и амлодипина в составе комбинированной фармакотерапии на показатели жесткости сосудистой стенки и центрального аортального давления у больных артериальной гипертонией, сочетанной с предиабетом / С. Р. Гутова, А. В. Фендрикова, В. В. Скибицкий // Сборник материалов межрегиональной конференции терапевтов ЮФО «Инновационные технологии в терапии: от клинических исследований к практике». - Ростов н/Д., 2018. - С. 47-48.
22. Гутова, С. Р. Сравнительная оценка влияния моксонидина и амлодипина в составе комбинированной фармакотерапии на показатели суточного мониторирования артериального давления у больных артериальной гипертонией, сочетанной с предиабетом / С. Р. Гутова, А. В. Фендрикова, В. В. Скибицкий // 8 Международный форум кардиологов и терапевтов. - М., 2019. - С. 60.
23. Гутова, С. Р. Влияние разных вариантов комбинированной фармакотерапии на показатели суточного мониторирования артериального давления у больных артериальной гипертонией, сочетанной с предиабетом / С. Р. Гутова, В. В. Скибицкий, А. В. Фендрикова // 15 Всероссийский конгресс «Артериальная гипертония 2019: профилактика и лечение». - М., 2019. - С. 10-11.
24. Гутова, С. Р. Влияние разных вариантов комбинированной фармакотерапии на жесткость сосудистой стенки и центральное аортальное давление у больных артериальной гипертонией, сочетанной с предиабетом / С. Р. Гутова, В. В. Скибицкий, А. В. Фендрикова // Российский национальный конгресс кардиологов. - Екатеринбург, 2019. - С. 152.
25. Гутова, С. Р. Динамика показателей суточного мониторирования артериального давления у пациентов с артериальной гипертонией и предиабетом на фоне применения разных вариантов комбинированной фармакотерапии / С. Р. Гутова, В. В. Скибицкий, А. В. Фендрикова // 16 Всероссийский конгресс «Артериальная гипертония 2020: наука на службе практического здравоохранения». – Ярославль, 2020. – С. 35-36.
26. Гутова, С. Р. Вазопротективные эффекты комбинированной фармакотерапии у больных артериальной гипертонией в сочетании с предиабетом / С. Р. Гутова, В. В. Скибицкий, А. В. Фендрикова // Сборник научных трудов 9 Международного форума кардиологов и терапевтов. – М., 2020. – С. 84-85.
27. Скибицкий, В. В. Антигипертензивные и вазопротективные эффекты комбинированной фармакотерапии у пациентов с артериальной гипертензией и предиабетом / В. В. Скибицкий, С. Р. Гутова, А. В. Фендрикова, А. В. Скибицкий // **Кардиология**. – 2020. – № 60 (4). – С. 10-17.

#### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	- артериальная гипертония
АД	- артериальное давление
АИР	- агонист(ы) имидазолиновых рецепторов
АК	- антагонист(ы) кальция
иАПФ	- ингибитор(ы) ангиотензинпревращающего фермента
НГН	- нарушенная гликемия натощак
НТГ	- нарушенная толерантность к глюкозе
НУО	- нарушения углеводного обмена
ОСА	- общая сонная артерия
IR ПА	- индекс резистентности почечной артерии
СД	- сахарный диабет
СМАД	- суточное мониторирование артериального давления
СПАД	- суточный профиль артериального давления
СФСМЛЖ	- структурно-функциональное состояние миокарда левого желудочка
ТД	- тиазидоподобный диуретик
ТКИМ	- толщина комплекса интима-медиа
ЦАД	- центральное аортальное давление
ЦУ АД	- целевой уровень артериального давления



Подписано в печать с готовых  
диапозитивов 05.10.2021 г.  
Заказ № 94453 Тираж 100 экз.  
Объем 1 п.л. Формат 60х90/16  
Бумага офсетная. Печать  
офсетная  
Отпечатано: ООО «Впечатать»  
г. Москва, 2й Колобовский  
пер., д. 9/2 стр.1  
Телефон 651-61-59  
[www.vp24.ru](http://www.vp24.ru)