

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

Гутова Саида Руслановна

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

14.01.05 – «Кардиология»
(медицинские науки)

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор В.В.Скибицкий

Краснодар – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ (общая характеристика работы).....	6
ГЛАВА 1. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ И ПРЕДИАБЕТ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И ОСОБЕННОСТИ СОВРЕМЕННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ (Обзор литературы).....	17
1.1. Артериальная гипертония и нарушения углеводного обмена: масштабы проблемы и медико-социальная важность.....	17
1.2. Взаимосвязь артериальной гипертонии и нарушений углеводного обмена: основные механизмы.....	22
1.3. Современные возможности фармакотерапии у пациентов с артериальной гипертонией и предиабетом.....	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	46
2.1. Клиническая характеристика больных, принявших участие в исследовании...	46
2.2. Методы исследования.....	51
ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПАРАМЕТРОВ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, АРТЕРИАЛЬНОЙ ЖЕСТКОСТИ, ЦЕНТРАЛЬНОГО АОРТАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ, ПРЕДИАБЕТОМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА...	56
3.1. Сравнительный анализ значений суточного профиля артериального давления у пациентов с артериальной гипертонией, предиабетом и сахарным диабетом 2 типа.....	57
3.2. Сравнительный анализ значений артериальной жесткости и центрального аортального давления у пациентов с артериальной гипертонией, предиабетом и сахарным диабетом 2 типа.....	59
3.3. Сравнительный анализ структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка, толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий и	

индексов резистентности почечных артерий у пациентов с артериальной гипертонией, предиабетом и сахарным диабетом 2 типа.....62

ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ И ВАЗОПРОТЕКТИВНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ КОМБИНИРОВАННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ПРЕДИАБЕТОМ.....67

4.1. Динамика суточного профиля артериального давления на фоне применения комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, диуретика и бигуанида у пациентов с артериальной гипертонией и предиабетом.....68

4.2. Динамика суточного профиля артериального давления на фоне применения комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, диуретика и агониста имидазолиновых рецепторов у пациентов с артериальной гипертонией и предиабетом.....71

4.3. Динамика суточного профиля артериального давления на фоне применения комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, агониста имидазолиновых рецепторов и бигуанида у пациентов с артериальной гипертонией и предиабетом.....74

4.4. Динамика суточного профиля артериального давления на фоне применения комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, диуретика и антагониста кальция у пациентов с артериальной гипертонией и предиабетом.....77

4.5. Сравнительная эффективность влияния различных вариантов комбинированной фармакотерапии на суточный профиль артериального давления у пациентов с артериальной гипертонией и предиабетом.....79

4.6. Динамика параметров артериальной жесткости и центрального аортального давления на фоне применения комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, диуретика и бигуанида у пациентов с артериальной гипертонией и предиабетом83

4.7. Динамика параметров артериальной жесткости и центрального аортального давления на фоне применения комбинации ингибитора

ангиотензинпревращающего фермента, диуретика и агониста имидазолиновых рецепторов у пациентов с артериальной гипертонией и предиабетом85

4.8. Динамика параметров артериальной жесткости и центрального аортального давления на фоне применения комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, агониста имидазолиновых рецепторов и бигуанида у пациентов с артериальной гипертонией и предиабетом87

4.9. Динамика параметров артериальной жесткости и центрального аортального давления на фоне применения комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, диуретика и антагониста кальция у пациентов с артериальной гипертонией и предиабетом89

4.10. Сравнительная эффективность влияния различных вариантов комбинированной фармакотерапии на параметры артериальной жесткости и центрального аортального давления у пациентов с артериальной гипертонией и предиабетом.....91

ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ КОМБИНИРОВАННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА, ТОЛЩИНУ КОМПЛЕКСА ИНТИМА-МЕДИА ОБЩИХ СОННЫХ АРТЕРИЙ И ИНДЕКСЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ПОЧЕЧНЫХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ПРЕДИАБЕТОМ.....95

5.1. Динамика параметров структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка, толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий и индексов резистентности почечных артерий на фоне применения комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, диуретика и бигуанида у пациентов с артериальной гипертонией и предиабетом96

5.2. Динамика параметров структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка, толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий и индексов резистентности почечных артерий на фоне применения комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, диуретика и агониста

имидазолиновых рецепторов у пациентов с артериальной гипертонией и предиабетом.....	99
5.3. Динамика параметров структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка, толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий и индексов резистентности почечных артерий на фоне применения комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, агониста имидазолиновых рецепторов и бигуанида у пациентов с артериальной гипертонией и предиабетом.....	102
5.4. Динамика параметров структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка, толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий и индексов резистентности почечных артерий на фоне применения комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, диуретика и антагониста кальция у пациентов с артериальной гипертонией и предиабетом	105
5.5. Сравнительная эффективность влияния различных вариантов комбинированной фармакотерапии на показатели структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка, толщину комплекса интима-медиа общих сонных артерий и индексы резистентности почечных артерий у пациентов с артериальной гипертонией и предиабетом.....	108
ГЛАВА 6. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ КОМБИНИРОВАННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ НА ГЛИКЕМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ПРЕДИАБЕТОМ.....	113
ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	119
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	141
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ.....	143
ВЫВОДЫ.....	154
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	156
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	158
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	159
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	162

ВВЕДЕНИЕ (общая характеристика работы)

Актуальность работы. В России и зарубежных 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 [4,8, 20,70,180,240]. При этом, несмотря на активное внедрение в клиническую практику современных антигипертензивных препаратов, достижение целевого уровня (ЦУ) артериального давления (АД) в Российской Федерации составляет 23-27,7% [5,8,42].

Одной из возможных причин неудовлетворительного контроля АГ и высокой частоты развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) является нередкое ее сочетание с различными коморбидными состояниями, в частности, с нарушениями углеводного обмена (НУО): сахарный диабет (СД) 2 типа, предиабет [70]. Распространенность сочетания АГ с СД 2 типа достигает среди населения 40,6% (в некоторых регионах России – 88,7%), с предиабетом – до 20-50% [17,35,63,219]. 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 [219]. 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 ССО и создает трудности для обеспечения эффективного лечения у данной категории больных [52,60,80,141,209]. В то же время не до конца изучено, влияет ли наличие ранних НУО у пациентов с АГ и предиабетом 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 антигипертензивной терапии 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 (International Diabetes Federation) 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 [150]. Вместе с тем состояние предиабета в четверти случаях может трансформироваться как в СД 2 типа, так и вернуться к нормальным значениям уровня глюкозы [173]. Одной из групп препаратов, обладающих доказанным эффектом в отношении профилактики развития СД 2 типа, являются бигуаниды, а именно, метформин. В исследовании DPP применение метформина ассоциировалось с уменьшением частоты манифестации СД в 31% случаях с сохранением длительного эффекта у 83% пациентов [161]. По результатам продленного исследования DPP (DPPOS), через 10 лет наблюдения у больных сохранялся эффект снижения перехода в СД 2 типа на 56% [214]. Кроме того, в ряде исследований у метформина выявлены не только антигипергликемические эффекты, но и дополнительные плеiotропные свойства, такие как антиатерогенный, кардиопротективный, антигипертензивный и другие [123,179,253,270].

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_1 - имидазолиновых рецепторов (АИР) – моксонидин, оказывающий достаточно выраженное антигипертензивное действие и уменьшающий инсулинорезистентность (ИР) [110,111,156,230].

Вместе с тем, эффективность влияния моксонидина и метформина в составе комбинированной антигипертензивной терапии на показатели СПАД, артериальной ригидности, ЦАД, СФСМЛЖ, ТКИМ ОСА и IR 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 [6,21,52,60]. Кроме того, СФСМЛЖ у пациентов с АГ и ранними НУО малоизучены.

В соответствии с современными рекомендациями, препаратами выбора для лечения АГ у пациентов с метаболическими нарушениями являются иАПФ, блокаторы рецепторов к АТ II, АИР [27,36,44,48,64,71,72,73,180,262]. 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 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 с агонистом имидазолинового рецептора 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 антиремоделирующего 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 механизмах 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, ТКМ 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 иАПФ, АИР и бигуанид способствует статистически более выраженному улучшению основных показателей СМАД, жесткости сосудистой стенки и ЦАД по сравнению с использованием комбинации иАПФ, ТД с бигуанидом или АИР и обеспечивает сопоставимые антигипертензивный и вазопротективный эффекты в сравнении с комбинацией иАПФ, ТД и 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.

Внедрение результатов исследования в практику

Практическая часть полученных данных внедрена в клиническую практику кардиологического отделения МБУЗ КГК «Больница скорой медицинской помощи», кардиологического, терапевтического отделений и отделения дневного стационара ГБУЗ РА «Майкопская городская клиническая больница». Результаты проведенного исследования включены в учебно-педагогический и научно-исследовательский процесс на кафедре госпитальной терапии, кафедре факультетской терапии, кафедре поликлинической терапии с курсом ОВП (семейная медицина) ФПК и ППС и кафедре пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

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 гипертензия 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 гипертензия» (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 гипертензия 2019: профилактика и лечение» (г. Москва, 2019), Российском национальном конгрессе кардиологов (г. Екатеринбург, 2019), XVI Всероссийском конгрессе «Артериальная гипертензия 2020» (г. Ярославль, 2020), IX Международном форуме кардиологов и терапевтов (г. Москва, 2020).

Объем и структура работы

Текст диссертации представлен на 193 страницах и включает в себя введение, аналитический обзор литературы, описание материалов и методов исследования, четыре главы, включающие собственные результаты исследования, а также их обсуждение, заключение, клинические примеры, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений и условных обозначений, список литературы. Научная работа содержит 40 таблиц и 27 рисунков. Список литературы состоит из 272 источников, включая 80 отечественных и 192 зарубежных печатных работ.

Личный вклад автора

Диссертант совместно с научным руководителем разработал дизайн исследования, лично выполнил отбор пациентов согласно критериям включения/невключения. Соискатель самостоятельно выполнял СМАД,

ультразвуковое исследование сердца, брахиоцефальных и почечных артерий, а также наблюдал пациентов в течении всего периода исследования. Диссертант участвовал в обследовании и консультации пациентов эндокринологом; анализировал и интерпретировал результаты лабораторных обследований. Автором самостоятельно проведена статистическая обработка и анализ полученных данных; написан текст диссертационной работы; сформулированы выводы и практические рекомендации.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 27 научных работ, в том числе 4 статьи в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных изданий, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ и в международные реферативные базы данных.

**ГЛАВА 1. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ И ПРЕДИАБЕТ:
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И
ОСОБЕННОСТИ СОВРЕМЕННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ
(Обзор литературы)**

**1.1. Артериальная гипертензия и нарушения углеводного обмена: масштабы
проблемы и медико-социальная важность**

В наблюдательном многорегиональном исследовании ЭССЕ-РФ, проведенном в 2012-2014 гг., была рассмотрена частота встречаемости АГ и других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в России [8,20,70]. Частота регистрации АГ составила 43,5% (у мужчин – 45,4%, у женщин – 41,6%). При сравнении с данными, полученными при мониторинге АГ, выполненном в ходе целевой программы в 2003-2010 гг., было выявлено, что численность популяции АГ возросла [8,51,70]. В целом, встречаемость АГ в России сопоставима с европейской и составляет 30-45% [4,5,8,36,64,73,180,262]. Так, в исследование PURE, охват которого составил 17 стран и включил более 153 тыс. человек, АГ выявлялась у 40,7% [240].

Важно, что АГ не только одно из часто встречающихся нозологий, но и ключевая причина развития кардио-, нефро- и цереброваскулярных катастроф: инфаркта миокарда, инсульта, хронической сердечной недостаточности, почечной недостаточности и других [70,72,73,180,262]. Несмотря на успехи в лечении АГ сохраняется высокая частота регистрации сердечно-сосудистых событий на фоне терапии, что в значительной мере связано с ее сочетанием с другими факторами риска, в частности, с НУО: СД, предиабетом, метаболическим синдромом [8,43,70,71,180,219].

В последнее десятилетие течение заболеваемости СД приобрело характер пандемии. По данным IDF, в мире число больных СД в 2011 году составило 366 млн. человек (8,3% общей численности населения), из них 85-95% больных страдали СД 2 типа [71,152,228]. При этом в конце 2015 года СД выявлялся уже у

415 млн. людей [29,150]. Вместе с тем происходит и «омоложение» СД 2 типа - около половины пациентов находятся в возрастной категории 40-59 лет [150]. Полагают, что к 2040 году количество больных СД увеличится до 642 млн. человек [150]. Таким образом, прогнозируется, что через 20 лет каждый десятый житель планеты будет иметь СД. Однако прогнозы не совпадают с фактической реальностью. Так, встречаемость СД в мире в 2010 году (285 млн.) превысила прогнозируемую (246 млн.) на 14% [71]. По данным IDF, СД в России зафиксирован у 12,1 млн. человек [150]. Однако, по данным Госрегистра, количество больных составило 4 млн. 348 тысяч, из них более 4 млн. - лица с СД 2 типа [17]. Вместе с тем в половине случаев СД 2 типа остается не выявленным, что было подтверждено в крупном российском эпидемиологическом исследовании NATION [16,29,150]. Кроме того, по данным эпидемиологического исследования, включавшего 20 регионов РФ, оказалось, что истинная распространенность СД превышала зафиксированную по обращаемости в 2-3 раза [62,71].

Ряд исследований продемонстрировали, что СД является настолько мощным фактором риска сердечно-сосудистой патологии, что его можно приравнять в этом отношении к ишемической болезни сердца [145,178]. В нескольких исследованиях, включая OASIS, было показано, что смертность вследствие любых сердечно-сосудистых причин у больных СД без указания на кардиоваскулярные заболевания в анамнезе и у лиц без СД с предшествующей ишемической болезнью сердца, сопоставима [145,178]. Установлено, что инсульт у пациентов с СД 2 типа развивается в 1,8 - 6 раз чаще, чем у больных без СД [139]. Эти результаты послужили поводом причислить СД Американской кардиологической ассоциацией к ССЗ [13]. Кроме того, одной из основных причин летальных исходов у больных СД 2 типа является диабетическая нефропатия, по частоте встречаемости сопоставимая с кардиоваскулярной и онкологической патологией [17].

Высокий рост заболеваемости СД и связанных с ним осложнений послужил причиной принятия в 2006 году «Резолюции о создании государственных национальных программ по предупреждению, лечению и профилактике СД»,

направленных, в первую очередь, на активный скрининг и раннюю диагностику заболевания [17,71].

Важным является и тот факт, что к моменту развития СД 2 типа около 50% пациентов страдают АГ [249]. В крупном исследовании ARIC, проведенном в США и включавшем 12550 лиц без СД в анамнезе в возрастном диапазоне 45-64 года, было продемонстрировано, что через 6 лет у лиц с АГ риск развития новых случаев СД 2 типа был в 2,43 раза выше, чем у пациентов с нормальным АД [143]. Более того, распространенность сочетания АГ и СД 2 типа достигает 40,6%, а в некоторых регионах России - 88,7% [17]. При этом риск развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений возрастает в 3-4 раза [219].

В последнее время все большее внимание привлекают ранние НУО (предиабет), к которым относят НТГ и нарушенную гликемию натощак (НГН) [7,15,18,30,54,71,117,228]. По результатам исследования первичного звена EUROASPIRE IV, частота встречаемости лиц с предиабетом в России и в общей популяции (14 стран) составила 28,4% и 27,8% соответственно [53,163]. В исследовании NATION ранние НУО выявлялись в среднем у 19,3% лиц [16]. Однако, по результатам Российского многоцентрового скринингового исследования, проведенного в 2013-2014гг., предиабет диагностировался в 14,4%-36,4% случаях [78]. По данным IDF, в мире НТГ страдают 318 млн. человек (6,7% взрослого населения) [150]. Прогнозируется, что к 2040 году таких людей будет насчитываться 482 млн. В различных популяциях встречаемость НГН составляет 7-14%, тогда как НТГ - 12-25% [14,71]. В США НГН и НТГ регистрируется у 26% и 15% соответственно, однако необходимо учитывать, что в США иные критерии диагностики НГН. В Московском проспективном популяционном исследовании НТГ определялась у 3,3% мужчин и у 7,7% у женщин в возрасте 30-64 лет. Вместе с тем распространенность НТГ в России составляет в среднем 6% среди мужчин и 10% среди женщин [14]. Для сравнения - в США НТГ регистрируется у 11,2% населения, без учета пола. Между тем среди черного населения США, НТГ встречается чаще, и составляет 14% среди мужчин и 17% среди женщин.

Установлено, что частота выявления предиабета увеличивается с возрастом [150]. Кроме того, есть данные о более частой встречаемости НТГ у женщин [150].

Предиабет является неустойчивым состоянием. Ежегодно у 4-15% лиц с предиабетом развивается СД 2 типа [71,74,173]. В то же время НТГ и НГН обладают одинаковыми шансами трансформации в СД 2 типа. Есть данные о том, что примерно у 25% лиц ранние НУО прогрессируют в СД, 50% остаются в диапазоне значений предиабета и у 25% нормализуются гликемические показатели за период наблюдения 3-5 лет [74,173]. Однако при более длительных сроках примерно у 70% лиц развивается СД 2 типа. В двух других исследованиях с участием мужчин, за 5 и 10 лет наблюдения СД 2 типа развился у 15%. Подчеркивается, что в исследовании S. Sodeberg и соавторов, в течение 11 лет наблюдения за лицами с НТГ у 30% развился СД 2 типа, у 35% сохранялась НТГ и у 35% углеводный обмен нормализовался [14,71]. Проспективное исследование UKPDS позволило определить, что изменения, ведущие к развитию СД 2 типа, начинают развиваться за 10-12 лет, и к моменту клинической манифестации только около 50% β -клеток поджелудочной железы секретируют инсулин [250]. За 5-6 лет до развития дебюта диабета функциональной способностью обладают до 75% β -клеток, что эквивалентно предиабету.

Более того, уже на стадии ранних НУО существует высокий риск развития ССЗ [30,54,74, 89,117,228]. В многочисленных проспективных исследованиях (DECODE, UKPDS, Funagata Diabetes Study, The Rancho Bernardo Study, Whitehall Study, Paris Study, Helsinki Policemen Study) были получены данные, которые стали поводом считать предиабет, в частности НТГ, независимым фактором риска ССЗ (уровень доказательности А, класс I) [21,30,54,93,94,117,118,200,228,241,243,249]. В исследовании DECODE было показано, что повышение постпрандиальной гликемии более 8-9 ммоль/л увеличивает риск смертности от ССЗ в 2 раза, а выше 14 ммоль/л - в 3 раза [241]. В метаанализе M. Coutinho и соавторов, включавшем данные 95783 человек с периодом наблюдения около 12 лет, выявлено, что при значениях уровня глюкозы крови 7,8 ммоль/л через 2 часа после ПГТТ риск развития сердечно-сосудистых событий повышается уже в 1,58 раза [118]. В ряде

исследований оценивалась взаимосвязь гликированного гемоглобина (HbA1c) с риском развития ССЗ, который также оказался повышен [166,254,259]. Большинство исследований, изучавших сопряженность предиабета с сердечно-сосудистыми событиями, выявили более значимую ассоциацию НТГ с кардиоваскулярными осложнениями. Однако существует ряд проспективных наблюдательных исследований, показавших связь не только НТГ, но и НГН с высоким риском развития сердечно-сосудистых исходов [81,134,172]. Кроме того, доказано, что наличие предиабета увеличивает риск развития ССЗ на 20% [134,172].

В этой связи важно, что в 20-50% случаев встречается сочетание предиабета и АГ [13,35,63]. В российской популяции гипергликемия у больных АГ выявляется чаще, чем у лиц с нормальным АД [70]. Более того, установлено, что сочетание АГ с ранними НУО увеличивает риск развития как кардио-цереброваскулярных (ишемическая болезнь сердца, инсульт, заболевания периферических артерий), так и микрососудистых осложнений (нефро-, ретино- и нейропатия) уже в 2-3 раза [219]. Ранние НУО включены в стратификацию факторов общего сердечно-сосудистого риска у больных АГ [36,73,180].

Таким образом, в настоящее время имеется высокая распространенность АГ, СД, предиабета и, что очень важно, их сочетания, многократно увеличивающее риск развития ССО и инвалидизации пациентов. Важно и то, что у пациентов с АГ и НУО риск кардиоваскулярных осложнений возрастает начиная от стадии предиабета. Учитывая высокую конверсию предиабета в СД 2 типа своевременное выявление и лечение ранних НУО имеет большое медико-социальное значение. В связи с этим представляется целесообразным изучение механизмов взаимосвязи АГ и НУО для определения оптимальных точек приложения немедикаментозного и лекарственного воздействия.

1.2. Взаимосвязь артериальной гипертензии и нарушений углеводного обмена: основные механизмы

В 1988г. G.M. Reaven [222] предложил термин «метаболический синдром»: сочетание АГ, НУО (предиабет/СД) и гиперинсулинемии, в основе которого лежит инсулинорезистентность (ИР). Известно, что ИР является генетически детерминированным состоянием, обусловленным в значительной мере дефектом генов, отвечающих за передачу импульса при соединении инсулина с рецепторами и образование внутриклеточного транспортера глюкозы типа 4 (Glut-4) [79]. ИР сопровождается компенсаторной гиперинсулинемией, которая изначально поддерживает углеводный обмен в состоянии относительной нормы, но ведет к метаболическим и гемодинамическим нарушениям, поражению органов-мишеней, сопровождающихся развитием ССЗ и СД 2 типа [7].

Существует несколько патофизиологических механизмов, объясняющих повышение АД при ИР [13]. Причем эти изменения наблюдаются как у лиц с ожирением, так и у пациентов с нормальной массой тела. В перивентрикулярной области гипоталамуса, инсулин, проходя через гематоэнцефалический барьер, напрямую блокирует парасимпатическую нервную систему, тем самым активируя симпато-адреналовую систему (САС) [102]. Кроме того, реагирование барорецепторов на вазодилатацию и гипотензию, вызванную инсулином, приводит также к стимуляции САС [13]. Подавление парасимпатической нервной системы и активация САС приводит к увеличению сердечного выброса и частоты сердечных сокращений (ЧСС), что сопровождается вазоконстрикцией, повышением общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), и соответственно, АД [239]. Между тем существует предположение и о том, что гиперстимуляция САС является причиной развития ИР [13].

Кроме того, инсулин напрямую связывается со своими рецепторами в проксимальных канальцах почечных нефронов, приводя к повышению реабсорбции натрия и воды, что сопровождается увеличением объема циркулирующей крови, сердечного выброса и, соответственно, АД [102]. Инсулин

также воздействует на Na-K- и Ca-Mg-АТФазы клеточных мембран сосудов и приводит к повышенному поступлению натрия и кальция внутрь клетки, способствуя увеличению сопряженности рецепторов с сосудосуживающими факторами, повышая ОПСС и АД [199].

В экспериментальных работах R.W. Stout наглядно было показано, что инсулин в условиях ИР обладает митогенными свойствами [236]. Вызывая гиперстимуляцию митоген-активированной протеинкиназы (МАРК) через каскад посредников (ras, raf, MEK), инсулин, способствует активации роста гладкомышечных клеток, их пролиферации и миграции в стенке сосудов, сопровождающееся ее утолщением, и одновременно повышает синтез эндотелием сосудосуживающих факторов - эндотелина-1 и тромбоксана А₂, оказывая атерогенное и гипертензивное действие.

Однако существует и «обратная» гипотеза, заключающаяся в том, что ИР может развиваться при длительном течении АГ, что показано в нескольких исследованиях [68]. Объясняется это развивающейся гиперактивностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). В экспериментальных работах были получены данные о том, что ангиотензин (АТ) II блокирует тирозин-фосфорилирование белков IRS-1 и IRS-2, стимулирующих фосфатидил-инозитол-3-киназу (PI3-K) в инсулинзависимых тканях и активирует митогенные свойства инсулина, тем самым нарушает образование оксида азота, поступление глюкозы в клетки, усиливает синтез вазоконстрикторного эндотелин-1 и инициирует атерогенез [133]. Таким образом, РААС участвует в регуляции чувствительности тканей к инсулину, способствуя развитию ИР и нарушению углеводного и липидного обменов.

Долгое время в экспериментальных исследованиях получали противоречивые результаты в отношении активности ренина плазмы и АТ II при СД. Тем не менее, большинством исследователей было признано, что СД сопровождается гипоренинемическим гипоальдостеронизмом [96,99]. В нескольких исследованиях была показана обратная зависимость между уровнем HbA_{1c} и активностью ренина плазмы у больных СД [99]. Вместе с тем

гемодинамические и структурные изменения при СД при наличие низкой активности ренина можно объяснить высоким уровнем АТ II, обладающего способностью синтезироваться локально в различных тканях (почки, сердце, эндотелий сосудов) [131]. Кроме того, клетки этих тканей синтезируют или захватывают ренин и ангиотензиноген, а также содержат ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) и рецепторы к АТ II. В почках АТ II приводит к склерозированию и фиброзированию почечной ткани, внутриклубочковой гипертензии; в сердце - к гипертрофии и фиброзу сердечной мышцы; в сосудистой стенке – к образованию артериоло- и атеросклеротических изменений [128]. Кроме того, в ткани сердца обнаружены рецепторы к синтезу альдостерона и к самому альдостерону, что также ассоциировано с возможным развитием гипертрофии и фиброза миокарда [92]. При СД также отмечается повышенная чувствительность органов-мишеней к действию АТ II [245]. Возможно, это связано с высокой концентрацией АТ₁-рецепторов или нарушенным соотношением АТ₁- и АТ₂-рецепторов. Вместе с тем снижение активности оксида азота усиливает вазоконстрикторное действие АТ II [263].

Lam & Leung [169], используя иммуногистохимические методики, обнаружили компоненты РААС (ангиотензиноген, АПФ, АТ₁- и АТ₂-рецепторы) в β -клетках поджелудочной железы человека. Более того, были получены данные, доказывающие, что АТ II соединяясь с АТ₁-рецепторами β -клеток поджелудочной железы, тормозит синтез инсулина. В эксперименте на мышах при добавлении блокатора АТ₁-рецепторов к инкубационной среде ранняя фаза секреции инсулина восстанавливалась [170].

Кроме того, есть предположение, что в усилении ИР участвуют провоспалительные цитокины – интерлейкин - 6 и фактор некроза опухоли - α . Интерлейкин-6, источником которого являются адипоциты и макрофаги, не только стимулирует синтез липопротеинлипазы, но и способствует подавлению образования и активации расщепления гликогена за счет стимуляции гликогенфосфорилазы, что сопровождается увеличением образования глюкозы в печени. Фактор некроза опухоли - α , синтезируемый моноцитами и макрофагами,

подавляет активность внутриклеточных переносчиков глюкозы Glut-4, что приводит к снижению ее утилизации [9,66,76].

В развитии НУО основная роль принадлежит ИР печени, мышечной и жировой тканей [238]. Нарушение чувствительности печени к инсулину сопровождается распадом гликогена (гликогенолиз) и повышенным синтезом глюкозы *de novo* (глюконеогенез), с последующим ее выходом в кровоток в большом количестве. Снижение чувствительности мышечной ткани к инсулину проявляется нарушением поступления глюкозы в клетку. ИР жировой ткани сопровождается нарушением антилиполитического действия инсулина, что проявляется избыточным образованием атерогенных липопротеидов очень низкой плотности, участвующих в процессе атерогенеза. Продолжительное время β -клетки поджелудочной железы продолжают продуцировать в большом количестве инсулин, приводя к компенсаторной гиперинсулинемии, тем самым поддерживая углеводный обмен в норме. Впоследствии ресурсы β -клеток истощаются, что обуславливает снижение секреции инсулина, ухудшение утилизации глюкозы и усиление глюконеогенеза в печени и, в конечном счете, развитие СД 2 типа [238].

В основе развития НГН и НТГ лежат разные патофизиологические нарушения [132]. Ключевым дефектом при НГН является ИР печени. При проведении ПГТТ у больных с НГН выявляется дефект первой (0-10мин) и ранней (0-30 мин) фаз инсулинового ответа. Сочетание дефекта секреции инсулина и ИР печени, характеризующейся повышенным синтезом глюкозы печенью, приводит к гипергликемии натощак и в течение одного часа после ПГТТ. Вместе с тем поздняя фаза секреции инсулина не нарушена, что позволяет в комбинации с нормальной чувствительностью мышечной ткани к инсулину восстанавливать нормальный уровень глюкозы. Возможно, при НГН дисфункция β -клеток, сопровождается низкой массой β -клеток, измененной секрецией глюкагоноподобного пептида-1 и образованием глюкагона в большом количестве.

Основным патогенетическим механизмом развития НТГ является ИР мышечной ткани [132]. Для больных с НТГ характерно снижение ранней и поздней фаз секреции инсулина при проведении ПГТТ. Сочетание дефекта секреции

инсулина и ИР мышечной ткани приводит к длительной гипергликемии. Нормальный уровень глюкозы натощак обусловлен отсутствием повышенной эндогенной продукции глюкозы печенью. НТГ сопровождается дисфункцией β -клеток поджелудочной железы, сниженным образованием глюкозозависимого инсулиотропного полипептида и повышенной секрецией глюкагона. При сочетании НГН и НТГ регистрируется снижение всех фаз инсулинового ответа и нарушение чувствительности как печени, так и периферических тканей, сопровождающееся снижением секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы.

Вместе с тем при гиперинсулинемии в бассейн воротной вены выбрасывается большое количество свободных жирных кислот, попадающих в печень и используемых для синтеза липопротеидов очень низкой плотности (переносчик эндогенных триглицеридов) и глюкозы (глюконеогенез) [50]. В кровотоке из триглицеридов, образовавшихся под действием ферментов и эфиров холестерина, источником которых являются липопротеиды высокой плотности, формируются мелкие частицы липопротеидов низкой плотности. Липопротеиды низкой плотности, обладающие атерогенными свойствами, неконтролируемо захватываются макрофагами, превращаются в пенистые клетки атеросклеротических бляшек, которые делают их нестабильными. Макрофаги, выделяя ферменты металлопротеазы легко разрывают тонкую соединительнотканную капсулу, где на месте разрыва формируется тромб. ИР и гипергликемия являются инициаторами увеличения уровня факторов VII и XII, ингибитора активатора плазминогена-1, фибриногена, и снижения уровня тканевого активатора плазминогена [142,228]. Повышенный уровень глюкозы приводит к дисфункции тромбоцитов, путем изменения гомеостаза кальция и сопровождающееся дефектами адгезии, активации и агрегации [130,228]. Гипергликемия вызывает повышенное образование гликопротеидов (Ib и IIb/IIIa) и P-селектина, усиливает работу сигнального пути P2Y₁₂. Вместе с тем свободные жирные кислоты блокируют PI3K- инсулиновые пути, что приводит к выработке эндотелием в повышенном количестве вазоконстрикторов (эндотелин-1,

тромбоксан А2) и медиаторов воспаления (лейкотриены серии 4) и нарушению образования вазодилататоров – оксида азота и простациклина, сопровождающееся пролиферацией и миграцией гладкомышечных клеток [50]. Такая цепь биохимических реакций, сопровождается атеротромбозом коронарных, церебральных и периферических артерий и объясняет высокую степень риска ССО при ИР. Кроме того, в последние годы проведено много исследований, показавших, что ИР является одним из механизмов, лежащих в основе атерогенеза, и сопровождается высокой летальностью от ишемической болезни сердца [79,199].

В крупном исследовании IRAS, была выявлена прямая зависимость между степенью ИР и атерогенностью липидного профиля, активностью системы коагуляции и ТКИМ ОСА как у обследуемых без СД, так и у больных СД 2 типа [146]. Кроме того, в исследованиях Paris prospective, Busselton и Helsinki Policemen была показана связь между гиперинсулинемией и ишемической болезнью сердца не только у пациентов с СД 2 типа, но и без него [93]. Таким образом, ИР и гиперинсулинемия способствуют развитию атеросклероза как у пациентов с СД 2 типа, так и у больных, предрасположенных к нему, что в свою очередь, также является важным фактором риска формирования и прогрессирования АГ.

Показано, что гипергликемия нарушает работу дыхательной цепи митохондрий и приводит к повышенной выработке активных форм кислорода, которые активируют протеинкиназу С и способствуют синтезу тромбоксана и нарушению образования оксида азота [116,210,228]. Установлено, что это приводит к прогрессированию эндотелиальной дисфункции, в том числе при нормальном уровне глюкозы. Данный феномен объясняет развитие микро- и макрососудистых осложнений у больных с СД, даже при контроле уровня глюкозы, и называется «памятью метаболизма» [109,228].

Кроме того, ИР способствует снижению поступления кальция внутрь кардиомиоцитов через медленные каналы L-типа и приводит к обратному току через $\text{Na}^{2+}/\text{Ca}^{2+}$ -обменник, уменьшая его сократимость [217,228]. Гипергликемия «запускает» механизмы накопления активных форм кислорода, сигнальной активности AGE/RAGE и активацию гексоаминового пути в кардиомиоцитах, что

сопровождается нарушением коронарного кровоснабжения, развитием гипертрофии и фиброза миокарда с нарушением его функций [97,228].

Вместе с тем гипергликемия при ИР обладает нефротоксическим действием, заключающимся в неферментативном гликозилировании белков и липидов мембран, нарушающих структуру и функцию почек [105]. Высокий уровень глюкозы приводит к повышению проницаемости почечных сосудов путем активации фермента протеинкиназы С. Гипергликемия, активируя окислительные реакции, способствует повышенному образованию свободных радикалов, обладающих повреждающим действием. Окисленные липопротеиды низкой плотности, образующиеся в большом количестве при ИР, проходят через поврежденный эндотелий капилляров почечных клубочков и дают начало формированию коллагеновых волокон [189]. Высокая активность почечного АТ II приводит к нарушению внутрпочечной гемодинамики и формированию структурных изменений ткани почек при НУО [131].

Таким образом, повреждение почек и нефропатия, ассоциированные с гипергликемией и ИР, также способствуют развитию АГ или ее прогрессированию. В свою очередь, в нескольких исследованиях было показано, что неконтролируемая АГ увеличивает риск почечной недостаточности в 10-25 раз [193,208]. Вместе с тем этот риск увеличивается в 30 раз при сочетании АГ и СД. Гипергликемия и длительное воздействие АГ на приносящую артериолу нарушают ее тонус и способность сужаться в ответ на повышение АД [13]. В результате этого высокое гидравлическое давление передается на капиллярную сеть, вызывая гипертензию внутри клубочков. В дополнение к этому АТ II и другие сосудосуживающие факторы приводят к спазму эфферентной артериолы, усиливая внутриклубочковую гипертензию, повреждающую эндотелий, базальную мембрану капилляров, почечный мезангий в клубочках и другие структуры, что приводит к формированию гломерулосклероза, сопровождающегося развитием сначала микроальбуминурии, а затем и протеинурии [131]. В крупном исследовании WESDR было показано, что у больных СД 2 типа в сочетании с микроальбуминурией и протеинурией риск развития ССЗ был соответственно в 2,2

и 3,7 раз выше, чем у обследуемых с нормальной фильтрационной функцией почек [251].

Таким образом, такой высокий риск развития ССО при сочетании АГ и НУО можно объяснить каскадом сложных биохимических процессов, в основе которых лежат ИР и гиперактивность РААС и САС.

Итак, в настоящее время установлена тесная взаимосвязь между АГ и различными видами НУО, что в значительной мере обусловлено общими механизмами формирования данных патологических состояний. Следовательно, необходима безусловно одновременная целенаправленная коррекция этих сопряженных патологических процессов уже на ранних стадиях их развития, что будет способствовать снижению сердечно-сосудистых рисков и улучшению прогноза.

1.3. Современные возможности фармакотерапии у пациентов с артериальной гипертонией и предиабетом

Учитывая высокий риск развития ССО и СД 2 типа у пациентов с АГ и предиабетом антигипертензивная терапия у этой категории лиц должна быть направлена, как на улучшение прогноза и качества жизни, так и обладать положительными метаболическими эффектами [75,219]. Еще в исследовании UKPDS было показано преимущество «жесткого» контроля АД в отношении ССО перед достижением нормального уровня углеводного обмена [249]. Однако у лиц с недавно развившимся СД 2 типа и без анамнеза сердечно-сосудистой патологии, было больше преимуществ при более «жестком» контроле гликемических показателей [54,117,228,248]. Возможно, это связано с выявлением эффекта «метаболической памяти», что определяет необходимость достижения нормальных гликемических показателей на более раннем этапе [109]. Поэтому у лиц с АГ и предиабетом должна быть назначена терапия, направленная не только на достижение целевых уровней (ЦУ) АД, но и на нормализацию углеводного обмена на ранних стадиях его нарушения. Представляет интерес гипотеза о выделении

пяти этапов потери массы и функции β -клеток поджелудочной железы, предложенная Гордон Вейером [77]. Первые две стадии соответствуют предиабету. Считается, что при своевременном начале приема препаратов, возможен эффект сохранения и восстановления функции β -клеток.

На первом месте в списке антигипертензивных лекарственных средств для больных АГ с НУО находятся группы препаратов, подавляющих РААС [36,48,54,64,71,72,73,117,180,228,262]. Одним из представителей блокаторов РААС являются иАПФ, показавшие свою эффективность в снижении риска развития ССО и новых случаев СД 2 типа [87,101,103,148,197]. Предотвращая образование АТ II, иАПФ уменьшают ОПСС и реабсорбцию натрия и воды в почках, подавляют гиперактивность САС, снижают синтез альдостерона и антидиуретического гормона, что закономерно обеспечивает антигипертензивный эффект [67]. Между тем иАПФ реализуют свое антигипертензивное действие путем снижения ОПСС, осуществляемое не только за счет уменьшения образования АТ II, но и увеличения содержания кининов, поскольку не происходит их разрушения ангиотензинпревращающим ферментом, что способствует повышению образования брадикинина и оксида азота. Уменьшение синтеза АТ II приводит к расширению выносящей артериолы клубочков, сопровождающееся снижением внутриклубочкового давления, гиперфльтрации, и замедлению формирования гломерулосклероза, тем самым обеспечивая нефропротективный эффект. Кроме того, иАПФ тормозят пролиферативные процессы в органах-мишенях, содержащих рецепторы к АТ II (миокард, сосудистая стенка), что приводит к уменьшению ремоделирования миокарда и сосудистой стенки [67].

В мета-анализе Blood pressure Lowering treatment Trialists' Collaboration было показано, что иАПФ снижают риск инсульта на 30%, ишемической болезни сердца на 20%, смерти от сердечно-сосудистых причин на 26% по сравнению с плацебо [197]. Доказано, что иАПФ способны приводить к регрессу гипертрофии миокарда ЛЖ (ГЛЖ) [160]. В исследованиях RHYLLIS и SECURE, было показано, что терапия иАПФ приводит к уменьшению ТКИМ сонной артерии [71,176,268]. Кроме того, в крупных многоцентровых рандомизированных исследованиях было

установлено, что применение иАПФ у лиц с АГ ассоциировалось со снижением риска формирования СД 2 типа на 14-34% (CAPPP, HOPE, ALLHAT, PEACE) [87,101,103,148].

Положительный метаболический эффект иАПФ можно объяснить их воздействием на гиперактивную локальную РААС поджелудочной железы, подавляющей образование инсулина и приводящей к развитию ИР периферических тканей, существование которой показано в экспериментальных исследованиях [170,242]. Кроме того, существует гипотеза о том, что блокаторы РААС предотвращают переход в СД 2 типа путем воздействия на жировую ткань, богатую рецепторами к АТ II [137]. Это приводит к нарушению дифференцировки адипоцитов и уменьшению накопления жира в клетках печени и скелетной мускулатуры, тем самым повышая их чувствительность. Доказанное предупреждение развития СД 2 типа несколькими препаратами этой группы дает возможность предположить наличие класс-эффекта иАПФ в отношении профилактики СД 2 типа. В экспериментальных исследованиях было показано, что блокаторы РААС улучшали чувствительность тканей к инсулину путем стимуляции активности Glut-4 и гексокиназы - ключевого фермента глюкозы в мышцах крыс [167]. Вместе с тем на модели крыс с диабетом и ожирением (ZDF-крысы) блокаторы РААС устраняли эффект АТ-II на PI3-K, что повышало чувствительность к инсулину [196]. В другом исследовании на модели ZDF-крыс применение периндоприла или ирбесартана приводило к нормализации первой фазы секреции инсулина и улучшению структуры β -клеток поджелудочной железы, сопровождавшееся снижением фиброза [242].

Доказательная база по периндоприлу является одной из самых весомых по сравнению с данными о других представителях этого класса. В исследовании EUROPA, включавшем больных с ишемической болезнью сердца, был получен благоприятный эффект от применения периндоприла независимо от наличия или отсутствия АГ, СД и сопутствующей терапии [136]. Риск развития первичной конечной точки и инфаркта миокарда снижался на 20% и 24% соответственно. Частота госпитализации, связанная с развитием хронической сердечной

недостаточности снизилась на 39% по сравнению с группой плацебо. В дополнительном исследовании PERSUADE, включавшем 1502 больных с сопутствующим СД, периндоприл уменьшал риск развития смерти от сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда с зубцом Q на 19%, без зубца Q - на 34%, и госпитализации, связанной с хронической сердечной недостаточностью - на 46%, независимо от уровня АД, что подтверждает наличие не только антигипертензивного действия, но и антиатеросклеротического. Периндоприл, являясь липофильным иАПФ, обладает высокой способностью проникать в клетку и воздействовать на тканевую РААС. Суб-исследование PERTINENT в рамках проекта EUROPA продемонстрировало уменьшение признаков сосудистого воспаления, улучшение эндотелиальной функции и повышение экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) при применении периндоприла [234]. Положительный эффект применения периндоприла у больных АГ в комбинации с ишемической болезнью сердца также был продемонстрирован в российской программе ПРЕМЬЕРА [24]. В исследовании PREAMI, в котором изучалось влияние периндоприла, через 12 месяцев лечения у больных в острой фазе инфаркта миокарда, достоверно снижались риски развития первичной конечной точки на 38%, ремоделирования миокарда - на 46% по сравнению с плацебо, что позволило внести этот препарат в список рекомендованных у этой категории лиц [129].

В исследовании COMPLIOR продемонстрированы вызопротективные свойства периндоприла у больных АГ, проявлявшиеся снижением артериальной жесткости в виде уменьшения скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) [91].

В то же время хорошо известна другая группа препаратов, подавляющая активность РААС – блокаторы рецепторов к АТ II (сартаны). Механизм действия сартанов заключается в блокировании связывания АТ II с АТ₁ - рецепторами, приводящее к избыточному его накоплению. В результате этого АТ II воздействует на АТ₂ – рецепторы, что сопровождается антигипертензивным и антиатерогенным эффектами. Вместе с тем показано, что сартаны обладают способностью

уменьшать ИР у пациентов с АГ и метаболическими нарушениями [49,246]. В ряде крупных исследований были получены данные о снижении риска развития СД 2 типа: LIFE (лозартан), CHARM (кандесартан), VALUE (валсартан) [120,155,267]. Кроме того, эффект применения валсартана в течение пяти лет изучался у пациентов с предиабетом в исследовании NAVIGATOR, по результатам которого было установлено снижение регистрации новых случаев развития СД 2 типа на 14% [185].

Поскольку в развитии АГ и НУО большая роль принадлежит задержке натрия и воды вследствие низкой активности ренина плазмы, то оправданным считается применение диуретиков [13,34,71,96]. Наиболее метаболически нейтральным препаратом, относящимся к ТД, является индапамид [67,71]. Антигипертензивное действие пролонгированной формы индапамида осуществляется за счет прямого вазодилатирующего эффекта, реализуемого через повышенный синтез эндотелиального простаглицина и биодоступность оксида азота [67]. Индапамид выводит калий в минимальных количествах, поэтому безопасен не только у лиц с высоким риском развития СД, но и у больных СД 2 типа. При сравнении двух форм индапамида в течение трех месяцев в группе пациентов, получавших пролонгированную форму, гипокалиемия развивалась у 9%, а у больных, принимавших препарат с немедленным высвобождением - у 24% [88]. В исследованиях LIVE и NESTOR было показано, что пролонгированная форма индапамида обладает не только антигипертензивным и метаболически нейтральным действием, но и свойствами кардио- и нефропротекции [140,147]. В исследовании LIVE были получены данные о том, что через год терапии индапамид уменьшал индекс (И) массы миокарда (ММ) ЛЖ в 4,4 раза больше, чем при приеме эналаприла в дозе 20 мг [140]. Индапамид не только уменьшал объем полостей, но и толщину стенок миокарда ЛЖ [46].

В исследовании NESTOR был показан сопоставимый антигипертензивный и антипротеинурический эффекты индапамида и эналаприла в дозах 1,5 мг и 20 мг соответственно [147]. Кроме того, в исследовании МИНОТАВР было установлено, что пролонгированная форма индапамида, оказывая выраженный

антигипертензивный эффект не вызывает гипокалиемию и положительно влияет на углеводный, пуриновый и липидный обмены [69].

АК селективно воздействуют на медленные кальциевые каналы L-типа, что сопровождается нарушением поступления кальция внутрь гладкомышечных сосудистых клеток, их расслаблением и снижением ОПСС и АД [67]. Кроме того, АК обладают способностью уменьшать пролиферацию гладких мышечных клеток и содержание коллагена, способствуя регрессу ремоделирования сосудистой стенки, что сопровождается улучшением эндотелиальной функции и повышением образования сосудорасширяющего оксида азота. Вместе с тем АК уменьшают гиперплазию интимы, тем самым оказывая антиатеросклеротический эффект [211]. В исследовании REGRESS при ангиографическом обследовании показано, что амлодипин и нифедипин в сочетании с правастатином приводят к уменьшению частоты регистрации новых атеросклеротических бляшек в сосудах [95].

Кальциевые каналы L-типа находятся не только в гладкомышечных клетках сосудов, но и в миокарде, скелетной мускулатуре, β -клетках поджелудочной железы и др. [13,67]. В ответ на воздействие глюкозой β -клетка поджелудочной железы секретирует инсулин, в результате чего закрываются K^+ -АТФ-зависимые каналы. Затем происходит деполяризация мембраны клетки, приводя к раскрытию вольтажзависимых Ca^{2+} -каналов, что сопровождается поступлением кальция в клетку для стимуляции выброса инсулина из гранул во внеклеточное пространство. Вместе с тем в терапевтических дозах АК не прерывают выброс инсулина из клеток, что нарушается лишь при 5-10 - кратном повышении среднесуточной дозы [204]. В одном из крупных мета-анализов, выполненных международной группой исследователей, было показано, что эффект от применения АК у пациентов с АГ не уступал другим антигипертензивным препаратам в отношении снижения риска ССО, а частоты развития инсульта имел преимущества [87,197]. Кроме того, в исследовании INSIGHT установлено, что у пациентов, получавших нифедипин GITS в течение 3 лет, риск развития СД 2 типа был на 24% ниже, чем у лиц, принимавших диуретик ко-амилозид, а также наблюдалось уменьшение ТКИМ сонных артерий [104]. Кроме того, в плацебо-контролируемых исследованиях Syst-

Eur и Syst-China была доказана эффективность применения АК у больных АГ [135,257].

Амлодипин относится к дигидропиридинам 3-го поколения, состоящего из рацемической смеси S- и R-изомеров, при этом блокирующей активностью кальциевых каналов L-типа обладают S-изомеры [138]. Вместе с тем амлодипин обладает дополнительным плеiotропным эффектом, состоящим в улучшении вазодилатирующей функции эндотелия без изменения содержания внутриклеточного кальция [265]. Установлено, что R-изомер, входящий в состав амлодипина, способствует восстановлению образования оксида азота в сосудистой стенке несмотря на отсутствие в ней кальциевых каналов L-типа [271]. Амлодипин приводит к отщеплению eNOS от клеточных мембран стенки артерии, что сопровождается повышением активности этого фермента, увеличением уровня оксида азота, усилением вазодилатации, что в определенной степени показывает взаимодействие АК и кининовой системы [265].

В некоторых клинических исследованиях показано антиатеросклеротическое действие амлодипина и достоверное улучшение прогноза при его использовании. Так, в исследовании PREVENT длившемся три года, было показано, что амлодипин способен замедлять развитие атеросклероза каротидных артерий у лиц с ишемической болезнью сердца [216]. Кроме того, число случаев сердечно-сосудистых исходов уменьшалось на 31% по сравнению с плацебо. По результатам исследования CAMELOT, длившегося два года, риск кардио-васкулярных событий у лиц с АГ и ишемической болезнью сердца снижался на 30% и 19% по сравнению с приемом плацебо и эналаприла соответственно, а прогрессирование стеноза в коронарных артериях было наименьшим в группе амлодипина [201]. В исследовании ALLHAT, длившемся восемь лет, выявлен сопоставимый эффект влияния амлодипина, лизиноприла и хлорталидона на первичную конечную точку у пациентов с АГ, однако риск развития инсульта и поражения периферических артерий был ниже в группе амлодипина [87]. Кроме того, в исследовании VALUE, применение амлодипина в течение пяти лет приводило к статистически значимому уменьшению частоты развития сердечно-сосудистых исходов, в том числе

инфарктов и инсультов, а также сопровождалось уменьшением числа новых случаев СД 2 типа [155]. Более того, анализ различных исследований показал достоверное снижение риска развития инсульта при применении АК в сравнении с другими антигипертензивными препаратами на 17% [192]. В мета-анализе, включавшем 80 исследований, были получены данные о том, что АК способны снижать ММЛЖ сопоставимо с иАПФ на 10-11% [160].

АИР (моксонидин, рилменидин), препараты, которые воздействуя на имидазолиновые рецепторы продолговатого мозга, надпочечников, почек, поджелудочной железы, жировой ткани, сердца, сосудов, приводят суммарно к антигипертензивному эффекту [67]. Активация I₁-имидазолиновых рецепторов в головном мозге блокирует центральную САС. Стимуляция I₁-имидазолиновых рецепторов в надпочечниках сопровождается уменьшением образования катехоламинов, снижением ЧСС и сердечного выброса, в почках - увеличением экскреции натрия и воды, приводящее к снижению ОПСС, в адипоцитах - активизацией липолиза, в поджелудочной железе - увеличением секреции инсулина β-клетками, что, в итоге, проявляется гипотензивным и антиатерогенным эффектом, улучшением чувствительности тканей к инсулину [45]. Положительный антигипертензивный эффект моксонидина в дозе 0,4 мг/сут был продемонстрирован в исследовании TOPIC [260]. Исследование MERSY показало не только антигипертензивные, но и положительные метаболические свойства препарата [22,111]. В работе A.F. Sanjuliani и соавторов у больных АГ с ожирением, была подтверждена способность моксонидина снижать концентрацию катехоламинов в плазме крови и уменьшать ИР, не оказывая при этом негативного влияния на липидный обмен [230]. E.C. Каан и соавторы продемонстрировали достоверное снижение уровня гипергликемии натощак при приеме моксонидина, что вероятно объясняется активацией I₁-имидазолиновых рецепторов в β-клетках поджелудочной железы [156]. В исследовании ALMAZ было установлено, что моксонидин приводил к снижению ИР, путем уменьшения постпрандиального уровня глюкозы крови и инсулина [110]. Кроме того, имеются данные о нефропротективном эффекте моксонидина, заключающемся в уменьшении

микроальбуминурии [237]. Установлено также, что АИР способны снижать уровень тканевого активатора плазминогена и тромбомодулина, повышение которых является показателем эндотелиальной дисфункции, и увеличивать уровень липопротеидов высокой плотности [165].

В последнее время уделяется большое внимание мерам профилактики или замедления развития СД 2 типа. В широкомасштабных многоцентровых исследованиях (STOP NIDDM, DREAM, DPP, FDP и пр.), анализирующих возможности различных групп лекарственных препаратов (тиазолидиндионы, бигуаниды, ингибиторы альфа-глюкозидаз и другие) и изменения образа жизни, были получены данные, показывающие, что любое профилактическое вмешательство у лиц с высоким риском развития СД 2 типа имеет положительный результат [114,126,161,247]. В условиях наблюдательного исследования FDP доказано, что активные физические нагрузки в сочетании с диетой уменьшают риск заболеваемости СД 2 типа на 58% [247]. Однако низкая приверженность пациентов к комплексу мероприятий в клинической практике, направленных на изменение образа жизни, привело к выводу о том, что назначение лекарственной терапии на самых ранних стадиях НУО более целесообразно [18].

Одной из групп препаратов, показавшим значимый превентивный эффект в отношении развития СД 2 типа, является класс бигуанидов, к которым относится метформин [74,161]. Метформин приводит к активации тирозинкиназы инсулинового рецептора и синтеза белков – транспортера глюкозы типа 1 (Glut-1) и Glut-4, способствуя улучшению усвоения инсулина периферическими тканями. Бигуаниды удлиняют время полураспада инсулина в печени, увеличивая период связывания инсулина со своими рецепторами [12]. Недавно появились данные о том, что при добавлении метформина к активным физическим нагрузкам статистически значимо уменьшается уровень провоспалительного цитокина, участвующего в развитии ИР – фактора некроза опухоли- α [108]. Препараты подавляют процессы глюконеогенеза и гликогенолиза, а также увеличивают синтез гликогена в печени воздействуя на ферменты фосфоглюкомутазу и фосфоорилазу, приводя к уменьшению образования глюкозы, преимущественно натошак [12].

Кроме того, было выявлено *in vitro*, что метформин может уменьшать синтез AGE и экспрессию их специфических клеточных рецепторов независимо от его антигипергликемического эффекта, тем самым напрямую влияя на процесс гликирования [220]. Препарат также увеличивает процесс поступления глюкозы в эндотелий и гладкомышечные клетки сосудов и миокарда [206]. Метформин уменьшает всасывание глюкозы в желудочно-кишечном тракте на 12% и анаэробным путем превращает ее в лактат, что сопровождается сглаживанием «скачков» гликемии после еды. При этом препарат не влияет на функцию β -клеток поджелудочной железы, поэтому риск развития гипогликемии практически отсутствует [12].

Вместе с тем бигуаниды обладают плеiotропными свойствами, которые не могут быть объяснены только нормализацией уровня глюкозы [253]. Препараты способствуют уменьшению уровня свободных жирных кислот, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, общего холестерина и увеличивают значения липопротеидов высокой плотности, тем самым повышая чувствительность жировой ткани к инсулину, сопровождающееся антиатерогенным эффектом [12,179]. Установлено, что метформин усиливает текучесть протеиновых компонентов в липидном бислое плазматических мембран, жесткость которых связана с развитием осложнений у больных с НУО. Бигуаниды также улучшают реологические свойства крови, усиливая тромбо- и фибринолизис, путем уменьшения концентрации фибриногена, повышения уровня тканевого активатора плазминогена и блокировки активности ингибитора активатора плазминогена [86]. Кроме того, метформин способен снижать выработку активных форм кислорода как в эндотелиальных клетках за счет ингибирования NAD(P)H-оксидазы и комплекса дыхательной цепи, так и в митохондриях путем активации активатора пероксисом рецептора- γ коактиватора 1 α (PGC-1 α), тем самым уменьшая эндотелиальную дисфункцию [205]. Таким образом, воздействуя на эндотелиальную функцию, систему гемостаза и реологию крови метформин способен подавлять атеросклероз на ранней стадии его развития.

Влияние метформина на сердечную недостаточность изучали на собаках. Было выявлено, что бигуаниды улучшали функцию ЛЖ посредством активации аденозинмонофосфат-активированной протеинкиназы (АМРК) и его медиаторов eNOS и PGC-1 α [144]. Кроме того, в исследованиях на крысах было обнаружено, что метформин способен предотвращать развитие гипертрофии миокарда и фиброз путем снижения синтеза белка, индуцированного АТ II и повышения фосфорилирования АМРК и eNOS, приводящее к увеличению образования оксида азота, что также сопровождается эндотелий-зависимой вазодилатацией [198,270]. Кроме того, бигуаниды способствуют уменьшению содержания кальция в гладкомышечных клетках после систолы, тем самым улучшая диастолу. Есть данные, что метформин снижает уровень катехоламинов в крови, приводя к уменьшению систолического и диастолического АД (САД и ДАД) у лиц с ИР независимо от наличия СД [270].

Основным исследованием, показавшим значимую эффективность применения метформина в профилактике развития СД 2 типа, является DPP, включавшем 2161 человек с НТГ и ожирением, и длившемся 3 года [161]. Исследование показало, что применение метформина ассоциировалось с уменьшением частоты манифестации СД в 31% случаях с сохранением длительного эффекта у 83% пациентов. Вместе с тем у лиц возрастной категории 25-44 года эффект от применения метформина и изменения образа жизни был соизмерим и сопровождался уменьшением риска трансформации в СД 2 типа на 44-53%. По результатам продленного исследования DPP (DPPOS), через 10 лет наблюдения у больных сохранялся эффект снижения перехода в СД 2 типа на 56%, а через 15 лет – на 44-45% [125,214]. Сходные данные были получены в индийском исследовании IDPP, показавшем, что применение метформина в течение 3 лет снижало риск развития СД 2 типа у лиц с НТГ на 26,4%, что не сильно отличалось от эффекта изменения образа жизни, замедлявшего дебют на 28,5% [221]. Кроме того, в трех проспективных исследованиях (BIGPRO 1, BIGPRO 1.2 и DPS), показана эффективность метформина у больных с НТГ [174,229]. В Китайском исследовании на фоне приема метформина в дозе 250 мг 3р/д через 3 года риск

развития СД 2 типа снизился на 77% [229]. В исследовании ALMAZ было проведено сравнение результатов применения бигуанидов и АИР, показавших значимое уменьшение ИР, но эффект достигался различными путями [110]. Бигуаниды подавляли глюконеогенез и гликогенолиз, повышали чувствительность глюкозы в печени, тем самым уменьшая концентрацию глюкозы крови натощак, и соответственно снижая ИР. АИР уменьшали уровень глюкозы крови после ПГТТ путем повышения чувствительности периферических тканей к инсулину, приводя к уменьшению ИР.

В исследовании UKPDS применение метформина у пациентов с СД приводило к снижению частоты возможного развития инфаркта миокарда на 39%, смерти от связанных с диабетом причин - на 42% в сравнении с диетотерапией, продемонстрировав кардиопротективные свойства [250]. Антиатерогенный эффект применения метформина был получен у женщин с синдромом поликистоза яичников. На фоне 12 недель терапии метформином наблюдалось статистически значимое снижение СРПВ, индекса аугментации (AIx), САД, ДАД, систолического и диастолического аортального давления (САД_{ао} и ДАД_{ао}) [83]. Улучшение эндотелиальной функции при применении бигуанида было продемонстрировано и в других исследованиях [123,183].

В литературе имеются противоречивые данные относительно возможности снижения АД при приеме метформина [112,149,158]. Однако в недавно проведенном мета-анализе было показано, что метформин может эффективно снижать САД как у пациентов с СД 2 типа, так и у больных с предиабетом и ожирением [272]. Кроме того, в исследовании ALMAZ был продемонстрирован сопоставимый антигипертензивный эффект метформина и моксонидина [110].

Метформин признан основными международными организациями (American Diabetes Association, IDF, Российская ассоциация эндокринологов и другие) и включен в список препаратов, назначаемых для профилактики СД 2 типа у пациентов с предиабетом [15,18]. Уже в 2007 году консенсус Международной федерации диабета предложил использовать метформин в случае неэффективности изменения образа жизни у лиц, предрасположенных к развитию СД 2 типа. Вместе

с тем с 2010 года, основываясь на результатах, полученных в исследованиях DPP и DPPOS, Американской диабетической ассоциацией в разделе стандартов оказания медицинской помощи больным СД, посвященном его профилактике, рекомендовано назначение метформина лицам с предиабетом моложе 60 лет и ожирением дополнительно к изменению образа жизни [161,214,215]. В настоящее время у пациентов с предиабетом и высоким сердечно-сосудистым риском для профилактики СД 2 типа препаратом выбора является метформин [15,18].

Неблагоприятными эффектами применения метформина являются лактатацидоз, диарея и другие диспепсические расстройства [12,39]. Вместе с тем метформин обладает минимальным риском развития лактатацидоза, в 20 раз меньший по сравнению с другими бигуанидами.

Целесообразность назначения комбинированной терапии лицам с АГ в сочетании с ранними НУО обусловлена наличием нескольких патогенетических механизмов. Кроме того, преимуществом комбинированной терапии является не только обеспечение более выраженного снижения АД, но и подавление контррегуляторных механизмов его повышения, а также уменьшение частоты развития побочных эффектов [64,73].

Эффективность антигипертензивного действия комбинации периндоприл/индапамид изучалась в исследовании OPTIMAX II и российской программе СТРАТЕГИЯ [38,190]. В исследовании ADVANCE применение периндоприл/индапамид у больных АГ в комбинации с СД 2 типа сопровождалось статистически значимым снижением риска развития смерти на 14%, сердечно-сосудистых исходов на 18% и почечных осложнений на 21% [213]. Более выраженное нефропротективное действие, заключавшееся в уменьшении степени альбуминурии, также было подтверждено в исследовании PREMIER у пациентов с АГ и СД 2 типа при сравнении с эналаприлом [187].

Кроме того, в исследовании PICXEL были показаны кардиопротективные эффекты применения комбинации периндоприл/индапамид, характеризующиеся большей степенью уменьшения ГЛЖ и обеспечением лучшего контроля АД у больных АГ, чем при приеме эналаприла [121]. В исследовании PROGRESS

сравнивались результаты терапии периндоприл/индапамид по сравнению с плацебо у 6105 больных с перенесенным инсультом независимо от наличия АГ. В группе пациентов, получавших периндоприл/индапамид риск развития повторного инсульта уменьшался на 28% по сравнению с плацебо [218].

В исследовании NESTOR при ретроспективном анализе было выявлено, что использование пролонгированной формы индапамида в сочетании с амлодипином достоверно больше снижало САД, чем применение комбинации эналаприл/амлодипин у больных АГ с СД 2 типа и микроальбуминурией [147]. Установлено, что тройная комбинация включавшая индапамид, амлодипин и периндоприл приводила к достижению ЦУ АД у 90% респондентов с неконтролируемой АГ [47].

В крупном исследовании ASCOT на фоне комбинированной терапии периндоприлом и амлодипином риск коронарных событий и инсульта уменьшался на 24% и 23% соответственно по сравнению с приемом комбинации β -блокатора и тиазидного диуретика [122]. Кроме того, развитие СД 2 типа отмечалось на 30% реже. Такой выраженный эффект связывают с уменьшением на фоне применения периндоприла и амлодипина вариабельности АД, ЦАД, ночной гипертензии, являющимися независимыми предикторами развития кардиальных и цереброваскулярных событий [226]. Эффективность комбинации иАПФ и АК продемонстрирована и в других исследованиях: FACET (фозиноприл с амлодипином), ACCOMPLISH (беназеприл с амлодипином) [153,207].

Согласно рекомендациям по диагностике и лечению АГ больным с метаболическими расстройствами следует использовать иАПФ или блокаторы рецепторов к АТ II в сочетании с АИР с целью профилактики развития СД [27,44,71].

Доказано, что изменения показателей СМАД более значимы в развитии сердечно-сосудистых событий, чем только офисное измерение уровня АД [203,235]. Большинство научных исследований, анализировавших эффекты антигипертензивной терапии, были посвящены изучению влияния препаратов на периферическое АД. Вместе с тем появляется все больше данных

свидетельствующих, что показатели ЦАД более значимы в развитии кардио-васкулярных событий по сравнению с периферическим АД [10,26,223,244]. Показано, что пульсовое АД не только в периферической артерии, но и в аорте является предиктором ССО [261]. Кроме того, установлено, что увеличение АІх на 10% сопровождается повышением риска развития сердечно-сосудистых событий на 32% и общей смертности на 38% [223]. Важным и независимым предиктором сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ, СД 2 типа, НТГ, хронической почечной недостаточностью и у пожилых людей является жесткость сосудистой стенки [25,98,119,171,186,255]. При этом имеются данные о том, что показатель СРПВ, как ключевой маркер ригидности артерий, обладает большей прогностической значимостью в развитии тяжелых ССО, чем уровень глюкозы, липидный профиль и другие факторы риска [19].

Известно, что антигипертензивные препараты могут оказывать сопоставимый эффект на периферическое АД, но разное влияние на ЦАД [164]. Изучено, что наиболее выраженным положительным влиянием на ЦАД и АІх обладают блокаторы РААС, АК и диуретики [244]. В одном из исследований изучалось влияние четырех классов антигипертензивных препаратов, показавших сопоставимый эффект на периферическое и более значимое снижение пульсового аортального давления (ПАД_{ао}) на фоне приема периндоприла, лерканидипина и бендрофлуозида по сравнению с ателололом [177]. Кроме того, в суб-исследовании SAFÉ (исследование ASCOT) было показано, что при сопоставимом уменьшении АД на периферии, САД_{ао} и ПАД_{ао} уменьшалось в большей степени при приеме периндоприла/амлодипина, чем ателолола/бендрофлуметиазида [261]. Имеются также данные, что периндоприл в сочетании с амлодипином статистически значимо снижал САД_{ао}, ДАД_{ао}, индекс аугментации в аорте (АІх_{ао}), ИММЛЖ и оказывал антипротеинуретический эффект [61]. В мета-анализе, включавшем 52 исследования, в которых изучалось САД_{ао}, и 58 исследований, анализировавших АІх, было показано, что иАПФ, блокаторы рецепторов к АТ II, АК и диуретики сопоставимо снижают АД на периферии и в аорте, но в наибольшей степени значимо снижают АІх [181]. Кроме того, в одном из исследований было

подтверждено достоверное снижение периферического АД и ЦАД при применении пролонгированной формы индапамида, амлодипина и кандесартана по сравнению с плацебо, но влияние на амплификацию пульсового давления (PPA) было наибольшим при использовании индапамида [84]. Вместе с тем моксонидин при анализе не показал выраженного снижения АІх [244].

Между тем в последнее время были получены результаты, свидетельствующие о том, что повышение артериальной жесткости является ранним маркером риска развития СД 2 типа [113,266]. В недавно проведенном исследовании было выявлено, что у лиц с предиабетом риск развития СД 2 типа был ассоциирован с повышением СРПВ [191]. Кроме того, в литературе появились данные о том, что САД_{ао}, АІх и ПАД_{ао} ассоциированы с высоким риском развития СД 2 типа у больных АГ [113,233].

В основе развития гипертонической сосудистой нефропатии лежит неиммунное поражение ПА, обусловленное гемодинамической эндотелиальной дисфункцией, метаболическими нарушениями и эффектами, связанными с активацией локальной АТ II, что приводит к ремоделированию микрососудистого русла и ишемии ткани почки [225]. Одним из маркеров сосудистой нефропатии является изменение ІR ПА, отражающее как сопротивление, так и податливость (жесткость) сосудистой стенки [40].

Анализируя вышеизложенное, можно заключить, что проведено много исследований, изучавших влияние различных групп антигипертензивной терапии на прогноз у пациентов с АГ, в том числе и в сочетании с СД 2 типа. Определены подходы к лечению АГ с СД 2 типа. Вместе с тем наряду с контролем АГ важное значение имеет и нормализация гликемического профиля, зависимое от начала времени воздействия. Более того, ряд проспективных исследований продемонстрировал уменьшение регистрации новых случаев СД 2 типа как при использовании физических нагрузок, гипогликемических препаратов (бигуаниды, ингибиторы альфа-глюкозидаз), так и при применении различных групп антигипертензивных препаратов (иАПФ, блокаторы рецепторов к АТ II, АК, ТД, АІР). Вместе с тем эффективность использования комбинации

антигипертензивных, а также в сочетании с гипогликемическими препаратами у пациентов с АГ и ранними НУО малоизучена: недостаточно данных о влиянии на уровень АД, артериальной жесткости, ЦАД, СФСМЛЖ, ТКИМ ОСА, IR ПА и гликемический профиль. Более того, малоизучены плеiotропные эффекты (гипотензивный, кардио- и вазопротективный) метформина в составе комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с АГ и предиабетом. Недостающие знания о ведении пациентов с АГ и ранними НУО являются основанием для проведения клинических исследований, направленных на оптимизацию комбинированной фармакотерапии у этой категории лиц.

Изучение применения различных видов комбинированной фармакотерапии и определение оптимальной комбинации, на наш взгляд, может повысить эффективность лечения пациентов с АГ и предиабетом, в связи с чем и было предпринято настоящее исследование.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика больных, принявших участие в исследовании

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).

Критерии включения и невключения представлены на рисунке 2.1.

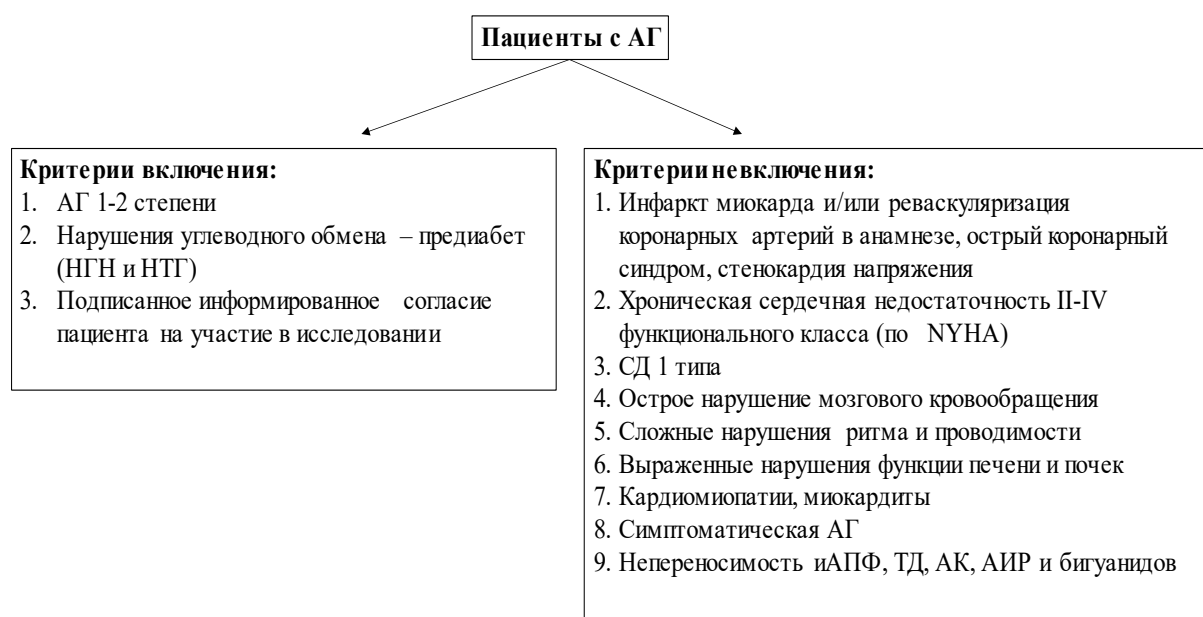


Рисунок 2.1. Критерии включения и невключения.

Дифференциальная диагностика первичной и вторичной АГ осуществлялась в соответствии с современными рекомендациями [36,64,72,73,180,262].

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 аллергической реакции 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 [15,18,74]. НТГ определялась при уровне глюкозы цельной капиллярной крови $\geq 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л через 2 часа после ПГТТ, при этом значение глюкозы крови натощак было $< 6,1$ ммоль/л. НГН устанавливалась, если уровень глюкозы крови натощак составлял $\geq 5,6$ и $< 6,1$ ммоль/л, при этом значение глюкозы крови через 2 часа после ПГТТ было $< 7,8$ ммоль/л. Наличие СД 2 типа определялось при случайном выявлении уровня глюкозы $\geq 11,1$ ммоль/л или повышение значений глюкозы крови натощак и через 2 часа после ПГТТ $\geq 6,1$ ммоль/л и $\geq 11,1$ ммоль/л соответственно. Диагностика предиабета и СД 2 типа у пациентов с выявленными НУО осуществлялась эндокринологом.

У пациентов с АГ без НУО, с предиабетом и СД 2 типа был проведен сравнительный анализ клинических показателей. Из таблицы 2.1. видно, что больные с предиабетом и без НУО по таким параметрам, как возраст, пол, стаж АГ и ЧСС, достоверно не различались. Однако у обследуемых с АГ и ранними НУО, регистрировались более высокие цифры офисного САД, индекса массы тела, окружности талии и уровня HbA1c по сравнению с больными с «изолированной» АГ ($p < 0,05$). Несмотря на различие в длительности течения АГ у лиц с предиабетом и СД 2 типа, статистически значимой разницы в возрасте пациентов, показателях офисного АД, ЧСС, индекса массы тела и окружности талии получено не было. Следует отметить, что больные АГ без НУО отличались по возрасту, цифрам офисного САД, ЧСС, индексу массы тела, окружности талии и гликемическим параметрам от пациентов с АГ в сочетании с СД 2 типа ($p < 0,05$).

Основные клинические параметры пациентов с АГ, участвовавших в исследовании

Показатель	АГ (n=30)	АГ+предиабет (n=160)		АГ+СД 2 типа (n=30)
		АГ+НПН	АГ+НПГ	
Возраст, годы	55 (46-59)	58 (51-65)		63 (49-67)†
Длительность СД 2 типа, годы	-	-		6 (5-8)
Длительность АГ, годы	6 (4-8)	5 (3-7)		7 (5-9)**
Количество женщин, n(%)	15 (50)	95 (59,4)		17 (57)
Количество мужчин, n(%)	15 (50)	65 (40,6)		13 (43)
Индекс массы тела, kg/m ²	30,0 (27,95-31,9)	32,7 (29,7-36,3)*		33,5 (32,0-35,85)†
ЧСС, уд/мин	66 (64-74,5)	71 (66-76)		74 (67-83)†
Офисное САД, mm Hg	150 (142-158)	164 (150-174)*		169 (155-177)†
Офисное ДАД, mm Hg	86 (79-93)	89 (83-94)		91 (83-98)
Окружность талии, cm	94,2 (89,0-98,0)	104,8 (97,0-112,5)*		109,1 (99,0-119,0) †
Гликемия натощак, mmol/l	4,95 (4,65-5,05)	5,8 (5,6-6,0)*	5,5 (5,0-6,0)*	6,7 (6,25-7,0)**†
Гликемия через 2 часа после ПГТТ, mmol/l	6,05 (5,55-6,45)	6,3 (5,6-7,3)	8,8 (8,1-9,7)*	-
HbA1c, %	5,0 (4,85-5,3)	5,8 (5,5-6,2)*		6,95 (6,7-7,4)** †

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

Кроме этого, у данных больных был проведен сравнительный анализ показателей СМАД, артериальной ригидности, ЦАД, СФСМЛЖ, результаты которого представлены в главе 3.

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 [27,36,44,48,64,71,72,73,180,262]. Учитывая наличие предиабета, при отсутствии противопоказаний, лицам с АГ по согласованию с эндокринологом был назначен метформин [7,15].

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.

Дизайн клинического исследования изображен на рисунке 2.2.

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, получавшим 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.

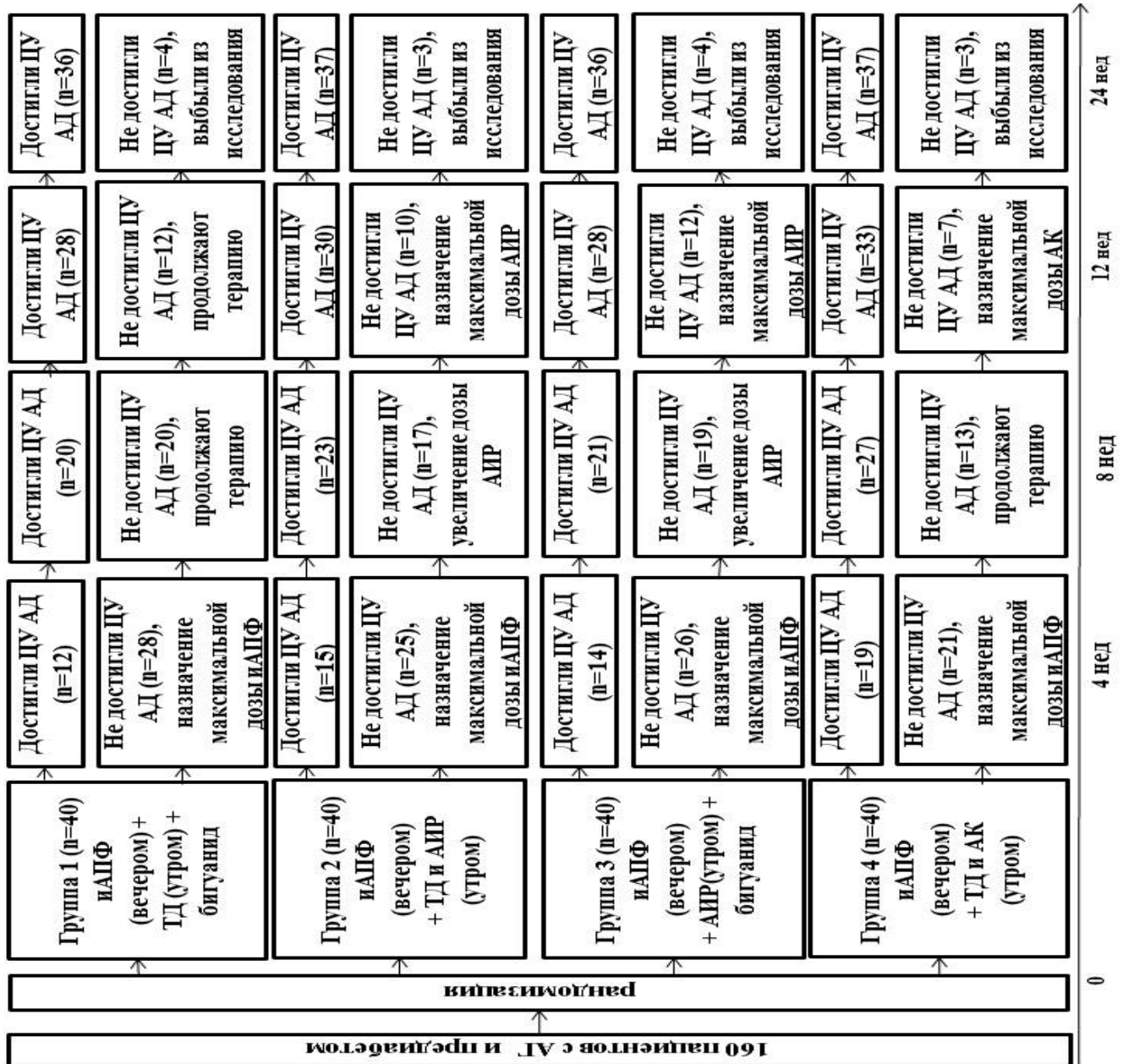


Рисунок 2.2. Дизайн исследования.

2.2. Методы исследования

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.

1. Антропометрические измерения:

1) определение окружности талии путем прикладывания мерной ленты на середину расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем ребер в положении стоя [71]. Определялись также окружность бедер и окружность талии/окружности бедер;

2) расчет индекса массы тела производили по формуле Кеттле: масса тела/рост, возведенный в квадрат ($\text{кг}/\text{м}^2$) [71].

2. Определяли скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ и клиренс креатинина по Кокрофту-Голту на электронном калькуляторе. Суточную экскрецию альбумина в моче измеряли на биохимическом анализаторе «Architect С 8000».

3. Электрокардиограмму записывали на 12-канальном электрокардиографе «SCHILLER CARDIOVIT AT-102», (Швейцария).

4. СМАД осуществлялось при использовании аппаратного комплекса VPLab Vasotens (ООО «Петр Телегин», Россия) в условиях свободного двигательного режима с интервалами измерений 25 минут в дневные часы и 55 минут во время сна [202].

Повышенным считалось АД превышавшее значения 135/85 мм рт. ст. в дневные часы, 120/70 мм рт. ст. – в ночные часы, а также если среднесуточный показатель был выше 130/80 мм рт. ст. [36,64,72,73,180,202,262].

Вариабельность (Var) АД рассчитывалась как деление стандартного отклонения на среднее значение АД. VarАД для САД и ДАД в дневные часы выше 15 и 12 мм рт. ст. и в ночные часы более 15 и 14 мм рт. ст. расценивалась повышенной [55,202].

Индекс времени (ИВ) гипертензии – процент времени, в течение которого уровень АД превышал пограничные значения. Регистрация ИВ САД и ДАД более 15% днем и ночью считалась патологической [55,202].

Величина утреннего подъема (ВУП) САД и ДАД считалась нормальной, если значения регистрировались соответственно ниже 56 и 36 мм рт. ст. Референсные значения для скорости утреннего подъема (СУП) САД и ДАД определялись соответственно как 10 и 6 мм рт. ст./ч.

Пульсовое АД (ПАД) рассчитывалось как разница между показателями САД и ДАД.

Тип циркадного ритма АД определяли по величине суточного индекса, который вычислялся по формуле: $\text{суточный индекс} = 100\% \times (\text{срАД}_д - \text{срАД}_н) / \text{срАД}_д$, где $\text{срАД}_д$ - среднее АД днем, $\text{срАД}_н$ - среднее АД ночью [55,202].

В зависимости от показателя суточного индекса выделяли 4 варианта суточной кривой:

- «Dipper» - суточный индекс в пределах 10-20%;
- «Night-peaker» - суточный индекс $< 0\%$;
- «Over-dipper» - суточный индекс $> 20\%$;
- «Non-dipper» - суточный индекс $< 10\%$.

5. Оценка артериальной жесткости, ЦАД проводилась с помощью аппаратного комплекса BPLab Vasotens (ООО «Петр Телегин», Россия). Оценивались среднесуточные значения показателей, характеризующие артериальную жесткость: 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); AIx ; AIx , приведенный к ЧСС 75 уд/мин ($AIxпр$); максимальная скорость нарастания АД (dP/dt). Определялись также среднесуточные, дневные и ночные показатели основных параметров ЦАД: САД в аорте ($САД_{ao24}$, $САД_{aod}$, $САД_{aон}$); ДАД в аорте ($ДАД_{ao24}$, $ДАД_{aod}$, $ДАД_{aон}$); среднее АД в аорте ($АД_{ao24ср}$, $АД_{aodср}$, $АД_{aонср}$); ПАД в аорте ($ПАД_{ao24}$, $ПАД_{aod}$, $ПАД_{aон}$); индекс аугментации в аорте (AIx_{ao24} , AIx_{aod} , $AIx_{aон}$); AIx_{ao} , приведенное к

ЧСС 75 уд/мин (AIx_{ao24pr} , $AIx_{aoдpr}$, $AIx_{aoнpr}$); PPA (PPA_{24} , $PPA_{д}$, $PPA_{н}$); длительность периода изгнания (ED_{24} , $ED_{д}$, $ED_{н}$); индекс субэндокардиального кровотока ($SEVR_{24}$, $SEVR_{д}$, $SEVR_{н}$).

Значения, характеризующие жесткость артериальной стенки и ЦАД, полученные в нашей работе сопоставлялись с референсными показателями, рассчитанными при статистической обработке результатов обследования 467 здоровых лиц [168].

6. Эхокардиографическое исследование проводили на ультразвуковом аппарате «SIEMENS ACUSON X 300» (Корея). Анализировались параметры: фракция выброса (ФВ) ЛЖ, конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ, толщина (Т) межжелудочковой перегородки (МЖП), толщина задней стенки (ТЗС) ЛЖ и конечно-систолический размер (КСР) ЛЖ [37,182]. ММЛЖ рассчитывали согласно рекомендациям American Society of Echocardiography (ASE) [182]. ИММЛЖ определялся в результате приведения ММЛЖ к площади поверхности тела. Результаты измерений, полученные в исследовании сопоставляли с референсными значениями, указанными в Рекомендациях Европейской ассоциации по сердечно-сосудистой визуализации и Американского эхокардиографического общества [37,182].

ГЛЖ диагностировали при ИММЛЖ у женщин $> 95 \text{ г/м}^2$ и у мужчин $> 115 \text{ г/м}^2$ соответственно [36,72]. Определение относительной толщины стенок (ОТС) ЛЖ проводилось по формуле: $(ТЗС_{ЛЖ} \text{ в диастолу} + ТМЖП \text{ в диастолу})/КДР$ [37,182].

Эксцентрическую и концентрическую гипертрофию (ЭГ и КГ) ЛЖ выставляли при увеличении ИММЛЖ выше пороговых значений и показателях $ОТС \leq 0,42$ и $> 0,42$ соответственно [37,182]. Концентрическое ремоделирование (КР) ЛЖ диагностировали при сочетании нормального ИММЛЖ и $ОТС > 0,42$.

Диастолическая функция (ДФ) ЛЖ оценивалась по таким параметрам, как максимальная 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 [37,182]. Выделяли три вида диастолической дисфункции ЛЖ (ДДЛЖ): замедления расслабления (I тип), псевдонормальный и рестриктивный. Кроме того, определялись пиковые скорости систолического (s'), раннего и позднего диастолического (e' и a') движения фиброзного кольца в области МЖП и боковой стенки ($s'_{\text{МЖП}}$, $s'_{\text{бок}}$, $e'_{\text{МЖП}}$, $e'_{\text{бок}}$, $a'_{\text{МЖП}}$, $a'_{\text{бок}}$) используя тканевой доплер.

Референсные значения для ряда показателей, характеризующих ДФ представлены в таблице 2.2. [182].

Таблица 2.2.

Показатели ДФЛЖ в разных возрастных группах

Показатель	Возраст, годы			
	16-20	21-40	41-60	>60
IVRT, ms	32-68	51-83	60-88	73-101
E/A	0,98-2,78	0,73-2,33	0,78-1,78	0,6-1,32
DT, ms	104-180	138-194	143-219	142-258
$e'_{\text{МЖП}}$, sm/s	10,1-19,7	10,1-20,9	7,6-16,8	6,2-14,6
$e'_{\text{бок}}$, sm/s	13-28,2	14-25,6	11,5-20,7	5,9-19,9

В нашей работе рассчитывалась величина E/e' в области МЖП и боковой стенки ($E/e'_{\text{МЖП}}$, $E/e'_{\text{бок}}$), которая ассоциируется с уровнем давления заклинивания ЛЖ [182]. Значения соотношения $E/e' > 8$, как известно, свидетельствуют о повышении жесткости миокарда ЛЖ. Кроме того, вычисляли глобальный и региональный индексы производительности миокарда ЛЖ (Tei - и $Teim$ - индексы), отражающие систолическую и диастолическую функцию сердца. Tei -индекс, рассчитывался по формуле Tei C. et al.: $(IVRT+IVCT)/ET$, где $IVCT$ -время изоволюметрического сокращения, ET -время выброса в аорту [3].

Модифицированный $Teim$ -индекс, определялся как отношение разницы продолжительности интервалов $a'-e'$ и волны s' , к длительности волны s' . Четкого порогового значения Tei -индекса на данный момент нет, однако, по данным Bruch C. с соавторами, значения Tei -индекса ЛЖ более 0,43 указывают на наличие «диастолической» сердечной недостаточности с чувствительностью 79% и специфичностью 72% [107]. Величина Tei -индекса ЛЖ более 0,47 помогает выявлять больных с «систолической» сердечной недостаточностью (с низкой фракцией выброса) с чувствительностью 86% и специфичностью 82% [106].

7. ТКИМ оценивали ультразвуковым методом, используя линейный датчик, в В–режиме на 1-1,5 см проксимальнее бифуркации ОСА по задней ее стенке [34]. За пороговую величину принимали значения $\geq 0,9$ мм [72].

8. Кровоток в ПА изучался ультразвуковым методом с помощью конвексного датчика [32,33]. Определяли IR в устье ПА, сегментарных и междолевых ветвях обеих почек. Референсные значения IR в сегментах ПА находились в диапазоне: устье - $0,62 \pm 0,05$, сегментарные - $0,6 \pm 0,05$, междолевые - $0,59 \pm 0,04$.

9. Тощаковую глюкозу крови и через 2 часа после ПГТТ, а также HbA1c 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).

Рассчитывали индексы ИР по формулам:

- 1) Индекс HОmeostasis Model Assessment (НОМА-IR) = (произведение инсулина плазмы крови натощак и глюкозы плазмы крови натощак)/22,5 [60,100];
- 2) Индекс Caro = глюкоза плазмы крови натощак/инсулин плазмы крови натощак [56].

При этом об ИР судили при значениях для индексов НОМА-IR и Caro $> 2,77$ и $< 0,33$ соответственно.

10. 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 χ^2 в модификации Пирсона. Отличия считались статистически значимыми при значениях $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПАРАМЕТРОВ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, АРТЕРИАЛЬНОЙ ЖЕСТКОСТИ, ЦЕНТРАЛЬНОГО АОРТАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ, ПРЕДИАБЕТОМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

При сочетании АГ с НУО риск развития сердечно-сосудистых и церебральных осложнений увеличивается в несколько раз [219]. Так, у больных АГ при наличии СД 2 типа частота возникновения кардио-васкулярных событий возрастает в 3-4 раза, а при сочетании с предиабетом в 2-3 раза. Показано также, что предикторами развития кардио-цереброваскулярных осложнений и нефропатии у лиц с АГ могут быть негативные изменения показателей СМАД, ЦАД, артериальной ригидности, СФСМЛЖ, ТКИМ ОСА и IR ПА [41,162,171,203,223,235,269]. В литературе имеются сведения о нарушениях параметров СПАД, повышении жесткости сосудистой стенки, ЦАД, развитии ремоделирования миокарда ЛЖ и сонных артерий у пациентов с АГ и СД 2 типа [52,60,80,141,209]. Однако изменения этих показателей у больных АГ в сочетании с предиабетом малоизучены, и имеются лишь ограниченные данные. В связи с этим анализ параметров СПАД, ригидности сосудистой стенки, ЦАД, СФСМЛЖ, ТКИМ ОСА и IR ПА у больных АГ с предиабетом является важной задачей, решение которой позволит уточнить тяжесть течения и риски заболевания, что может в последующем учтено при выборе эффективной фармакотерапии для улучшения прогноза.

Кроме того, до сегодняшнего дня сравнительный анализ параметров СМАД, артериальной жесткости, ЦАД, ремоделирования миокарда ЛЖ, ТКИМ ОСА, IR ПА у больных АГ с предиабетом, с СД 2 типа и без НУО в рамках одного исследования не проводился.

В связи с этим нами проведен сравнительный анализ изменений показателей СМАД, артериальной ригидности, ЦАД, СФСМЛЖ, ТКИМ ОСА, IR ПА у лиц с АГ

в зависимости от наличия и степени НУО. Полученные данные были опубликованы в журналах «Системные гипертензии», «Сеченовский вестник» и «Кубанский научный медицинский вестник» [11,58,65].

3.1. Сравнительный анализ значений суточного профиля артериального давления у пациентов с артериальной гипертонией, предиабетом и сахарным диабетом 2 типа

В исследование было включено 160 пациентов с АГ в комбинации с ранними НУО. Кроме того, для проведения сравнительного анализа было обследовано 30 больных АГ без НУО и 30 лиц с АГ и СД 2 типа.

Как видно из таблицы 3.1., несмотря на большую длительность течения АГ у больных с СД 2 типа по сравнению с лицами с ранними НУО (см. главу 2, с. 48), выявленные изменения оказались сопоставимы. Вместе с тем сравнительный анализ показал, что при практически одинаковых возрасте больных и длительности течения АГ у пациентов с ранними НУО 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 ($p < 0,05$) (см. таблицу 3.1.). При предиабете отмечалась и более выраженная ($p < 0,05$) «нагрузка давлением», в основном в ночные часы, свидетельствующая об увеличении риска развития ССО. Кроме того, СУП САД повышалась в большей степени в группе больных АГ и ранними НУО, чем у лиц с «изолированной» АГ [11,58,65].

Изменения Вар и ВУП АД в сравниваемых группах не различались (см. таблицу 3.1.). 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 [11,58,65].

Основные параметры СМАД у пациентов с АГ, участвовавших в исследовании

Показатель	АГ (n=30)	АГ+предиабет (n=160)	АГ+СД 2 типа (n=30)
САД ₂₄ , mm Hg	129,5 (125,-135,0)	144,0 (140,0-150,0)*	146,0 (142,0-155,0) †
ДАД ₂₄ , mm Hg	82,0 (75,0-84,0)	83,0 (77,0-88,0)	85,5 (78,0-94,0)
ПАД ₂₄ , mm Hg	50,0 (42,0-58,0)	55,0 (49,0-63,0)*	58,0 (51,0-72,0) †
САД _н , mm Hg	136,0 (132,0-141,0)	147,0 (141,0-155,0)*	150,0 (141,0-158,0) †
ДАД _н , mm Hg	87,5 (80,0-93,0)	88,0 (81,0-93,5)	90,0 (81,0-98,0)
ПАД _н , mm Hg	51,0 (48,0-60,0)	58,0 (52,0-66,0)*	59,0 (51,0-73,0) †
ИБ САД _н , %	46,5 (22,0-58,0)	72,5 (43,0-90,0)*	79,0 (61,0-91,0) †
ИБ ДАД _н , %	50,5 (17,0-70,0)	50,5 (30,0-80,0)	52,0 (24,0-84,0)
Вар САД _н , mm Hg	15,0 (13,0-17,0)	15,0 (13,0-18,0)	16,0 (12,0-20,0)
Вар ДАД _н , mm Hg	10,5 (9,0-12,0)	10,0 (8,0-12,0)	11,0 (9,0-12,0)
ВУП САД, mm Hg	44,5 (35,0-54,0)	47,0 (36,0-57,0)	51,0 (36,0-61,0)
ВУП ДАД, mm Hg	28,5 (24,0-40,0)	32,0 (25,0-39,0)	31,0 (25,0-38,0)
СУП САД, mm Hg/h	15,0 (8,0-29,0)	19,0 (14,0-28,0)*	16,0 (11,0-43,0)
СУП ДАД, mm Hg/h	10,0 (4,0-16,0)	11,0 (8,0-19,0)	10,0 (6,0-18,0)
САД _н , mm Hg	118,5 (112,0-126,0)	137,0 (132,0-145,0)*	144,0 (135,0-148,0) †
ДАД _н , mm Hg	72,5 (67,0-79,0)	78,5 (74,0-84,0)*	83,0 (72,0-87,0) †
ПАД _н , mm Hg	47,5 (45,0-53,0)	54,0 (48,0-63,0)*	56,0 (48,0-71,0) †
ИБ САД _н , %	28,0 (15,0-52,0)	86,0 (57,0-100,0)*	95,0 (82,0-100,0) †
ИБ ДАД _н , %	42,0 (16,0-77,0)	84,5 (53,0-99,0)*	88,0 (39,0-100,0) †
Вар САД _н , mm Hg	13,0 (10,0-16,0)	13,0 (10,0-16,0)	14,0 (10,0-17,0)
Вар ДАД _н , mm Hg	9,0 (7,0-11,0)	9,5 (7,0-12,0)	9,0 (7,0-11,0)

Примечание: здесь и далее * - $p < 0,05$ 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.

При оценке СПАД частота встречаемости патологических его вариантов у пациентов с АГ и ранними НУО была сопоставима с таковой у больных АГ в сочетании с СД 2 типа (рисунок 3.1.). 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-reaker» 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 ($p < 0,05$) (см. рисунок 3.1.). Следует отметить, что у больных АГ с ранними НУО или СД 2 типа нормальный суточный профиль

фиксировался соответственно в 2 и 2,9 раз реже, чем в группе пациентов без НУО ($p < 0,05$) [11,58,65].

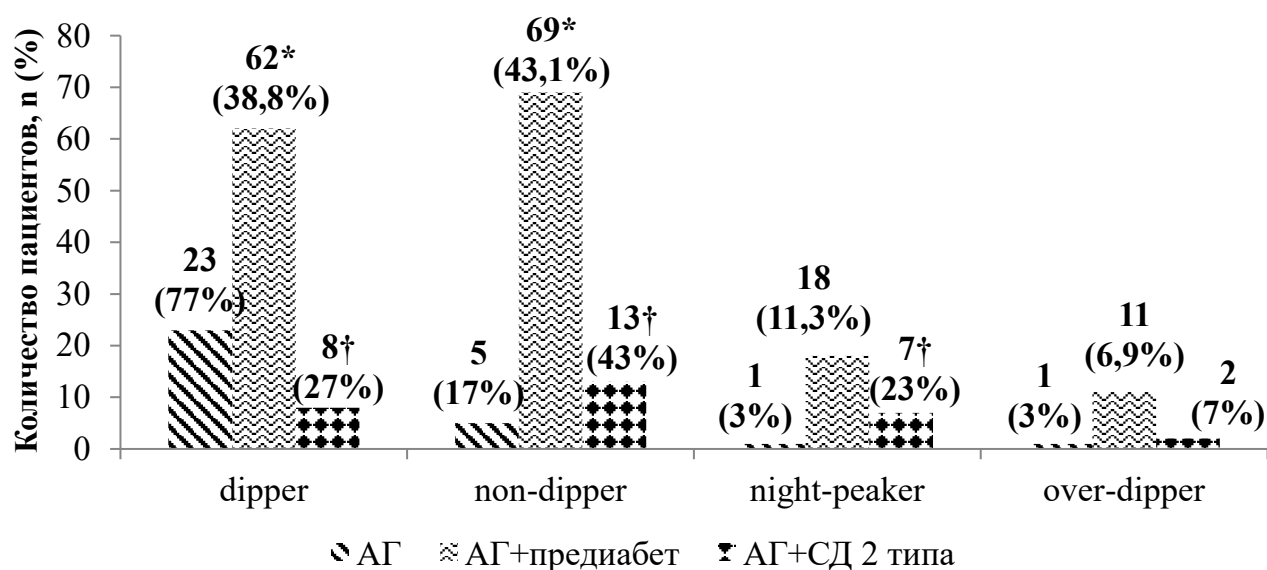


Рисунок 3.1. Типы СПАД у пациентов с АГ, участвовавших в исследовании. Примечание: здесь и далее * - $p < 0,05$ при сравнении групп пациентов с АГ без нарушений углеводного обмена и с предиабетом; † - $p < 0,05$ при сравнении групп пациентов с АГ без нарушений углеводного обмена и с СД 2 типа.

Таким образом, результаты сравнительного анализа показали, что у пациентов с АГ и ранними НУО основные параметры СМАД сопоставимы с таковыми у больных АГ и СД 2 типа, но отличаются более выраженными изменениями САД, ПАД и ИВ САД в течение суток, ДАД и ИВ ДАД в ночное время, и СУП САД по сравнению с лицами с «изолированной» АГ. Кроме того, у больных АГ в сочетании с ранними НУО и СД 2 типа, циркадный ритм «non-dipper» регистрировался в 2,5 раза чаще, чем у лиц с АГ без НУО.

3.2. Сравнительный анализ значений артериальной жесткости и центрального аортального давления у пациентов с артериальной гипертонией, предиабетом и сахарным диабетом 2 типа

При сравнении параметров артериальной ригидности получено, что у лиц с АГ в комбинации с НУО основные показатели оказались сопоставимы, но статистически значимо выше таковых у пациентов с «изолированной» АГ (таблица

3.2.). В первую очередь, это касалось таких параметров, как PWV_{ao} пр, ASI пр и AIx пр, которые у пациентов с предиабетом на 10,1%, 24,8% и 75,5% соответственно превышали таковые у больных с «изолированной» АГ. Важно и то, что RWT Тпр, у пациентов с АГ и НУО было меньше, чем у лиц с «изолированной» АГ [58,65].

Таблица 3.2.

**Основные параметры артериальной жесткости у пациентов с АГ,
участвовавших в исследовании**

Показатель	АГ (n=30)	АГ+предиабет (n=160)	АГ+СД 2 типа (n=30)
PWV_{ao} , m/s	9,85 (9,25-10,55)	10,8 (10,2-11,1)*	10,8 (10,2-11,4) †
AIx , %	-23,5 (-32,5-(-0,5))	-4,0 (-14,0-7,0)*	1,0 (-22,0-8,0) †
RWT , ms	131,0 (126,5-134,0)	125,0 (120,0-129,0)*	121,0 (110,-126,5) †
ASI , mmHg	142,0 (126,0-166,5)	178,5 (159,0-206,0)*	187,0 (152,0-224,0) †
dP/dt , mmHg	507,5 (446,0-636,0)	610,5 (512,0-720,0)*	600,0 (481,5-899,0) †
PWV_{ao} пр, m/s	8,9 (8,5-9,5)	9,8 (9,3-10,2)*	10,3 (9,9-11,0) †
AIx пр, %	-24,5 (-34,5-(-3,0))	-6,0 (-15,0-5,0)*	0 (-16,0-6,0) †
RWT Тпр, ms	140,5 (136,0-145,0)	135,0 (132,0-135,0)*	130,5 (128,5-136,0) †
ASI пр, mmHg	115 (102,5-136,5)	143,5 (125,0-174,0)*	154,5 (135,0-209,0) †

Несмотря на то, что у пациентов с АГ и СД 2 типа регистрировались более выраженные патологические изменения показателей ЦАД, чем у лиц с АГ и ранними НУО, статистической разницы получено не было. Вместе с тем у больных АГ в сочетании с предиабетом и СД 2 типа эти показатели статистически значимо отличались от таковых у обследуемых с «изолированной» АГ (таблица 3.3.). Так, среднесуточные, дневные и ночные параметры $САД_{ao}$, $АД_{ao}$ ср, $ПАД_{ao}$, AIx_{ao} , AIx_{ao} пр и $ДАД_{ao}$, преимущественно ночью были выше у пациентов с НУО ($p < 0,05$). Кроме того, у больных АГ с ранними НУО значения AIx_{ao} на 31,8%, и AIx_{ao} пр на 33,3% превышали соответствующие показатели у пациентов с «изолированной» АГ (см. таблицу 3.3.). Среднесуточные, дневные и ночные параметры PPA , Ed и $SEVR$ в сравниваемых группах не различались ($p > 0,05$) [58,65].

Таким образом, выявленные патологические изменения параметров ЦАД и артериальной ригидности у пациентов с АГ и ранними НУО, большинство из которых являются интегральными маркерами сердечно-сосудистого риска, оказались сопоставимы с таковыми у больных АГ и СД 2 типа, и статистически

значимо превышали соответствующие показатели у пациентов с «изолированной» АГ. Следовательно, данные нарушения у больных АГ и предиабетом, требуют соответствующей фармакологической коррекции, направленной не только на высокое периферическое АД, но и на показатели ЦАД и жесткости сосудистой стенки.

Таблица 3.3.

Основные параметры ЦАД у пациентов с АГ, участвовавших в исследовании

Показатель	АГ (n=30)	АГ+предиабет (n=160)	АГ+СД 2 типа (n=30)
САД _{ао24} , mm Hg	121,0 (117,0-125,0)	132,0 (123,0-138,0)*	134,0 (128,5-139,0) †
ДАД _{ао24} , mm Hg	84,0 (78,5-89,5)	87,0 (80,0-93,0)	86,0 (79,5-95,5)
ПАД _{ао24} , mm Hg	36,5 (30,5-41,0)	42,0 (38,0-50,0)*	44,0 (38,5-54,0) †
АД _{ао24ср} , mm Hg	102,0 (97,5-104,0)	110,0 (102,0-116,0)*	111,0 (107,0-117,5) †
АІХ _{ао24} , %	22,0 (12,5-29,0)	29,0 (20,0-36,0)*	32,5 (18,5-38,0) †
РРА ₂₄ , %	128,0 (124,0-135,5)	128,0 (125,0-132,0)	127,5 (125,0-138,0)
Ed ₂₄ , мс	346,5 (318,5-383,0)	348,0 (324,0-368,0)	348,0 (297,5-365,5)
SEVR ₂₄ , %	134,0 (119,0-146,5)	130,0 (120,0-139,0)	134,0 (119,0-145,0)
АІХ _{ао24Пр} , %	21,0 (12,5-26,5)	27,0 (18,0-34,0)*	30,5 (19,5-37,0) †
САД _{аод} , mm Hg	122,5 (120,5-127,5)	133,0 (126,0-141,0)*	136,0 (132,0-140,0) †
ДАД _{аод} , mm Hg	88,0 (81,5-92,5)	89,0 (81,0-95,0)	90,0 (82,0-100,0)
ПАД _{аод} , mm Hg	35,0 (30,0-41,0)	42,0 (38,0-51,0)*	44,0 (37,5-53,5) †
АД _{аодср} , mm Hg	104,5 (100,0-107,5)	111,0 (103,0-118,0)*	112,5 (108,5-117,0) †
АІХ _{аод} , %	20,5 (10,5-29,0)	29,0 (20,0-35,0)*	30,5 (18,5-37,5) †
РРА _д , %	130,5 (126,0-138,0)	129,0 (126,0-134,0)	128,5 (126,0-140,5)
Ed _д , ms	335,0 (303,0-365,5)	335,5 (314,0-357,0)	340,5 (285,5-350,5)
SEVR _д , %	129,5 (120,0-143,5)	132,0 (122,0-144,0)	134,5 (122,5-148,5)
АІХ _{аодПр} , %	18,0 (7,0-25,5)	24,0 (16,0-31,0)*	30,5 (18,5-36,0) †
САД _{аон} , mm Hg	108,5 (103,5-117,0)	125,0 (118,0-132,0)*	132,0 (123,0-137,0) †
ДАД _{аон} , mm Hg	73,0 (66,0-79,0)	79,0 (71,0-84,0)*	83,5 (75,0-88,0) †
ПАД _{аон} , mm Hg	41,0 (30,0-44,5)	44,0 (39,0-54,0)*	44,5 (41,5-59,5) †
АД _{аонср} , mm Hg	90,5 (82,0-94,5)	100,0 (92,0-110,0)*	105,0 (96,5-116,5) †
АІХ _{аон} , %	30,0 (21,5-36,5)	35,0 (27,0-41,0)*	38,5 (26,0-45,0) †
РРА _н , %	120,0 (116,5-123,0)	120,0 (116,0-124,0)	122,5 (119,0-126,5)
Ed _н , ms	398,5 (363,5-410,0)	387,0 (363,0-416,0)	373,5 (337,5-419,0)
SEVR _н , %	127,5 (104,0-158,0)	121,0 (108,0-137,0)	126,0 (112,0-138,0)
АІХ _{аонПр} , %	28,0 (20,0-33,5)	31,0 (25,0-38,0)*	34,5 (24,5-41,0) †

3.3. Сравнительный анализ структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка, толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий и индексов резистентности почечных артерий у пациентов с артериальной гипертонией, предиабетом и сахарным диабетом 2 типа

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 (таблица 3.4.) [65]. Как видно из таблицы, 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 ($p < 0,05$). Эти данные объясняются тем, что величину показателя ФВ в основном формирует сокращение мышечного, и лишь частично эндо- и эпикардальных слоев миокарда. Поэтому ранние проявления ишемии, характерные для гипертрофии миокарда, и поражающие в первую очередь эндо- и эпикардальные слои, не будут определены по ФВ, и она будет в пределах нормальных значений. 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.

Показатели ДФЛЖ 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 ($p < 0,05$) (см. таблицу 3.4.) [65]. Так, показатели, характеризующие ДФЛЖ (DT и IVRT), были статистически значимо больше, а индекс E/A меньше у пациентов с АГ и ранними НУО. Кроме того, у больных АГ в сочетании с ранними НУО или СД 2 типа, ДДЛЖ с нарушением расслабления регистрировалась чаще, чем у больных с «изолированной» АГ и выявлялась в 100 % случаях ($p < 0,05$) (рисунок 3.2.).

Основные параметры эхокардиографии у пациентов с АГ, участвовавших в исследовании

Показатель	АГ (n=30)	АГ+предиабет (n=160)	АГ+СД 2 типа (n=30)
ФВ, %	64,3 (62,5-65,3)	60,9 (58,8-64,3)*	60,1 (59,1-62,3) †
КДР, cm	4,9 (4,6-5,06)	5,1 (4,8-5,3)*	5,03 (4,9-5,2) †
ТМЖП, cm	0,98 (0,93-1,1)	1,2 (1,13-1,28)*	1,25 (1,17-1,32) †
ТЗСЛЖ, cm	0,96 (0,9-1,01)	1,15 (1,1-1,2)*	1,2 (1,13-1,24) †
ММЛЖ, g	212,7 (180,1-222,9)	273,0 (241,0-317,5)*	300,0 (266,0-321,6) †
ИММЛЖ, g/m ²	111,8 (89,3-115,6)	140,0 (123,4-155,1)*	140,7 (129,1-152,2) †
КСР, cm	3,7 (3,6-3,95)	3,8 (3,7-3,94)	3,87 (3,75-3,94)
s' _{МЖП} , sm/s	9,2 (8,3-9,6)	8,15 (7,35-9,0)*	8,05 (7,5-9,0) †
s' _{бок} , sm/s	9,55 (8,5-9,7)	8,25 (7,6-9,2)*	8,2 (7,5-9,1) †
DT, ms	156,0 (148,0-168,0)	178,0 (156,0-206,0)*	189,0 (172,0-212,0) †
IVRT, ms	90,0 (78,0-94,0)	109,5 (96,0-128,0)*	102,0 (95,5-111,0) †
E/A	0,95 (0,84-1,1)	0,75 (0,66-0,83)*	0,72 (0,68-0,77) †
E/e' _{МЖП}	6,1 (5,6-6,6)	6,8 (5,98-7,8)*	7,05 (6,8-8,0) †
E/e' _{бок}	5,8 (5,1-6,4)	6,2 (5,35-7,4)*	6,6 (5,4-7,35) †
Tei-индекс ЛЖ	0,43 (0,4-0,5)	0,59 (0,51-0,7)*	0,57 (0,54-0,68) †
Teim-индекс МЖП	0,49 (0,47-0,54)	0,7 (0,6-0,84)*	0,72 (0,6-0,84) †
Teim-индекс бок. стенки	0,49 (0,47-0,58)	0,7 (0,56-0,86)*	0,76 (0,69-0,93) †

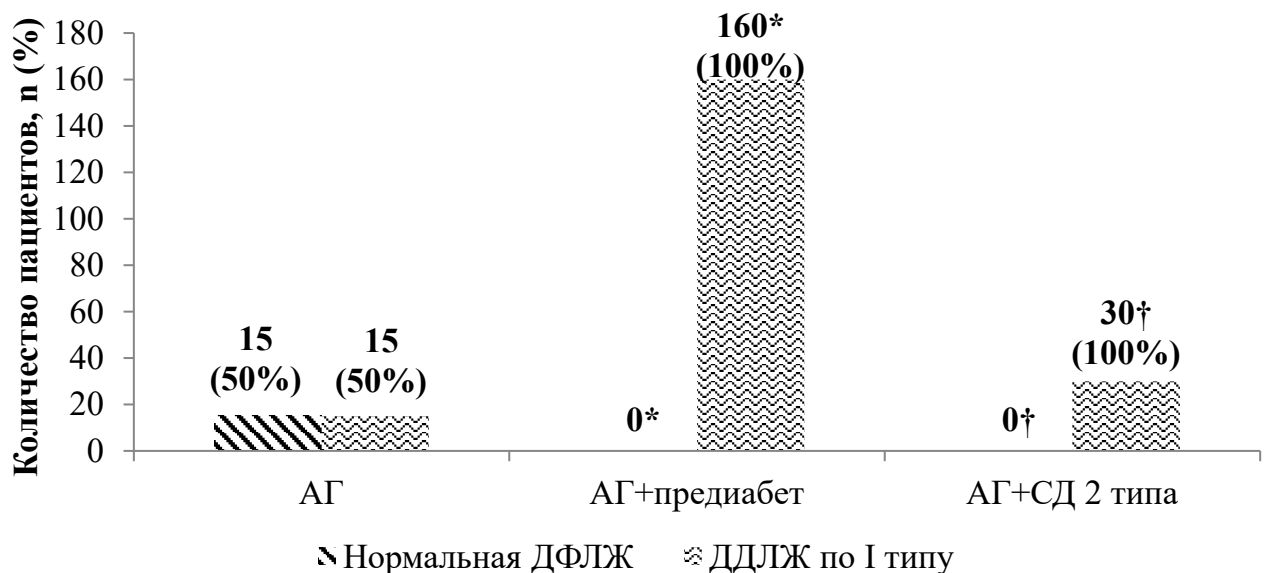


Рисунок 3.2. ДФЛЖ у пациентов с АГ, участвовавших в исследовании.

Примечание: ДФЛЖ – диастолическая функция ЛЖ; ДДЛЖ-диастолическая дисфункция ЛЖ.

Индекс E/e', который также характеризует ДФ и коррелирует с уровнем давления заклинивания ЛЖ, оказался сопоставимым у больных АГ с ранними НУО

и СД 2 типа, но был выше, чем у пациентов с АГ без НУО ($p < 0,05$) (см. таблицу 3.4.). Кроме того, у 31% больных АГ и предиабетом регистрировался коэффициент $8 < E/e' < 15$, что указывает на повышение давления заклинивания ЛЖ и жесткости миокарда.

Установлено также, что Tei - и $Teim$ - индексы ЛЖ, характеризующие его систолическую и диастолическую функции, были сопоставимы у больных АГ с НУО, однако статистически значимо превышали таковые у пациентов с «изолированной» АГ (см. таблицу 3.4.).

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 (рисунок 3.3.). Следует заметить, что у больных с НУО нормальная геометрия ЛЖ не зарегистрирована (рисунок 3.4.).

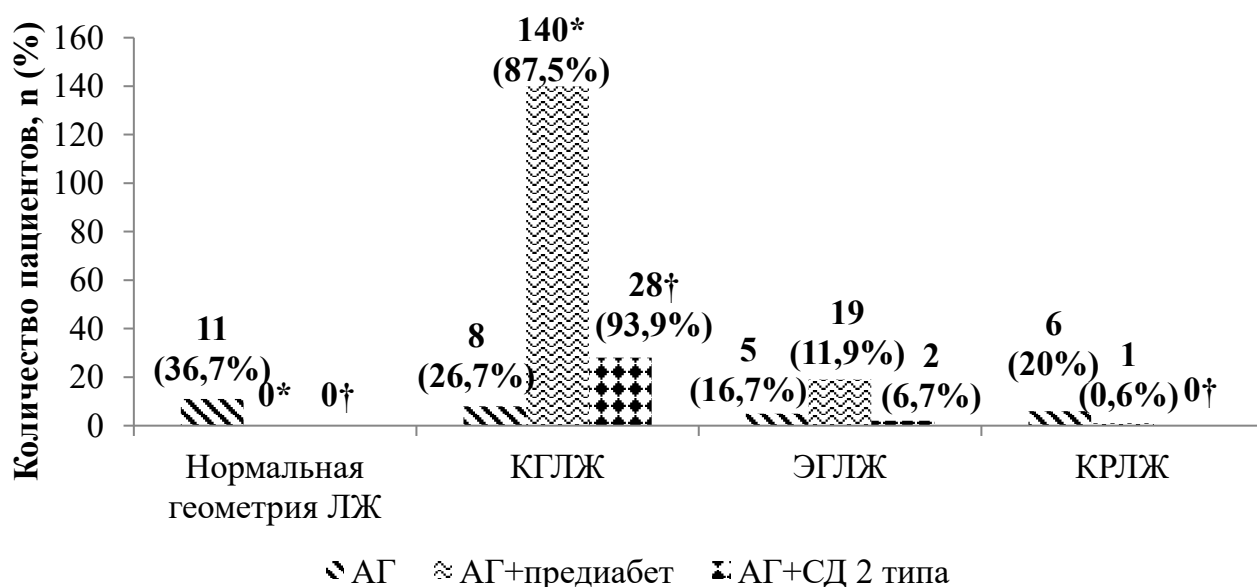


Рисунок 3.3. Варианты геометрии миокарда ЛЖ у пациентов с АГ, участвовавших в исследовании.

Как видно из таблицы 3.5., у пациентов с АГ и ранними НУО 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 ранними НУО было сопоставимо с числом лиц в группе с СД 2 типа и составило 82,5%.

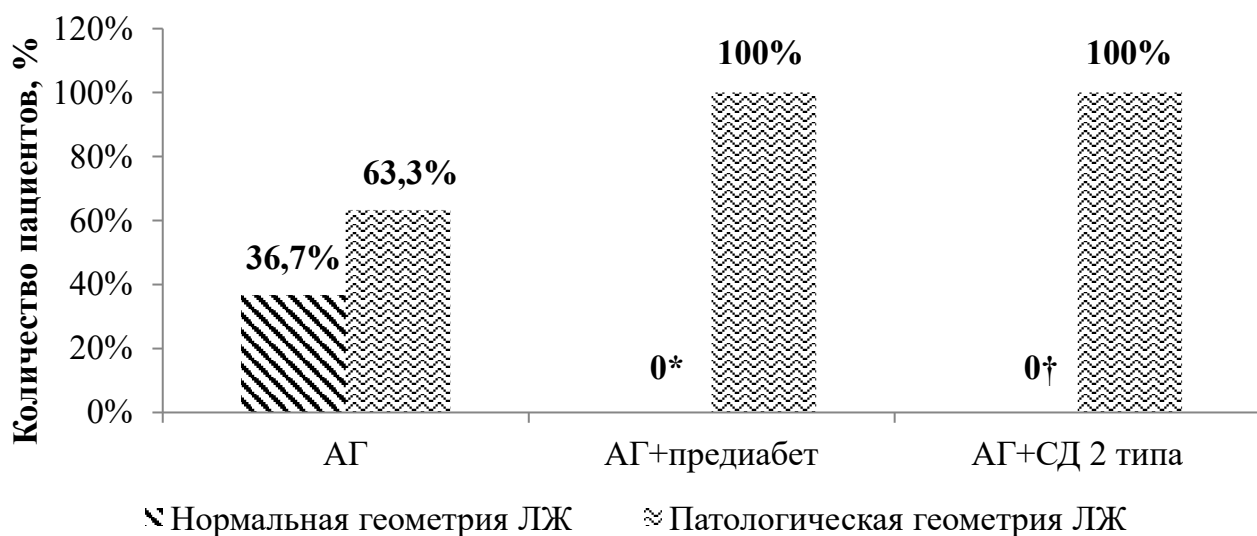


Рисунок 3.4. Частота регистрации нормальной и патологической геометрии ЛЖ (КГЛЖ, ЭГЛЖ, КРЛЖ) у пациентов с АГ, участвовавших в исследовании.

Таблица 3.5.

Показатели ТКИМ ОСА у пациентов с АГ, участвовавших в исследовании

Показатель	АГ (n=30)		АГ+предиабет (n=160)		АГ+СД 2 типа (n=30)	
	правая ОСА	левая ОСА	правая ОСА	левая ОСА	правая ОСА	левая ОСА
ТКИМ, мм	0,88 (0,85-0,91)	0,88 (0,85-0,91)	1,0 (0,9-1,1)*	1,0 (0,9-1,1)*	1,12 (1,1-1,15)**†	1,15 (1,1-1,18)**†
Число пациентов n (%) с ТКИМ > 0,9 мм	12 (40%)		132 (82,5%)*		30 (100%)†	

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

При оценке почечного сосудистого сопротивления у пациентов с АГ и НУО показатели IR ПА оказались выше, чем у больных с «изолированной» АГ ($p < 0,05$) (таблица 3.6.). 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 ($p > 0,05$).

Показатели IR ПА у пациентов с АГ, участвовавших в исследовании

Показатель	АГ (n=30)		АГ+предиабет (n=160)		АГ+СД 2 типа (n=30)	
	правая ПА	левая ПА	правая ПА	левая ПА	правая ПА	левая ПА
IR устья ПА	0,58 (0,56-0,60)	0,56 (0,55-0,59)	0,64 (0,63-0,66)*	0,65 (0,62-0,65)*	0,66 (0,63-0,68)**†	0,67 (0,62-0,69)**†
IR сегм. ПА	0,56 (0,53-0,59)	0,57 (0,55-0,59)	0,64 (0,61-0,65)*	0,65 (0,62-0,66)*	0,65 (0,62-0,68)†	0,66 (0,63-0,68)†
IR межд. ПА	0,56 (0,53-0,58)	0,56 (0,52-0,59)	0,64 (0,62-0,65)*	0,63 (0,62-0,65)*	0,65 (0,64-0,68)†	0,65 (0,61-0,69)†

Примечание: IR - индекс резистентности, ПА - почечная артерия, IR сегм. ПА - IR сегментарных ПА, IR межд. ПА - IR междолевых артерий ПА

Таким образом, данные полученные в нашей работе свидетельствуют о более выраженных изменениях СПАД, артериальной ригидности, 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 ранними НУО оказались сопоставимы с таковыми у больных СД 2 типа. В связи с этим больным АГ с ранними НУО необходимо назначать комбинированную терапию, которая будет направлена не только на достижение ЦУ АД, но и на коррекцию этих нарушений с целью обеспечения более значимого кардио-, вазо- и нефропротективного эффектов.

ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ И ВАЗОПРОТЕКТИВНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ КОМБИНИРОВАННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ПРЕДИАБЕТОМ

Ранние НУО встречаются у больных АГ в 20-50% случаях [13,35,63]. При этом установлено, что риск развития макро- и микроангиопатий возрастает в 2-3 раза уже на стадии предиабета [219]. В связи с этим пациентам с АГ и ранними НУО целесообразно назначение рациональной фармакотерапии, обеспечивающей не только антигипертензивный, но и кардио-, вазо-, нефропротективный и антигипергликемизирующий эффекты.

Согласно современным рекомендациям, пациентам с АГ и метаболическими нарушениями, целесообразно назначение иАПФ или блокаторов рецепторов АТ II, в том числе в комбинации с АК, диуретиками, а также АИР [27,36,44,48,64,71,72,73,180,262]. Вместе с тем такая комбинированная терапия не всегда оказывается эффективной. Часто больным с предиабетом необходимо назначение препаратов, улучшающих углеводный обмен, например, бигуанида метформина [15,18]. Известно, что метформин обладает не только антигипергликемическим действием, но и определенным кардиопротективным эффектом [14,15,18,71,228,272]. Однако возможность использования метформина в составе комбинированной антигипертензивной терапии с комплексной оценкой его кардио-, вазо- и нефропротективных свойств у пациентов с АГ и предиабетом практически не изучена. Кроме того, остается неизвестным - увеличится ли число лиц, достигающих ЦУ АД на фоне приема метформина в составе комбинированной терапии, и какова его эффективность в сравнении с другими сочетаниями антигипертензивных препаратов? В частности, при сочетании метформина с иАПФ и ТД/АИР, а также в сравнении с традиционными комбинациями у этой категории лиц - иАПФ, ТД и АК/АИР.

Учитывая вышеизложенное нами был проведен сравнительный анализ антигипертензивной и вазопротективной эффективности различных вариантов

комбинированной терапии, включавших иАПФ периндоприл, ТД индапамид и/или бигуанид метформин, и/или АИР моксонидин, и/или АК амлодипин, у больных АГ в сочетании с предиабетом.

4.1. Динамика суточного профиля артериального давления на фоне применения комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, диуретика и бигуанида у пациентов с артериальной гипертонией и предиабетом

Влияние комбинации периндоприла, индапамида и метформина на показатели СМАД изучены у 40 больных АГ с предиабетом. Через 4 недели терапии периндоприлом (5 мг/сутки), в сочетании с индапамидом (1,5 мг/сутки) и метформином (1000 мг/сутки) ЦУ АД был достигнут у 12 (30,8%) из 40 пациентов. Обследуемым, офисное АД которых превышало 140/90 мм рт.ст. на фоне терапии, дозу периндоприла увеличивали до 10 мг/сут вечером. Через 8 недель лечения ЦУ АД был зафиксирован у 20 (50%) человек. 12 недель спустя от начала терапии ЦУ АД регистрировался у 28 (70%) больных. Через 24 недели лечения достижение пороговых цифр АД отмечалось у 36 (90%) из 40 обследуемых.

Пациентам, не достигшим ЦУ АД через 24 недели лечения, к терапии был добавлен дигидропиридиновый АК амлодипин (5 мг/сут) с дальнейшим их исключением из анализа и исследования. Через 8 недель четырехкомпонентная терапия приводила к нормализации уровня АД у оставшихся больных.

Как видно на рисунке 4.1., использование комбинации иАПФ, ТД и бигуанида в течение 24 недель приводило к уменьшению САД в среднем на 18,2% и ДАД на 10,5% ($p < 0,05$).

По данным СМАД, 24-недельное лечение пациентов метформином в комбинации с периндоприлом и индапамидом приводило к снижению показателей среднесуточного САД и ДАД на 11,7% и 6,5%, уровня САД и ДАД в дневные часы на 7,3% и 4,7%, в ночные - на 12,2% и 6,8% соответственно ($p < 0,05$) (таблица 4.1.). Снижение среднесуточных, дневных и ночных значений ПАД наблюдалось в

среднем на 11,7%, 9,4% и 11,4% соответственно ($p < 0,05$). Кроме того, уменьшались также и параметры «нагрузки давлением». Так, ИВ САД и ИВ ДАД снижались в среднем на 37,7% и 28,5% в дневные и на 41,2% и 22,3% в ночные часы соответственно ($p < 0,05$). Кроме того, отмечалось уменьшение показателей Вар САД_д на 17,3%, Вар САД_н на 22,1%, Вар ДАД_д на 15,3%, ВУП САД на 9,4%, ВУП ДАД на 12,7% и СУП САД на 16,6% ($p < 0,05$) (см. таблицу 4.1.).

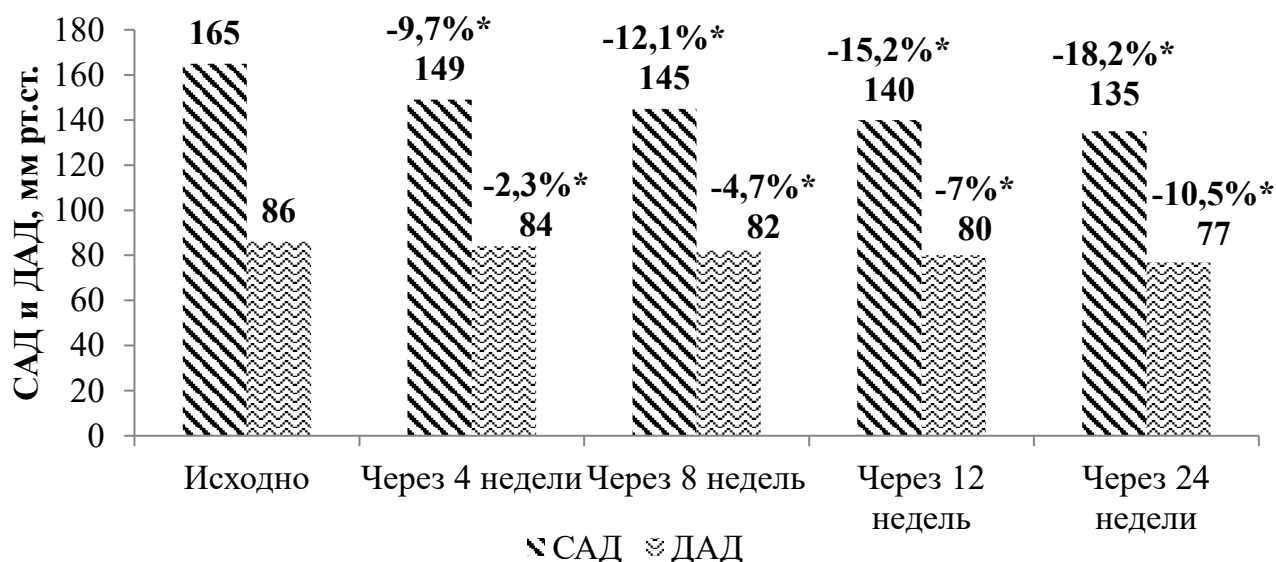


Рисунок 4.1. Динамика офисного среднего САД и ДАД у пациентов группы 1 на фоне 24-х недель терапии.

Примечание: здесь и далее * - $p < 0,05$ при сравнении с исходными данными.

При оценке СПАД выявлено, что на фоне 24-х недель использования метформина в сочетании с иАПФ и ТД количество больных с профилем «dipper» увеличилось, а патологический тип «night-peaker» не регистрировался ($p < 0,05$) (рисунок 4.2.). При этом число больных с профилем «non-dipper» уменьшилось в 2,2 раза.

Таким образом, использование комбинации иАПФ периндоприла, ТД индапамида и бигуанида метформина сопровождалось достижением порогового уровня АД и улучшением основных показателей СПАД у большинства больных АГ и предиабетом.

Динамика показателей СМАД у пациентов группы 1

Показатель	До лечения (n=36)	Через 24 недели лечения (n=36)	$\Delta\%$	p
САД ₂₄ , mm Hg	143,5 (139,5-147,5)	127,0 (123,0-131,5)	-11,7	0,0000001
ДАД ₂₄ , mm Hg	80,0 (73,0-85,5)	74,5 (70,0-80,0)	-6,5	0,00004
ПАД ₂₄ , mm Hg	63,0 (53,0-68,0)	52,0 (48,0-55,0)	-11,7	0,000001
САД _д , mm Hg	145,0 (142,0-154,0)	135,0 (132,5-137,0)	-7,3	0,0000001
ДАД _д , mm Hg	83,0 (77,5-91,5)	81,0 (75,0-85,0)	-4,7	0,002
ПАД _д , mm Hg	64,0 (57,5-73,0)	54,5 (53,0-58,5)	-9,4	0,000002
ИВ САД _д , %	69,5 (54,0-82,0)	30,5 (23,5-55,0)	-37,7	0,00002
Вар САД _д , mm Hg	15,0 (13,5-19,0)	13,0 (10,5-15,5)	-17,3	0,0002
ИВ ДАД _д , %	45,0 (32,5-71,0)	32,0 (15,0-39,5)	-28,5	0,00005
Вар ДАД _д , mm Hg	10,5 (9,0-12,0)	9,0 (8,0-10,0)	-15,3	0,006
ВУП САД, mm Hg	48,5 (41,0-58,0)	41,5 (38,0-49,0)	-9,4	0,00002
ВУП ДАД, mm Hg	32,0 (25,0-38,5)	27,0 (23,5-33,0)	-12,7	0,014
СУП САД, mm Hg/h	19,5 (12,5-32,5)	15,0 (14,0-18,0)	-16,6	0,007
СУП ДАД, mm Hg/h	13,5 (5,0-23,5)	11,0 (10,0-15,5)	-20,5	нд
САД _н , mm Hg	138,0 (130,0-146,5)	121,0 (118,0-124,5)	-12,2	0,0000001
ДАД _н , mm Hg	78,5 (66,0-82,0)	70,5 (64,0-75,0)	-6,8	0,00002
ПАД _н , mm Hg	62,0 (52,0-67,0)	52,0 (50,0-56,5)	-11,4	0,000002
ИВ САД _н , %	89,5 (57,5-99,0)	44,5 (34,5-66,0)	-41,2	0,00005
Вар САД _н , mm Hg	14,0 (11,0-16,5)	10,0 (10,0-12,5)	-22,1	0,00006
ИВ ДАД _н , %	85,0 (48,0-97,0)	54,5 (44,0-74,0)	-22,3	0,0002
Вар ДАД _н , mm Hg	9,0 (7,5-10,0)	8,0 (7,5-10,0)	-16,3	нд

Примечание: здесь и далее $\Delta\%$ - разница (в %) между параметрами до и через 24 недели лечения; p – значимость различий при сравнении параметров до и через 24 недели лечения; нд-недостаточно (p>0,05).

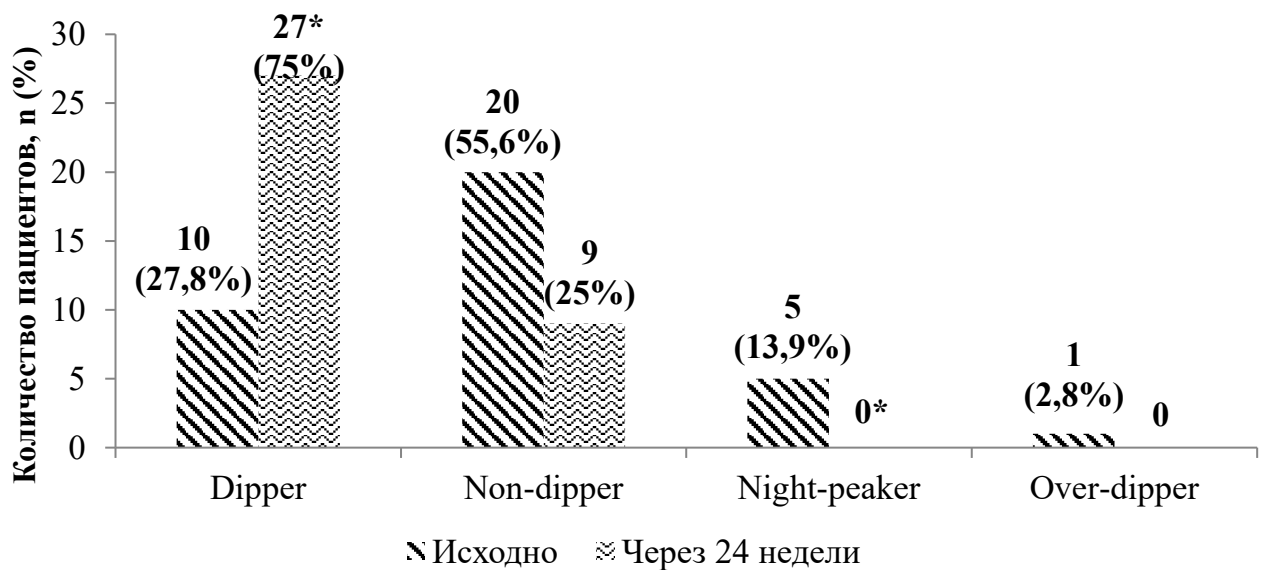


Рисунок 4.2. Динамика СПАД у пациентов группы 1 на фоне 24-х недель терапии.

4.2. Динамика суточного профиля артериального давления на фоне применения комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, диуретика и агониста имидазолиновых рецепторов у пациентов с артериальной гипертонией и предиабетом

У 40 больных АГ с предиабетом был проведен анализ влияния комбинации периндоприла, индапамида и моксонидина на показатели СМАД. ЦУ АД через 4 недели лечения периндоприлом (5 мг/сутки) в сочетании с индапамидом (1,5 мг/сутки) и моксонидином (0,4 мг/сутки) был зафиксирован у 15 (37,5%) пациентов. Лицам, не достигшим ЦУ АД, периндоприл назначался в дозе 10 мг/сут вечером. Через 8 недель терапии нормализация уровня АД наблюдалась у 23 (57,5%) обследуемых. Лицам, не достигшим пороговых цифр АД, увеличивали дозу моксонидина до 0,4 мг/сут утром. На фоне 12 недель лечения целевые значения АД регистрировались у 30 (75%) пациентов. Согласно дизайну исследования, лицам, не достигшим ЦУ АД доза моксонидина увеличивалась до максимальной - 0,4 мг утром и 0,2 мг вечером. В итоге, ЦУ АД был достигнут у 37 (92,5%) из 40 обследуемых.

Пациентам, не достигшим ЦУ АД на фоне 24-х недель лечения комбинацией периндоприла, индапамида и моксонидина, к терапии присоединяли дигидропиридиновый АК амлодипин (5 мг/сут) с последующим исключением из анализа и исследования. Через 4 недели при добавлении четвертого компонента к комбинированной терапии целевые значения АД регистрировались у всех лиц.

На рисунке 4.3. представлена динамика показателей офисного САД и ДАД на фоне использования комбинации иАПФ, ТД и АИР, из которого видно, что через 24 недели лечения у больных группы 2 отмечалось уменьшение САД в среднем на 16,6% и ДАД на 12,4% ($p < 0,05$).

Как видно из таблицы 4.2., через 24 недели терапии в группе пациентов, получавших моксонидин в сочетании с периндоприлом и индапамидом, регистрировалось снижение среднесуточных показателей САД и ДАД на 12,9% и 6%, САД и ДАД в дневные часы - на 7,6% и 3,3%, САД и ДАД в ночные часы - на

11,3% и 5,3% соответственно ($p < 0,05$).



Рисунок 4.3. Динамика офисного среднего САД и ДАД у пациентов группы 2 на фоне 24-х недель терапии.

Уровень среднесуточного, дневного и ночного ПАД снижался на 10,9%, 8,2% и 6,5% соответственно ($p < 0,05$). ИВ САД_д уменьшился в среднем на 34,8%, а ИВ САД_н и ИВ ДАД_н на 46,7% и 17% соответственно ($p < 0,05$). Кроме того, отмечалось снижение таких значимых в отношении прогноза показателей, как Вар САД в дневные часы на 20%, Вар САД и Вар ДАД в ночные часы - на 23,1% и 15,4% и СУП САД на 13,3% ($p < 0,05$) (см. таблицу 4.2.).

Использование моксонидина в сочетании с периндоприлом и индапамидом сопровождалось увеличением числа пациентов с нормальным СПАД в 1,6 раз ($p > 0,05$) за счет уменьшения количества пациентов с патологическими его вариантами (рисунок 4.4.). Так, тип «non-dipper» регистрировался в 1,4 раза реже, чем до лечения. Кроме того, комбинированная фармакотерапия сопровождалась отсутствием регистрации профилей «night-peaker» и «over-dipper».

Таким образом, использование АИР моксонидина в сочетании с иАПФ периндоприлом и ТД индапамидом сопровождалось достижением ЦУ АД и выраженными положительными изменениями основных параметров СПАД у большинства лиц с АГ и предиабетом.

Динамика показателей СМАД у пациентов группы 2

Показатель	До лечения (n=37)	Через 24 недели лечения (n=37)	$\Delta\%$	p
САД ₂₄ , mm Hg	142,0 (139,0-148,0)	124,0 (122,0-128,0)	-12,9	0,0000001
ДАД ₂₄ , mm Hg	83,0 (78,0-91,0)	78,0 (75,0-80,0)	-6,0	0,00007
ПАД ₂₄ , mm Hg	56,0 (48,0-63,0)	48,0 (45,0-51,0)	-10,9	0,000001
САД _д , mm Hg	145,0 (141,0-155,0)	134,0 (132,0-135,0)	-7,6	0,000001
ДАД _д , mm Hg	87,0 (79,0-93,0)	81,0 (78,0-84,0)	-3,3	0,002
ПАД _д , mm Hg	61,0 (51,0-65,0)	51,0 (48,0-56,0)	-8,2	0,000001
ИБ САД _д , %	53,0 (25,0-75,0)	27,0 (15,0-46,0)	-34,8	0,003
Вар САД _д , mm Hg	14,0 (13,0-18,0)	11,0 (10,0-15,0)	-20,0	0,00001
ИБ ДАД _д , %	51,0 (19,0-80,0)	36,0 (20,0-67,0)	-22,2	нд
Вар ДАД _д , mm Hg	10,0 (8,0-11,0)	9,0 (8,0-10,0)	-10,0	нд
ВУП САД, mm Hg	42,0 (28,0-54,0)	39,0 (35,0-45,0)	-10,0	нд
ВУП ДАД, mm Hg	31,0 (23,0-38,0)	28,0 (21,0-39,0)	-9,3	нд
СУП САД, mm Hg/h	18,0 (15,0-26,0)	15,0 (13,0-18,0)	-13,3	0,0001
СУП ДАД, mm Hg/h	14,0 (7,0-21,0)	10,0 (6,0-16,0)	-14,3	нд
САД _н , mm Hg	134,0 (129,0-140,0)	117,0 (114,0-122,0)	-11,3	0,000001
ДАД _н , mm Hg	78,0 (74,0-83,0)	74,0 (70,0-77,0)	-5,3	0,00009
ПАД _н , mm Hg	50,0 (46,0-59,0)	45,0 (43,0-48,0)	-6,5	0,000001
ИБ САД _н , %	65,0 (40,0-93,0)	32,0 (16,0-45,0)	-46,7	0,000005
Вар САД _н , mm Hg	12,0 (9,0-15,0)	10,0 (7,0-12,0)	-23,1	0,006
ИБ ДАД _н , %	84,0 (44,0-97,0)	53,0 (41,0-74,0)	-17,0	0,02
Вар ДАД _н , mm Hg	9,0 (8,0-11,0)	8,0 (7,0-10,0)	-15,4	0,008

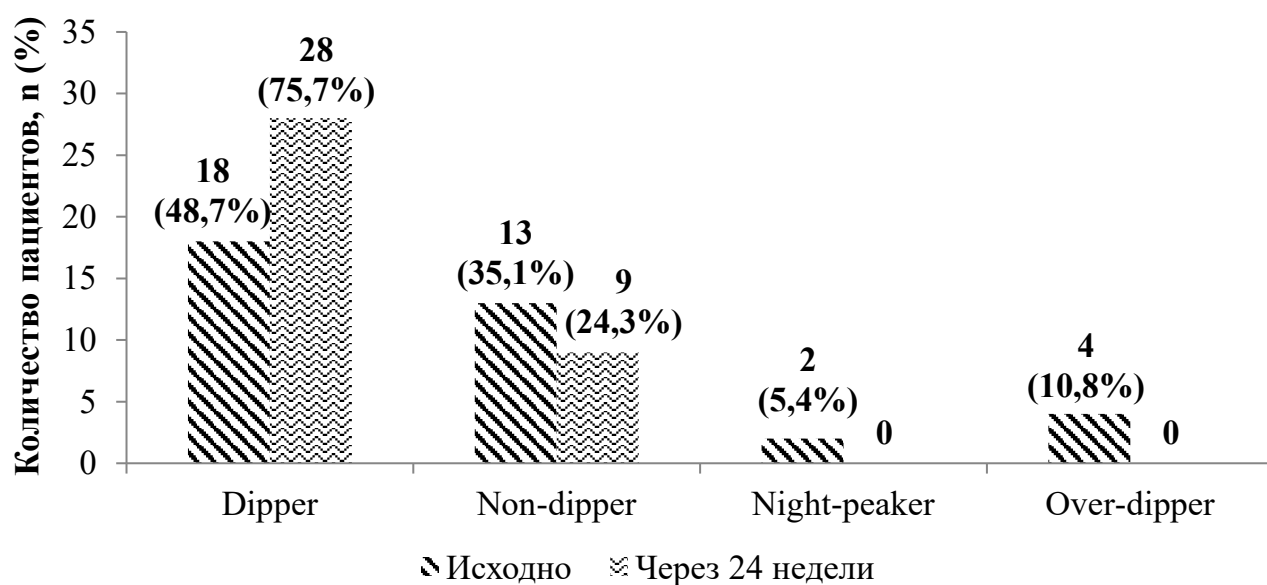


Рисунок 4.4. Динамика СПАД у пациентов группы 2 на фоне 24-х недель терапии.

4.3. Динамика суточного профиля артериального давления на фоне применения комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, агониста имидазолиновых рецепторов и бигуанида у пациентов с артериальной гипертонией и предиабетом

У 40 больных АГ в сочетании с предиабетом были изучены эффекты антигипертензивной терапии комбинации периндоприла, моксонидина и метформина. У 14 (35%) из 40 пациентов через 4 недели лечения был зафиксирован ЦУ АД на фоне приема периндоприла (5 мг/сутки) в сочетании с моксонидином (0,4 мг/сутки) и метформином (1000 мг/сутки). Участникам исследования, не достигшим ЦУ АД, доза периндоприла увеличивалась до 10 мг/сут вечером. Через 8 недель терапии нормализация уровня АД регистрировалась у 21 (52,5%) больного. Лицам, не достигшим ЦУ АД, моксонидин назначался в дозе 0,4 мг/сут утром. 12 недель спустя на фоне терапии нормальный уровень регистрировался у 28 (70%) пациентов. Обследуемым, не достигшим пороговых значений АД, доза моксонидина увеличивалась до максимальной в два приема- 0,4 мг утром и 0,2 мг вечером. При оценке офисного АД через 24 недели лечения, ЦУ фиксировался у 36 (90%) из 40 обследуемых.

Пациенты, не достигшие ЦУ АД на фоне 24-х недель лечения комбинацией периндоприла, моксонидина и метформина, были исключены из анализа и исследования с предварительным добавлением к терапии дигидроперидинового АК амлодипина (5 мг/сут). На фоне четырехкомпонентной терапии ЦУ АД был достигнут у всех пациентов через 6 недель.

На фоне 24-х недель лечения комбинацией периндоприла, моксонидина и метформина, уровень офисного САД и ДАД уменьшился в среднем на 15,4% и 11,4% соответственно ($p < 0,05$) (рисунок 4.5.).

В группе пациентов, получавших периндоприл в комбинации с моксонидином и метформином, регистрировалось снижение всех изучаемых параметров ($p < 0,05$) (таблица 4.3.). Отмечалось уменьшение среднесуточных показателей САД и ДАД в среднем на 16,4% и 10,7%, уровня САД и ДАД в дневные

часы - на 11,7% и 10,2%, в ночные - на 16% и 11,4% соответственно. Параметры среднесуточного, дневного и ночного ПАД снижались на 17,1%, 17,4% и 16,9% соответственно. Кроме того, уменьшались и показатели «нагрузки давлением»: ИВ САД_д - на 59,1%, ИВ САД_н - на 64,6%, ИВ ДАД_д - на 43%, ИВ ДАД_н - на 38,9% ($p < 0,05$). Такие прогностически значимые показатели, как Вар САД и Вар ДАД в дневные часы снижались на 30,4% и 16,0%, Вар САД и Вар ДАД в ночные часы - на 35,6% и 25,0%, ВУП САД и ВУП ДАД на 24,8% и 17%, СУП САД и СУП ДАД на 28,9% и 24,4% соответственно (см. таблицу 4.3.).

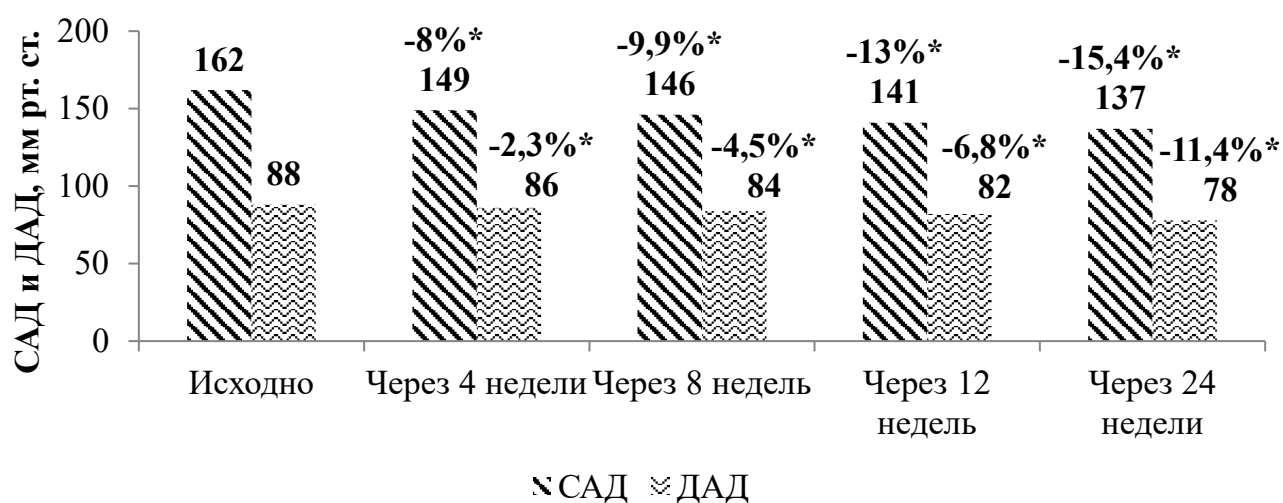


Рисунок 4.5. Динамика офисного среднего САД и ДАД у пациентов группы 3 на фоне 24-х недель терапии.

Использование метформина и моксонидина в сочетании с периндоприлом через 24 недели лечения приводило к увеличению в 2,4 раза числа пациентов с физиологическим профилем АД ($p < 0,05$) (рисунок 4.6). Кроме того, отмечалось уменьшение количества пациентов с патологической кривой «non-dipper» в 3 раза: с 15 (41,7%) до 5 (13,9%). Более того, на фоне лечения циркадные ритмы «night-reaker» ($p < 0,05$) и «over-dipper» не регистрировались.

Таким образом, использование АИР моксонидина в сочетании с бигуанидом метформином и иАПФ периндоприлом сопровождалось статистически значимыми положительными изменениями офисного АД и основных параметров СПАД у большинства больных АГ и предиабетом.

Динамика показателей СМАД у пациентов группы 3

Показатель	До лечения (n=36)	Через 24 недели лечения (n=36)	$\Delta\%$	p
САД ₂₄ , mm Hg	145,0 (141,0-151,0)	123,0 (119,0-125,5)	-16,4	0,0000001
ДАД ₂₄ , mm Hg	84,0 (78,0-91,0)	75,5 (75,0-80,0)	-10,7	0,000001
ПАД ₂₄ , mm Hg	57,0 (50,5-63,5)	47,0 (44,0-48,5)	-17,1	0,0000001
САД _д , mm Hg	146,5 (143,0-153,0)	132,0 (128,0-134,0)	-11,7	0,0000001
ДАД _д , mm Hg	89,0 (82,0-92,0)	79,5 (75,0-83,0)	-10,2	0,000003
ПАД _д , mm Hg	56,0 (52,0-66,0)	48,0 (45,5-51,0)	-17,4	0,0000001
ИБ САД _д , %	76,0 (54,0-93,5)	24,0 (8,0-43,0)	-59,1	0,000004
Вар САД _д , mm Hg	15,5 (12,5-17,5)	10,0 (8,0-12,5)	-30,4	0,0000001
ИБ ДАД _д , %	66,0 (40,0-81,5)	31,5 (25,0-41,5)	-43,0	0,000009
Вар ДАД _д , mm Hg	10,0 (8,0-11,5)	8,0 (6,5-9,0)	-16,0	0,000002
ВУП САД, mm Hg	44,0 (35,0-60,5)	40,0 (29,5-48,0)	-24,8	0,004
ВУП ДАД, mm Hg	31,5 (22,5-38,5)	24,0 (18,0-30,5)	-17,0	0,002
СУП САД, mm Hg/h	19,5 (12,0-39,0)	14,5 (10,0-20,5)	-28,9	0,0003
СУП ДАД, mm Hg/h	12,0 (8,0-17,0)	8,5 (4,0-13,0)	-24,4	0,007
САД _н , mm Hg	138,0 (135,0-143,0)	116,5 (115,0-120,0)	-16,0	0,0000001
ДАД _н , mm Hg	78,5 (72,0-84,5)	70,0 (67,5-74,5)	-11,4	0,000002
ПАД _н , mm Hg	57,5 (49,0-63,0)	46,0 (43,0-50,0)	-16,9	0,0000001
ИБ САД _н , %	84,5 (53,0-100,0)	30,5 (24,0-38,0)	-64,6	0,000006
Вар САД _н , mm Hg	11,0 (10,0-17,0)	8,0 (6,5-10,0)	-35,6	0,000001
ИБ ДАД _н , %	85,0 (60,0-100,0)	46,5 (16,0-67,5)	-38,9	0,000009
Вар ДАД _н , mm Hg	9,5 (7,0-12,0)	7,5 (6,0-9,0)	-25,0	0,003

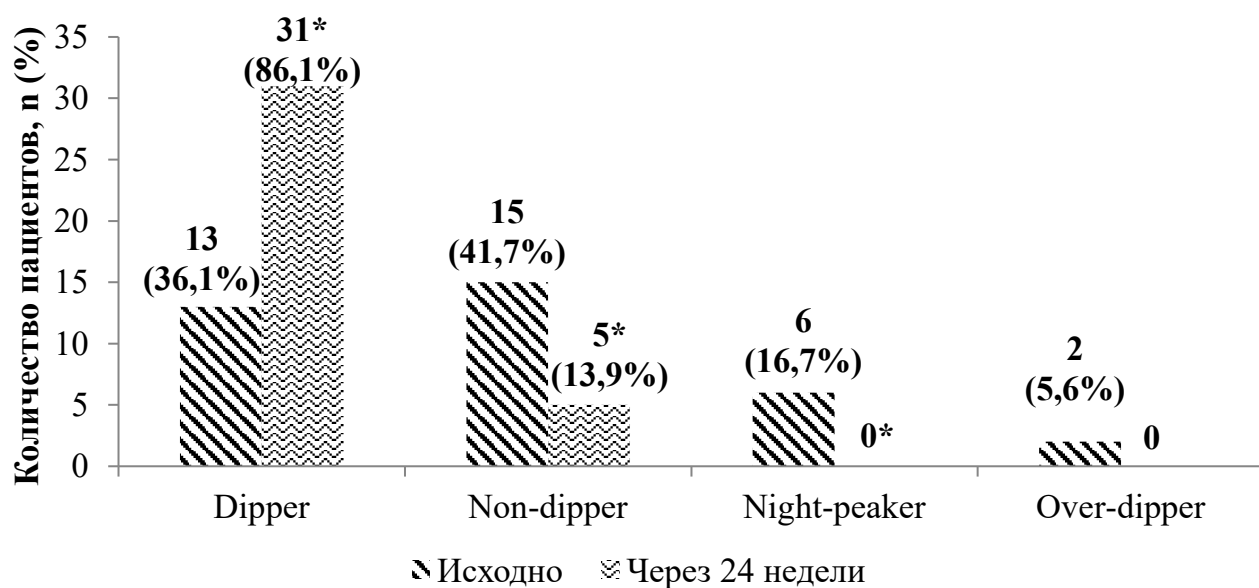


Рисунок 4.6. Динамика СПАД у пациентов группы 3 на фоне 24-х недель терапии.

4.4. Динамика суточного профиля артериального давления на фоне применения комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, диуретика и антагониста кальция у пациентов с артериальной гипертонией и предиабетом

У 40 больных АГ с предиабетом были изучены эффекты влияния сочетания периндоприла, индапамида и амлодипина на показатели СМАД. 4 недели лечения комбинацией периндоприла (5 мг/сутки), индапамида (1,5 мг/сутки) и амлодипина (5 мг/сутки) сопровождалось регистрацией ЦУ АД у 19 (47,5%) пациентов. Лицам, не достигшим целевых значений офисного АД, дозу периндоприла увеличивали до 10 мг/сут вечером. 8 недель терапии приводило к регистрации пороговых цифр АД у 27 (67,5%) больных. Согласно дизайну исследования коррекция антигипертензивной терапии не проводилась. Через 12 недель лечения ЦУ АД фиксировался у 33 (82,5%) обследуемых. Пациентам, не достигшим ЦУ АД, доза амлодипина увеличивалась до максимальной 10 мг/сут утром. На фоне 24-х недель лечения целевые значения офисного АД отмечались у 37 (92,5%) из 40 больных.

Обследуемые, не достигшие ЦУ АД на фоне 24-х недель лечения комбинацией периндоприла, индапамида и амлодипина, выбывали из анализа и исследования с предварительным добавлением к терапии антагониста альдостерона спиронолактона (50 мг/сут). Через 4 недели четырехкомпонентной терапии у всех лиц был достигнут ЦУ АД.

Через 24 недели лечения у больных из группы 4 отмечалось статистически значимое снижение САД в среднем на 20,6% и ДАД на 14,4% (рисунок 4.7.).

На фоне терапии у пациентов принимавших периндоприл, в сочетании с индапамидом и амлодипином регистрировалось статистически значимое улучшение всех изучаемых параметров СМАД (таблица 4.4.). Среднесуточные показатели САД и ДАД снижались в среднем на 16,6% и 12,8%, в дневные часы – одинаково на 12,2%, в ночные часы - на 17,3% и 14,6% соответственно. Кроме того, среднесуточный, дневной и ночной уровни ПАД снижались в среднем на 17,7%, 17,5% и 17,9% соответственно. Уменьшались и показатели «нагрузки давлением»:

ИВ САД_д - на 62,2%, ИВ САД_н - на 68%, ИВ ДАД_д - на 45,5%, ИВ ДАД_н - на 45,2%. Вар САД и Вар ДАД в дневные часы снижались на 35,3% и 22,2%, Вар САД и Вар ДАД в ночные часы - на 40% и 28,6%, ВУП САД и ВУП ДАД - на 26,9% и 17,9%, СУП САД и СУП ДАД - на 30,6% и 28,6% соответственно (см. таблицу 4.4.).

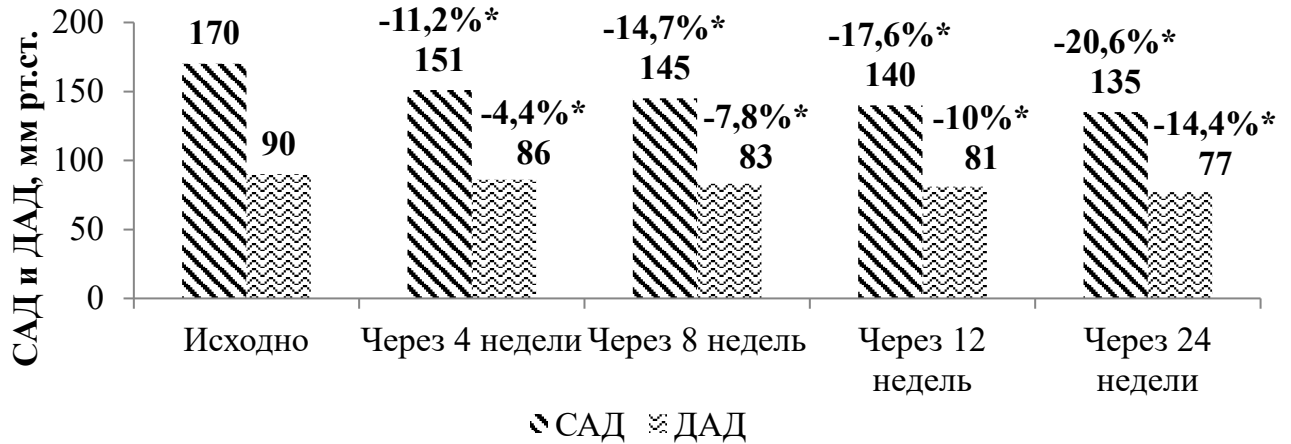


Рисунок 4.7. Динамика офисного среднего САД и ДАД у пациентов группы 4 на фоне 24-х недель терапии.

Таблица 4.4.

Динамика показателей СМАД у пациентов группы 4

Показатель	До лечения (n=37)	Через 24 недели лечения (n=37)	Δ%	p
САД ₂₄ , mm Hg	146,0 (141,0-151,0)	123,0 (120,0-126,0)	-16,6	0,0000001
ДАД ₂₄ , mm Hg	82,0 (78,0-88,0)	72,0 (68,0-77,0)	-12,8	0,000001
ПАД ₂₄ , mm Hg	52,0 (49,0-55,0)	43,0 (42,0-46,0)	-17,7	0,0000001
САД _д , mm Hg	152,0 (143,0-156,0)	131,0 (130,0-134,0)	-12,2	0,0000001
ДАД _д , mm Hg	86,0 (80,0-96,0)	78,0 (70,0-82,0)	-12,2	0,00002
ПАД _д , mm Hg	53,0 (50,0-57,0)	45,0 (42,0-47,0)	-17,5	0,00001
ИВ САД _д , %	80,0 (61,0-91,0)	23,0 (10,0-45,0)	-62,2	0,0000001
ВарСАД _д , mm Hg	16,0 (13,0-19,0)	10,0 (8,0-12,0)	-35,3	0,0000001
ИВ ДАД _д , %	45,0 (33,0-83,0)	26,0 (17,0-43,0)	-45,5	0,002
ВарДАД _д , mm Hg	11,0 (9,0-13,0)	9,0 (7,0-10,0)	-22,2	0,0009
ВУП САД, mm Hg	51,0 (38,0-60,0)	35,0 (25,0-40,0)	-26,9	0,00004
ВУП ДАД, mm Hg	31,0 (23,0-40,0)	23,0 (18,0-31,0)	-17,9	0,0007
СУП САД, mm Hg /h	21,0 (15,0-36,0)	14,0 (9,0-30,0)	-30,6	0,004
СУП ДАД, mm Hg /h	13,0 (8,0-22,0)	11,0 (6,0-15,0)	-28,6	0,02
САД _н , mm Hg	137,0 (132,0-147,0)	114,0 (109,0-118,0)	-17,3	0,0000001
ДАД _н , mm Hg	80,0 (74,0-84,0)	69,0 (63,0-73,0)	-14,6	0,0000001
ПАД _н , mm Hg	51,0 (47,0-56,0)	42,0 (37,0-45,0)	-17,9	0,00002
ИВ САД _н , %	84,0 (67,0-100,0)	29,0 (13,0-53,0)	-68,0	0,000001
ВарСАД _н , mm Hg	14,0 (11,0-17,0)	9,0 (6,0-10,0)	-40,0	0,000001
ИВ ДАД _н , %	80,0 (62,0-99,0)	41,0 (34,0-50,0)	-45,2	0,000001
ВарДАД _н , mm Hg	10,0 (7,0-14,0)	7,0 (5,0-9,0)	-28,6	0,0006

Использование АК в сочетании с иАПФ и ТД привело через 6 месяцев лечения к уменьшению количества пациентов с профилем «non-dipper» в 4,7 раз и увеличению числа больных с физиологическим суточным ритмом АД в 2,1 раза ($p < 0,05$) (рисунок 4.8.). Кроме того, через 24 недели терапии патологические типы «night-peaker» ($p < 0,05$) и «over-dipper» не выявлялись.

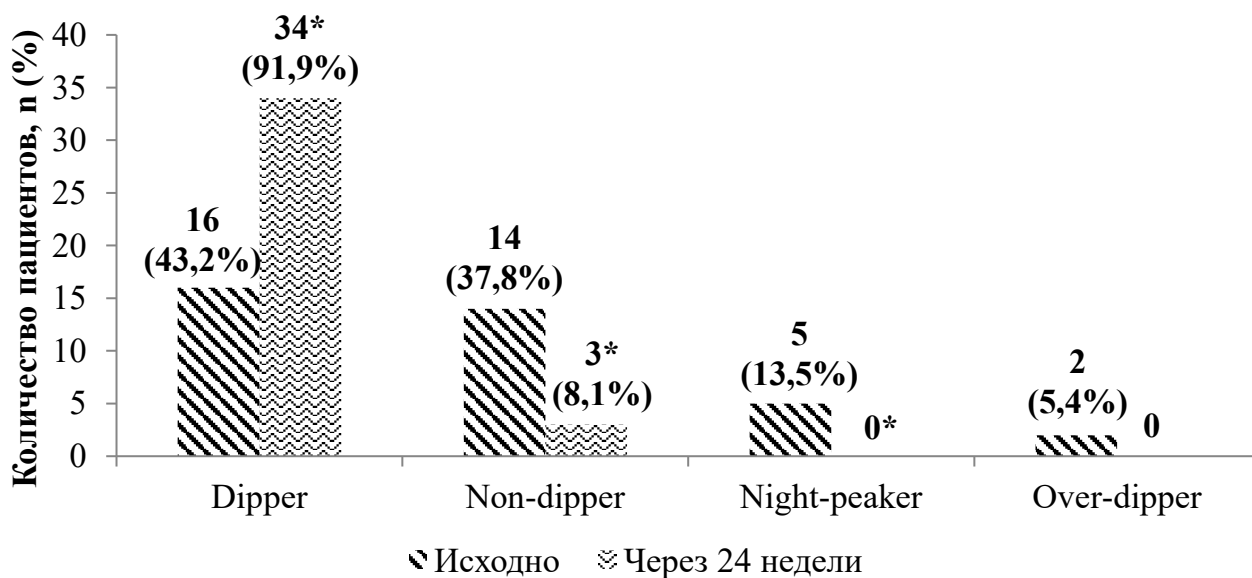


Рисунок 4.8. Динамика СПАД у пациентов группы 4 на фоне 24-х недель терапии.

Таким образом, использование иАПФ периндоприла, ТД индапамида и АК амлодипина у больных АГ с предиабетом проявлялось статистически значимым снижением офисного АД и улучшением основных параметров СПАД в большинстве случаев.

4.5. Сравнительная эффективность влияния различных вариантов комбинированной фармакотерапии на суточный профиль артериального давления у пациентов с артериальной гипертонией и предиабетом

Оценка результатов достижения ЦУ АД на фоне приема комбинаций периндоприла, индапамида и метформина/моксонидина/амлодипина и периндоприла, моксонидина и метформина у больных АГ и предиабетом проводилась через 4, 8, 12 и 24 недели лечения.

При сравнении частоты достижения ЦУ АД в 4-х группах больных АГ с

при диабете установлено, что применение периндоприла в сочетании с индапамидом и амлодипином приводило через 4 недели лечения к достижению ЦУ АД у большего числа людей чем при других вариантах лечения, но без статистической разницы: в 1 группе – у 12 пациентов, во 2 – у 15, в 3 – у 14, в 4 – у 19. Через 8 и 12 недель терапии частота достижения ЦУ АД также незначительно превышала в группе 4 ($p > 0,05$). Однако к концу периода наблюдения целевые значения АД были достигнуты у сопоставимого количества больных: в 1 и 3 группах - у 36 (90%) из 40 лиц, во 2 и 4 – у 37 (92,5%) из 40 пациентов ($p < 0,05$).

На фоне 24-х недель лечения, 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) (таблица 4.5.) [59]. Так, среднесуточные, дневные и ночные показатели САД, ДАД и ПАД, ИВ САД и Вар САД днем и ночью, ИВ ДАД и Вар ДАД, преимущественно в ночное время, и ВУП САД сопоставимо снижались в 3-й и 4-й, но больше, чем в 1-й и 2-й группах ($p < 0,05$).

Следует отметить, что у пациентов с АГ и ранними НУО, эффект от применения комбинации периндоприла, индапамида с моксонидином или метформином оказался сопоставимым ($p < 0,05$) (см. таблицу 4.5.).

Через 24 недели терапии статистически значимое увеличение количества больных с адекватным снижением АД в ночные часы наблюдалось в группах 1, 3 и 4 (рисунок 4.9.).

Кроме того, отмечалось уменьшение частоты регистрации суточного ритма «non-dipper» в 3 и 4 группах ($p < 0,05$) (рисунок 4.10.). 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 раза соответственно. Вместе с тем на фоне

24-х недель лечения патологические типы «night-peaker» и «over-dipper» ни в одной из групп не регистрировались.

Таблица 4.5.

Степень изменения параметров СМАД ($\Delta\%$ от исходных значений, принятых за 100%) у пациентов с АГ и предиабетом через 24 недели применения различных вариантов комбинированной фармакотерапии

Показатель	Процент изменения показателей по сравнению с исходными значениями ($\Delta\%$)			
	группа 1 (иАПФ + ТД + бигуанид) (n=36)	группа 2 (иАПФ + ТД + АИР) (n=37)	группа 3 (иАПФ + АИР + бигуанид) (n=36)	группа 4 (иАПФ + ТД + АК) (n=37)
САД ₂₄ , mm Hg	-11,7 ^{#&}	-12,9 ^{δγ}	-16,4 ^{#δ}	-16,6 ^{&γ}
ДАД ₂₄ , mm Hg	-6,5 ^{#&}	-6 ^{δγ}	-10,7 ^{#δ}	-12,8 ^{&γ}
ПАД ₂₄ , mm Hg	-11,7 ^{#&}	-10,9 ^{δγ}	-17,1 ^{#δ}	-17,7 ^{&γ}
САД _т , mm Hg	-7,3 ^{#&}	-7,6 ^{δγ}	-11,7 ^{#δ}	-12,2 ^{&γ}
ДАД _т , mm Hg	-4,7 ^{#&}	-3,3 ^{δγ}	-10,2 ^{#δ}	-12,2 ^{&γ}
ПАД _т , mm Hg	-9,4 ^{#&}	-8,2 ^{δγ}	-17,4 ^{#δ}	-17,5 ^{&γ}
ИБ САД _т , %	-37,7 ^{#&}	-34,8 ^{δγ}	-59,1 ^{#δ}	-62,2 ^{&γ}
Вар САД _т , mm Hg	-17,3 ^{#&}	-20 ^{δγ}	-30,4 ^{#δ}	-35,3 ^{&γ}
ИБ ДАД _т , %	-28,5	-22,2	-43,0	-45,5
Вар ДАД _т , mm Hg	-15,3	-10,0	-16,0	-22,2
ВУП САД, mm Hg	-9,4 ^{#&}	-10 ^{δγ}	-24,8 ^{#δ}	-26,9 ^{&γ}
ВУП ДАД, mm Hg	-12,7	-9,3	-17,0	-17,9
СУП САД, mm Hg /h	-16,6	-13,3	-28,9	-30,6
СУП ДАД, mm Hg /h	-20,5	-14,3	-24,4	-28,6
САД _н , mm Hg	-12,2 ^{#&}	-11,3 ^{δγ}	-16,0 ^{#δ}	-17,3 ^{&γ}
ДАД _н , mm Hg	-6,8 ^{#&}	-5,3 ^{δγ}	-11,4 ^{#δ}	-14,6 ^{&γ}
ПАД _н , mm Hg	-11,4 ^{#&}	-6,5 ^{δγ}	-16,9 ^{#δ}	-17,9 ^{&γ}
ИБ САД _н , %	-41,2 ^{#&}	-46,7 ^{δγ}	-64,6 ^{#δ}	-68,0 ^{&γ}
Вар САД _н , mm Hg	-22,1 ^{#&}	-23,1 ^{δγ}	-35,6 ^{#δ}	-40,0 ^{&γ}
ИБ ДАД _н , %	-22,3 ^{#&}	-17 ^{δγ}	-38,9 ^{#δ}	-45,2 ^{&γ}
Вар ДАД _н , mm Hg	-16,3 ^{#&}	-15,4 ^{δγ}	-25,0 ^{#δ}	-28,6 ^{&γ}

Примечание: здесь и далее # – значимость различий $\Delta\%$ между группами 1 и 3; & – значимость различий $\Delta\%$ между группами 1 и 4; δ – значимость различий $\Delta\%$ между группами 2 и 3; γ – значимость различий $\Delta\%$ между группами 2 и 4.

Таким образом, применение всех четырех вариантов комбинированной фармакотерапии, включавших иАПФ, ТД с бигуанидом/АИР/АК и иАПФ с АИР и бигуанидом обеспечивало позитивные изменения большинства показателей СМАД и суточного ритма АД. Однако комбинированная терапия, включавшая периндоприл, моксонидин и метформин (группа 3), оказывала сопоставимый с

применением периндоприла в сочетании с индапамидом и амлодипином (группа 4) эффект, но способствовала статистически значимо большему по сравнению с применением периндоприла, в комбинации с индапамидом и метформином/моксонидином (группа 1 и 2) улучшению основных показателей СПАД, изменения которых являются предикторами ССО. Вместе с тем использование периндоприла в сочетании с индапамидом и метформином или моксонидином (группы 1 и 2), показало сопоставимый эффект в отношении улучшения основных показателей СМАД.

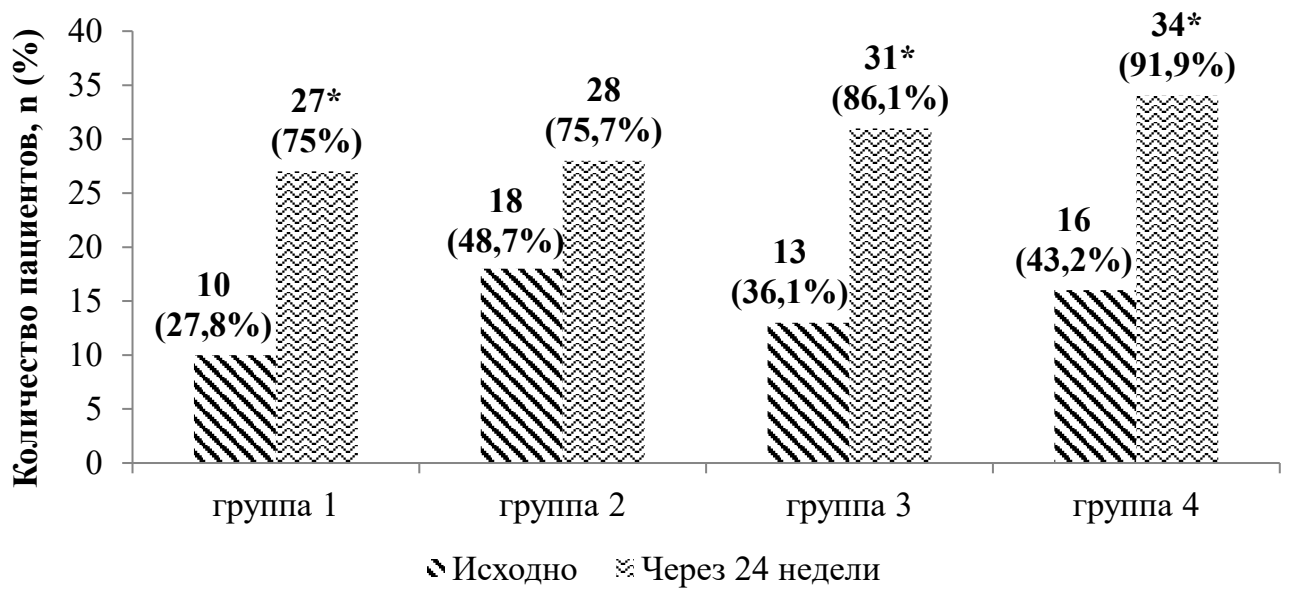


Рисунок 4.9. Динамика количества пациентов с профилем «dipper» на фоне 24-х недель терапии.

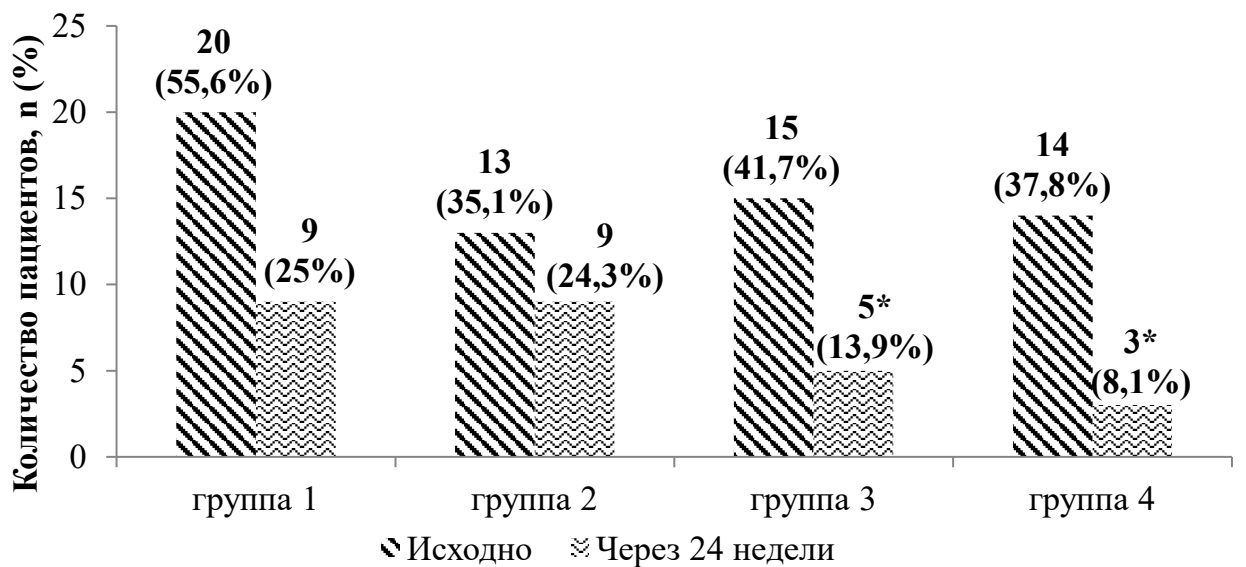


Рисунок 4.10. Динамика количества пациентов с профилем «non-dipper» на фоне 24-х недель терапии.

4.6. Динамика параметров артериальной жесткости и центрального аортального давления на фоне применения комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, диуретика и бигуанида у пациентов с артериальной гипертонией и предиабетом

Изменения показателей артериальной жесткости и ЦАД у 36 больных АГ с предиабетом, достигших ЦУ АД на фоне приема периндоприла в сочетании с индапамидом и метформинном (группа 1), оценивались через 24 недели лечения.

На фоне проведенной терапии наблюдалось улучшение показателей, характеризующих ригидность артериальной стенки – снижение PWV_{ao} и $PWV_{aoпр}$ на 1,8% и 2,1%, и AIx и $AIxпр$ на 11,3% и 23,5% соответственно ($p < 0,05$) (таблица 4.6.). Важно отметить, что СРПВ, превышавшая пороговые значения [168], регистрировалась до лечения у 94,4%, а через 24 недели терапии – у 72,2% больных.

Таблица 4.6.

Динамика показателей артериальной жесткости у пациентов группы 1

Показатель	Группа 1 (иАПФ + ТД + бигуанид) (n=36)		$\Delta\%$	p
	До лечения	Через 24 недели лечения		
PWV_{ao} , m/s	10,6 (10,2-11,1)	10,1 (9,6-11,0)	-1,8	0,01
AIx , %	-4,0 (-12,0-6,5)	-17,5 (-24,0-(-11,0))	-11,3	0,000002
RWTT, ms	125,0 (120,0-128,5)	129,5 (127,0-135,0)	4,9	0,0000001
ASI, mm Hg	182,5 (166,0-204,5)	159,0 (149,0-180,0)	-10,6	0,00003
dP/dt, mm Hg/s	601,5 (562,0-725,0)	599,5 (474,0-688,0)	-7,2	нд
$PWV_{aoпр}$, m/s	9,6 (9,3-10,1)	9,3 (8,9-10,0)	-2,1	0,0005
$AIxпр$, %	-6,0 (-14,5-4,0)	-20,0 (-27,0-(-13,0))	-23,5	0,000001
RWTTпр, ms	136,5(134,5-140,0)	139,5 (137,0-145,0)	2,9	0,00002
ASIпр, mm Hg	145,0 (130,0-162,5)	132,0 (119,5-146,0)	-11,8	0,000001

Кроме того, увеличивалось RWTT на 4,9% и RWTTпр на 2,9% (см. таблицу 4.6.), сопровождавшееся снижением САД_{ao24}, САД_{aoд} и САД_{aoн} в среднем соответственно на 11,2%, 8% и 12,7%, ПАД_{ao24}, ПАД_{aoд} и ПАД_{aoн} на 15%, 8,9% и 16,1%, что способствовало уменьшению нагрузки на ЛЖ ($p < 0,05$) (таблица 4.7.). Следует отметить, что число лиц с САД_{ao} превышающим референсные значения [168] составляло 88,9% до лечения и 19,4% после ($p < 0,05$). Между тем, отмечалось статистически значимое снижение AIx_{ao24} , $AIx_{ao24пр}$, $AIx_{aoд}$, $AIx_{aoдпр}$, $AIx_{aoн}$ и

AIx_{аон}пр на 22,4%, 29,4%, 16,7%, 23,5%, 20,5% и 29,9%, и увеличение PPA₂₄, PPA_д и PPA_н на 4,3%, 3,8% и 4,9% соответственно.

Таблица 4.7.

Динамика показателей ЦАД у пациентов группы 1

Показатель	Группа 1 (иАПФ + ТД + бигуанид) (n=36)		Δ%	p
	До лечения	Через 24 недели лечения		
САД _{ао24} , mmHg	130,0 (126,5-133,0)	115,0 (112,0-120,0)	-11,2	0,0000001
ДАД _{ао24} , mmHg	82,0 (74,0-86,5)	75,5 (71,0-81,0)	-6,8	0,00003
ПАД _{ао24} , mmHg	45,5 (40,0-50,0)	38,0 (33,0-42,5)	-15,0	0,00001
АД _{ао24} ср, mmHg	102,5 (95,5-108,0)	91,5 (88,5-96,5)	-8,2	0,0000001
AIx _{ао24} , %	33,0 (25,0-37,0)	24,5 (15,0-29,0)	-22,4	0,0003
PPA ₂₄ , %	127,0 (124,5-131,0)	134,0 (127,0-140,0)	4,3	0,0005
Ed ₂₄ , ms	351,0 (338,0-370,5)	334,0 (312,0-359,0)	-3,9	0,003
SEVR ₂₄ , %	129,5 (118,0-138,5)	130,5 (119,0-140,0)	3,7	нд
AIx _{ао24} пр, %	28,0 (21,0-34,0)	20,0 (9,0-24,0)	-29,4	0,00002
САД _{аод} , mmHg	132,0 (130,0-141,5)	122,5 (120,5-125,0)	-8,0	0,0000001
ДАД _{аод} , mmHg	84,0 (78,5-92,5)	82,0 (76,0-86,0)	-5,2	0,003
ПАД _{аод} , mmHg	45,5 (40,0-49,0)	40,5 (35,5-44,0)	-8,9	0,0006
АД _{аод} ср, mmHg	106,5 (100,0-110,0)	99,0 (94,0-101,5)	-7,0	0,0000001
AIx _{аод} , %	31,5 (25,5-36,0)	24,5 (15,0-30,0)	-16,7	0,000008
PPA _д , %	129,0 (125,0-133,0)	134,0 (128,0-139,0)	3,8	0,002
Ed _д , мс	338,5 (326,0-357,5)	332,0 (298,0-346,0)	-3,0	0,008
SEVR _д , %	132,5 (121,5-142,5)	137,5 (129,0-144,5)	3,7	0,02
AIx _{аод} пр, %	27,5 (21,5-31,5)	19,0 (9,0-26,5)	-23,5	0,000004
САД _{аон} , mmHg	127,0 (120,0-136,5)	111,0 (107,5-115,0)	-12,7	0,0000001
ДАД _{аон} , mmHg	79,5 (67,0-83,0)	72,0 (65,5-76,0)	-6,3	0,00001
ПАД _{аон} , mmHg	47,5 (43,0-53,5)	38,5 (34,0-45,0)	-16,1	0,000002
АД _{аон} ср, mmHg	100,0 (90,5-105,5)	88,0 (84,5-92,0)	-10,2	0,0000001
AIx _{аон} , %	38,0 (32,0-41,5)	26,5 (16,5-34,0)	-20,5	0,0009
PPA _н , %	120,0 (117,0-122,5)	128,5 (122,0-133,5)	4,9	0,0001
Ed _н , ms	400,0 (377,5-415,5)	369,5 (344,5-404,0)	-3,3	0,02
SEVR _н , %	120,0 (103,0-140,0)	129,5 (111,0-137,0)	3,2	нд
AIx _{аон} пр, %	34,0 (27,5-37,0)	21,5 (12,5-29,5)	-29,9	0,0003

Таким образом, у пациентов с АГ и предиабетом, на фоне применения иАПФ, ТД и бигуанида, отмечалось статистически значимое улучшение большинства параметров сосудистой жесткости и ЦАД, включая снижение СРПВ, AIx, AIx_{ао}, САД_{ао}, ПАД_{ао}, RWTT и PPA, что свидетельствовало об уменьшении уровня гемодинамической нагрузки на органы-мишени.

4.7. Динамика параметров артериальной жесткости и центрального аортального давления на фоне применения комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, диуретика и агониста имидазолиновых рецепторов у пациентов с артериальной гипертензией и предиабетом

Оценка жесткости сосудистой стенки и ЦАД проводилась у 37 пациентов с АГ и предиабетом, достигших ЦУ АД на фоне приема периндоприла, индапамида и моксонидина (группа 2).

Через 24 недели лечения у пациентов группы 2 регистрировалось улучшение основных параметров жесткости, проявлявшееся уменьшением PWV_{ao} и $PWV_{ao\text{пр}}$ на 1% и 2,2%, AIx и $AIx_{\text{пр}}$ на 12,5% и 28,6% и увеличением $RWTT$ и $RWTT_{\text{пр}}$ на 3,2% и 2,1% соответственно ($p < 0,05$) (таблица 4.8.). Более того, СРПВ превышавшая нормальные показатели [168], выявлялась у 83,8% больных до лечения и у 78,4% пациентов на фоне 6 месяцев терапии.

Таблица 4.8.

Динамика показателей артериальной жесткости у пациентов группы 2

Показатель	Группа 2 (иАПФ + ТД + АИР) (n=37)		$\Delta\%$	p
	До лечения	Через 24 недели лечения		
PWV_{ao} , m/s	10,5 (10,0-10,8)	10,0 (9,7-10,7)	-1,0	0,04
AIx , %	-3,0 (-8,0-8,0)	-16,0 (-25,0-1,0)	-12,5	0,0000001
$RWTT$, ms	127,0 (124,0-131,0)	134,0 (131,0-138,0)	3,2	0,0000001
ASI , mmHg	160,0 (141,0-196,0)	151,0 (141,0-158,0)	-6,6	0,0005
dP/dt , mmHg/s	531,0 (443,0-638,0)	478,0 (413,0-544,0)	-6,4	нд
$PWV_{ao\text{пр}}$, m/s	9,5 (9,0-10,0)	9,0 (8,7-9,6)	-2,2	0,004
$AIx_{\text{пр}}$, %	-5,0 (-10,0-6,0)	-17,0 (-25,0-(-6,0))	-28,6	0,0000001
$RWTT_{\text{пр}}$, ms	138,0(135,0-142,0)	142,0 (141,0-145,0)	2,1	0,0002
$ASI_{\text{пр}}$, mmHg	125,0 (115,0-160,0)	117,0 (102,0-133,0)	-7,9	0,0002

На фоне проведенной терапии отмечалась статистически значимая положительная динамика основных показателей ЦАД, проявлявшаяся в снижении $САД_{ao24}$, $САД_{aoд}$ и $САД_{aoн}$ в среднем на 13,7%, 8,5% и 11,2%, $ПАД_{ao24}$, $ПАД_{aoд}$ и $ПАД_{aoн}$ на 5,3%, 5,9% и 12,1%, AIx_{ao24} , $AIx_{ao24\text{пр}}$, $AIx_{aoд}$, $AIx_{aoд\text{пр}}$, $AIx_{aoн}$ и $AIx_{aoн\text{пр}}$ на 15,8%, 23,1%, 12,9%, 22,2%, 16,7% и 16,0%, и повышении PPA_{24} , $PPA_{д}$ и $PPA_{н}$

на 3,9%, 3,0% и 3,2%, что сопровождалось уменьшением повреждающего действия пульсовой волны на органы-мишени (таблица 4.9.). Кроме того, количество пациентов с САД_{ао} выше референсных значений [168] составило 94,6% до лечения, и 27% после проведенной терапии ($p < 0,05$).

Таблица 4.9.

Динамика показателей ЦАД у пациентов группы 2

Показатель	Группа 2 (иАПФ + ТД + АИР) (n=37)		Δ%	p
	До лечения	Через 24 недели лечения		
САД _{ао24} , mm Hg	129,0 (124,0-136,0)	112,0 (110,0-115,0)	-13,7	0,0000001
ДАД _{ао24} , mm Hg	84,0 (79,0-92,0)	79,0 (76,0-81,0)	-6,3	0,000006
ПАД _{ао24} , mm Hg	38,0 (33,0-46,0)	35,0 (32,0-39,0)	-5,3	0,006
АД _{ао24ср} , mm Hg	103,0 (100,0-109,0)	93,0 (91,0-95,0)	-10,2	0,0000001
АІХ _{ао24} , %	29,0 (24,0-34,0)	25,0 (20,0-32,0)	-15,8	0,007
РРА ₂₄ , %	127,0 (124,0-132,0)	132,0 (128,0-134,0)	3,2	0,000002
Ed ₂₄ , ms	348,0 (331,0-365,0)	345,0 (323,0-377,0)	-3,0	нд
SEVR ₂₄ , %	135,0 (124,0-140,0)	138,0 (134,0-143,0)	2,9	нд
АІХ _{ао24Пр} , %	24,0 (17,0-34,0)	22,0 (15,0-27,0)	-23,1	0,008
САД _{аод} , mm Hg	133,0 (130,0-143,0)	123,0 (121,0-126,0)	-8,5	0,0000001
ДАД _{аод} , mm Hg	88,0 (80,0-94,0)	82,0 (79,0-85,0)	-3,3	0,002
ПАД _{аод} , mm Hg	38,0 (32,0-48,0)	36,0 (32,0-40,0)	-5,9	0,03
АД _{аодср} , mm Hg	109,0 (101,0-113,0)	100,0 (97,0-101,0)	-7,2	0,0000001
АІХ _{аод} , %	29,0 (22,0-33,0)	25,0 (17,0-30,0)	-12,9	0,03
РРА _д , %	128,0 (126,0-134,0)	134,0 (131,0-136,0)	3,0	0,0000004
Ed _д , ms	338,0 (320,0-358,0)	328,0 (315,0-341,0)	-2,2	0,02
SEVR _д , %	137,0 (124,0-144,0)	138,0 (133,0-144,0)	2,1	нд
АІХ _{аодПр} , %	22,0 (18,0-30,0)	18,0 (11,0-24,0)	-22,2	0,001
САД _{аон} , mm Hg	123,0 (117,0-129,0)	107,0 (104,0-111,0)	-11,2	0,0000001
ДАД _{аон} , mm Hg	79,0 (75,0-85,0)	75,0 (73,0-79,0)	-4,1	0,0002
ПАД _{аон} , mm Hg	39,0 (33,0-48,0)	35,0 (28,0-40,0)	-12,1	0,002
АД _{аонср} , mm Hg	98,0 (93,0-102,0)	89,0 (86,0-91,0)	-9,3	0,0000001
АІХ _{аон} , %	33,0 (29,0-42,0)	26,0 (24,0-34,0)	-16,7	0,002
РРА _н , %	118,0 (115,0-123,0)	121,0 (116,0-128,0)	3,2	0,02
Ed _н , ms	389,0 (370,0-421,0)	378,0 (366,0-422,0)	-3,4	нд
SEVR _н , %	125,0 (115,0-143,0)	128,0 (121,0-137,0)	2,5	нд
АІХ _{аонПр} , %	29,0 (25,0-38,0)	23,0 (20,0-31,0)	-16,0	0,001

Таким образом, применение иАПФ, ТД и АИР приводило к достаточно выраженному уменьшению артериальной жесткости и ЦАД у лиц с АГ в сочетании с предиабетом, проявлявшееся в изменении таких показателей, как $PWV_{ао}$, АІХ,

RWTT, AIx_{ao} , $САД_{ao}$, $ПАД_{ao}$, PPA, что свидетельствовало об улучшении коронарного кровотока и замедлении ремоделирования стенок артерий.

4.8. Динамика параметров артериальной жесткости и центрального аортального давления на фоне применения комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, агониста имидазолиновых рецепторов и бигуанида у пациентов с артериальной гипертонией и предиабетом

Анализ показателей артериальной жесткости и ЦАД на фоне приема периндоприла, моксонидина и метформина (группа 3) проводился у 36 лиц с АГ и предиабетом, достигших ЦУ АД.

Как видно из таблицы 4.10., через 24 недели терапии у пациентов с АГ и предиабетом, отмечалось статистически значимое снижение PWV_{ao} и PWV_{ao} пр соответственно на 6% и 6,1%, AIx и $AIx_{пр}$ на 32,5% и 45,2%, являющихся интегральными показателями риска сердечно-сосудистых событий. Кроме того, отмечалось повышение RWTT на 7% и RWTTпр на 4,7% соответственно ($p < 0,05$). Важно, что СРПВ, превышавшая референсные значения [168] регистрировалась до лечения у 94,4%, а через 24 недели терапии – у 72,2% больных.

Таблица 4.10.

Динамика показателей артериальной жесткости у пациентов группы 3

Показатель	Группа 3 (иАПФ + АИР + бигуанид) (n=36)		$\Delta\%$	p
	До лечения	Через 24 недели лечения		
PWV_{ao} , m/s	10,8 (10,3-11,2)	10,0 (9,7-10,6)	-6,0	0,00002
AIx , %	-3,5 (-15,0-7,0)	-24,5 (-30,5-(-6,0))	-32,5	0,0000001
RWTT, ms	125,5 (119,0-129,0)	135,0 (130,5-142,0)	7,0	0,0000001
ASI, mmHg	175,0 (161,0-204,5)	139,0 (133,0-155,5)	-17,7	0,0000001
dP/dt, mmHg/s	641,0 (499,0-794,0)	524,0 (439,5-662,5)	-11,8	0,006
PWV_{ao} пр, m/s	10,0 (9,7-10,3)	9,1 (9,0-9,6)	-6,1	0,00002
$AIx_{пр}$, %	-6,0 (-17,5-5,5)	-24,5 (-32,0-(-15,0))	-45,2	0,0000001
RWTTпр, ms	137,5 (130,0-141,5)	143,0 (140,0-150,5)	4,7	0,0000001
ASIпр, mmHg	138,0 (125,0-166,5)	107,0 (98,0-123,0)	-18,7	0,0000001

Анализ динамики показателей ЦАД показал их улучшение, которое проявлялось не только в статистически значимом уменьшении среднесуточных, но и дневных и ночных значений САД_{ао} на 17,9%, 11,9% и 16,2%, ПАД_{ао} на 11,7%, 17,1% и 24,6%, АІХ_{ао} на 41,1%, 50,7% и 43,0% соответственно, что сопровождалось снижением субэндокардиальной ишемии (таблица 4.11.). Важно было и то, что на фоне лечения происходило увеличение РРА₂₄ на 3,2%, РРА_д на 2,4% и РРА_н, на 4,4%, свидетельствующего об улучшении капиллярного кровотока. Кроме того, число лиц с САД_{ао} превышавшим пороговые значения [168] уменьшилось с 86,1% до 16,7% больных через 24 недели терапии ($p < 0,05$).

Таблица 4.11.

Динамика показателей ЦАД у пациентов группы 3

Показатель	Группа 3 (иАПФ + АИР + бигуанид) (n=36)		Δ%	p
	До лечения	Через 24 недели лечения		
САД _{ао24} , mmHg	133,5 (128,5-137,5)	112,0 (107,5-114,0)	-17,9	0,0000001
ДАД _{ао24} , mmHg	85,0 (78,0-91,0)	75,5 (72,0-78,0)	-10,6	0,0000001
ПАД _{ао24} , mmHg	41,0 (37,0-44,5)	34,5 (33,0-43,0)	-16,5	0,009
АД _{ао24ср} , mmHg	105,0 (101,0-110,0)	92,0 (89,5-94,0)	-14,0	0,0000001
АІХ _{ао24} , %	30,0 (20,5-36,0)	13,5 (6,5-21,0)	-41,1	0,0000001
РРА ₂₄ , %	129,0 (125,0-134,5)	135,5 (131,5-138,5)	3,2	0,0000006
Ed ₂₄ , ms	330,0 (312,0-368,0)	331,0 (308,0-348,5)	-4,2	нд
SEVR ₂₄ , %	128,5 (116,5-141,5)	134,5 (124,0-138,0)	3,9	нд
АІХ _{ао24Пр} , %	26,0 (16,5-31,0)	10,5 (2,5-17,0)	-50,7	0,0000001
САД _{аод} , mmHg	133,5 (130,0-140,0)	120,0 (116,5-121,5)	-11,9	0,0000001
ДАД _{аод} , mmHg	90,0 (83,0-93,0)	80,5 (76,0-84,0)	-10,6	0,0000003
ПАД _{аод} , mmHg	41,0 (40,0-46,0)	34,0 (32,0-38,0)	-17,1	0,0000002
АД _{аодср} , mmHg	108,0 (104,0-112,0)	97,0 (95,0-98,5)	-9,9	0,0000001
АІХ _{аод} , %	28,5 (18,0-34,0)	11,5 (6,0-23,0)	-43,0	0,0000004
РРА _д , %	130,5 (126,5-138,5)	135,0 (132,0-138,5)	2,4	0,02
Ed _д , ms	317,5 (300,5-353,0)	324,5 (306,0-340,5)	-3,7	нд
SEVR _д , %	133,5 (116,0-147,5)	136,0 (123,5-145,0)	2,3	нд
АІХ _{аодПр} , %	23,0 (14,0-29,5)	10,0 (3,0-17,5)	-48,9	0,0000002
САД _{аон} , mmHg	127,0 (124,0-131,5)	106,5 (105,0-111,0)	-16,2	0,0000001
ДАД _{аон} , mmHg	79,5 (73,0-85,5)	71,0 (68,5-75,5)	-11,3	0,0000002
ПАД _{аон} , mmHg	43,5 (39,0-49,0)	33,0 (29,5-36,5)	-24,6	0,0000001
АД _{аонср} , mmHg	100,0 (94,0-106,0)	86,5 (83,5-89,0)	-13,4	0,0000001
АІХ _{аон} , %	31,5 (27,5-41,0)	16,5 (11,0-26,0)	-44,9	0,0000001
РРА _н , %	123,0 (117,0-127,0)	129,0 (124,5-134,5)	4,4	0,001
Ed _н , ms	375,5 (348,0-413,0)	366,0 (340,5-396,0)	-4,2	нд
SEVR _н , %	121,5 (110,5-135,5)	125,0 (114,5-133,5)	4,4	нд
АІХ _{аонПр} , %	27,5 (23,0-36,5)	11,5 (5,5-19,0)	-56,9	0,0000001

Таким образом, результатом применения иАПФ, АИР и бигуанида у пациентов с АГ и предиабетом стало достаточно выраженное уменьшение жесткости артериальной стенки и ЦАД, свидетельствующая об улучшении демпфирующей функции магистральных артерий.

4.9. Динамика параметров артериальной жесткости и центрального аортального давления на фоне применения комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, диуретика и антагониста кальция у пациентов с артериальной гипертонией и предиабетом

Изменения значений ригидности артериальной стенки и ЦАД при использовании комбинации периндоприла, индапамида и амлодипина (группа 4), оценивались у 37 человек, достигших целевые значения АД.

Через 24 недели регистрировалось отчетливое снижение PWV_{ao} и $PWV_{ao\text{пр}}$ соответственно на 6,8% и 6%, AI_x и $AI_{x\text{пр}}$ на 33,3% и 46,9% ($p < 0,05$) (таблица 4.12.). Важно отметить, что СРПВ выше референсных показателей [166] до лечения выявлялась у 97,3% больных, а через 24 недели терапии – у 67,6%.

Таблица 4.12.

Динамика показателей артериальной жесткости у пациентов группы 4

Показатель	Группа 4 (иАПФ + ТД + АК) (n=37)		Δ%	p
	До лечения	Через 24 недели лечения		
PWV_{ao} , m/s	10,9 (10,6-11,4)	10,1 (9,4-10,7)	-6,8	0,000002
AI_x , %	-5,0 (-22,0-6,0)	-37,0 (-51,0-(-23,0))	-33,3	0,000001
RWTT, ms	123,0 (120,0-128,0)	134,0 (129,0-141,0)	7,6	0,0000001
ASI, mmHg	189,0 (166,0-215,0)	148,0 (131,0-168,0)	-21,7	0,000001
dP/dt, mmHg/s	656,0 (541,0-737,0)	588,0 (486,0-700,0)	-13,9	0,004
$PWV_{ao\text{пр}}$, m/s	10,0 (9,8-10,3)	9,3 (8,8-9,3)	-6,0	0,000001
$AI_{x\text{пр}}$, %	-9,0 (-25,0-3,0)	-39,0 (-51,0-(-23,0))	-46,9	0,0000001
RWTT пр, ms	134,0 (132,0-140,0)	145,0 (141,0-151,0)	4,7	0,0000001
ASI пр, mmHg	148,0 (131,0-174,0)	115,0 (101,0-127,0)	-21,5	0,000001

Вместе с тем отмечалось статистически значимое повышение RWTT (см. таблицу 4.12.), что закономерно приводило к снижению среднесуточных, дневных

и ночных показателей САД_{ао}, ПАД_{ао} и АІХ_{ао}, являющихся важными прогностическими маркерами (таблица 4.13.). Кроме того, регистрировалось увеличение РРА, указывающее об улучшении перфузии органов и тканей. Следует отметить, что САД_{ао} превышавшее нормальные значения [168] до лечения регистрировалась у 83,8% больных, однако через 6 месяцев терапии – у 10,8% (p<0,05).

Таблица 4.13.

Динамика показателей ЦАД у пациентов группы 4

Показатель	Группа 4 (иАПФ + ТД + АК) (n=37)		Δ%	p
	До лечения	Через 24 недели лечения		
САД _{ао24} , mm Hg	134,0 (126,0-141,0)	111,0 (108,0-114,0)	-18,2	0,0000001
ДАД _{ао24} , mm Hg	83,0 (79,0-89,0)	73,0 (69,0-78,0)	-12,7	0,0000001
ПАД _{ао24} , mm Hg	46,0 (40,0-55,0)	37,0 (32,0-44,0)	-20,0	0,000007
АД _{ао24} ср, mm Hg	103,0 (101,0-109,0)	89,0 (87,0-92,0)	-14,7	0,0000001
АІХ _{ао24} , %	30,0 (19,0-37,0)	15,0 (4,0-22,0)	-54,9	0,000002
РРА ₂₄ , %	128,0 (125,0-131,0)	132,0 (127,0-137,0)	4,6	0,009
Ed ₂₄ , ms	348,0 (325,0-369,0)	336,0 (319,0-355,0)	-4,8	0,04
SEVR ₂₄ , %	124,0 (116,0-136,0)	133,0 (124,0-140,0)	3,5	нд
АІХ _{ао24} пр, %	27,0 (15,0-33,0)	12,0 (3,0-18,0)	-56,1	0,000007
САД _{аод} , mm Hg	138,0 (131,0-144,0)	119,0 (118,0-122,0)	-12,5	0,0000001
ДАД _{аод} , mm Hg	87,0 (81,0-97,0)	79,0 (71,0-83,0)	-13,0	0,000007
ПАД _{аод} , mm Hg	44,0 (40,0-54,0)	36,0 (32,0-45,0)	-20,5	0,000005
АД _{аод} ср, mm Hg	108,0 (102,0-114,0)	95,0 (93,0-99,0)	-10,6	0,0000001
АІХ _{аод} , %	27,0 (17,0-36,0)	10,0 (3,0-20,0)	-56,5	0,000007
РРА _д , %	131,0 (127,0-134,0)	135,0 (127,0-139,0)	3,8	0,02
Ed _д , ms	334,0 (308,0-356,0)	320,0 (300,0-336,0)	-4,3	0,004
SEVR _д , %	126,0 (122,0-138,0)	132,0 (122,0-136,0)	2,4	нд
АІХ _{аод} пр, %	23,0 (13,0-32,0)	8,0 (1,0-18,0)	-55,6	0,000002
САД _{аон} , mm Hg	125,0 (121,0-135,0)	103,0 (100,0-108,0)	-17,4	0,0000001
ДАД _{аон} , mm Hg	81,0 (75,0-85,0)	70,0 (64,0-74,0)	-14,5	0,0000001
ПАД _{аон} , mm Hg	48,0 (41,0-60,0)	38,0 (32,0-41,0)	-26,7	0,000002
АД _{аон} ср, mm Hg	99,0 (94,0-106,0)	84,0 (83,5-89,0)	-15,6	0,0000001
АІХ _{аон} , %	38,0 (31,0-44,0)	21,0 (4,0-28,0)	-48,9	0,0000001
РРА _н , %	121,0 (116,0-123,0)	128,0 (120,0-134,0)	4,9	0,0002
Ed _н , ms	385,0 (370,0-405,0)	370,0 (341,0-393,0)	-4,9	0,0002
SEVR _н , %	116,0 (97,0-132,0)	125,0 (101,0-133,0)	3,8	нд
АІХ _{аон} пр, %	34,0 (28,0-40,0)	16,0 (-1,0-26,0)	-57,5	0,0000001

Таким образом, комбинированная терапия, включавшая иАПФ, ТД и АК, способствовала улучшению большинства показателей сосудистой жесткости и ЦАД у лиц с АГ и ранними НУО.

4.10. Сравнительная эффективность влияния различных вариантов комбинированной фармакотерапии на параметры артериальной жесткости и центрального аортального давления у пациентов с артериальной гипертонией и предиабетом

При оценке степени изменения основных показателей артериальной жесткости через 24 недели применения различных вариантов фармакотерапии у пациентов с АГ и ранними НУО было установлено, что большинство параметров имели статистически значимую положительную динамику. 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 4.14.) [59].

Вместе с тем обе комбинации, включавшие периндоприл, индапамид и метформин или моксонидин оказывали сопоставимый положительный эффект на показатели жесткости сосудистой стенки у больных АГ в сочетании с предиабетом.

Анализ степени изменения основных параметров ЦАД у пациентов с АГ и предиабетом через 6 месяцев лечения на фоне различных комбинаций препаратов представлен в таблице 4.15.

На фоне 24 недель терапии во всех сравниваемых группах отмечалось уменьшение числа лиц как с СРПВ, так и с САД_{ао24} ($p < 0,05$), исходно превышавших пороговые значения. При сравнении результатов лечения в четырех группах оказалось, что комбинированная терапия, включавшая иАПФ, АИР и бигуанид, способствовала статистически более значимым положительным изменениям основных показателей ЦАД, чем применение иАПФ с ТД и АИР/бигуанидом.

Кроме того, степень влияния на параметры ЦАД у больных, принимавших трехкомпонентную терапию, состоящую из иАПФ, АИР и бигуанида, была сопоставима с таковой у пациентов, получавших иАПФ, ТД и АК.

Таблица 4.14.

Степень изменения параметров артериальной жесткости ($\Delta\%$ от исходных значений, принятых за 100%) у пациентов с АГ и предиабетом через 24 недели применения различных вариантов комбинированной фармакотерапии

Показатель	Процент изменения показателей по сравнению с исходными значениями ($\Delta\%$)			
	группа 1 (иАПФ + ТД + бигуанид) (n=36)	группа 2 (иАПФ + ТД + АИР) (n=37)	группа 3 (иАПФ + АИР + бигуанид) (n=36)	группа 4 (иАПФ + ТД + АК) (n=37)
PWV _{ao} , m/s	-1,8 ^{#&}	-1,0 ^{δγ}	-6,0 ^{#δ}	-6,8 ^{&γ}
AI _x , %	-11,3 ^{#&}	-12,5 ^{δγ}	-32,5 ^{#δ}	-33,3 ^{&γ}
RWTТ, ms	4,9 ^{#&}	3,2 ^{δγ}	7,0 ^{#δ}	7,6 ^{&γ}
ASI, mmHg	-10,6 ^{#&}	-6,6 ^{δγ}	-17,7 ^{#δ}	-21,7 ^{&γ}
dP/dt, mmHg/s	-7,2	-6,4	-11,8	-13,9
PWV _{aoпр} , m/s	-2,1 ^{#&}	-2,2 ^{δγ}	-6,1 ^{#δ}	-6,0 ^{&γ}
AI _{xпр} , %	-23,5 ^{#&}	-28,6 ^{δγ}	-45,2 ^{#δ}	-46,9 ^{&γ}
RWTТпр, ms	2,9 ^{#&}	2,1 ^{δγ}	4,7 ^{#δ}	4,7 ^{&γ}
ASIпр, mmHg	-11,8 ^{#&}	-7,9 ^{δγ}	-18,7 ^{#δ}	-21,5 ^{&γ}

У больных АГ и предиабетом в группах 1 и 2 отмечалась сопоставимая положительная динамика основных показателей ЦАД через 6 месяцев терапии.

Таким образом, применение у пациентов с АГ и ранними НУО различных вариантов комбинированной фармакотерапии, включавших периндоприл, индапамид с метформином/моксонидином/амлодипином и периндоприл с моксонидином и метформином, обеспечивало позитивные изменения большинства показателей артериальной ригидности и ЦАД. Однако комбинированная терапия периндоприлом, моксонидином и метформином, способствовала статистически более значимому улучшению основных параметров жесткости сосудистой стенки и ЦАД по сравнению с комбинацией периндоприла, индапамида и метформина/моксонидина, и обеспечивала сопоставимый вазопротективный

эффекты в сравнении с трехкомпонентной терапией, включавшей периндоприл, индапамид и амлодипин.

Таблица 4.15.

Степень изменения параметров ЦАД ($\Delta\%$ от исходных значений, принятых за 100%) у пациентов с АГ и предиабетом через 24 недели применения различных вариантов комбинированной фармакотерапии

Показатель	Процент изменения показателей по сравнению с исходными значениями ($\Delta\%$)			
	группа 1 (иАПФ + ТД + бигуанид) (n=36)	группа 2 (иАПФ + ТД + АИР) (n=37)	группа 3 (иАПФ + АИР + бигуанид) (n=36)	группа 4 (иАПФ + ТД + АК) (n=37)
САД _{ао24} , mm Hg	-11,2 ^{#&}	-13,7 ^{δγ}	-17,9 ^δ	-18,2 ^{&γ}
ДАД _{ао24} , mm Hg	-6,8 ^{#&}	-6,3 ^{δγ}	-10,6 ^δ	-12,7 ^{&γ}
ПАД _{ао24} , mm Hg	-15,0	-5,3 ^{δγ}	-16,5 ^δ	-20 ^γ
АД _{ао24} ср, mm Hg	-8,2 ^{#&}	-10,2 ^{δγ}	-14 ^{#δ}	-14,7 ^{&γ}
АГХ _{ао24} , %	-22,4 ^{#&}	-15,8 ^{δγ}	-41,1 ^{#δ}	-54,9 ^{&γ}
РРА ₂₄ , %	4,3	3,2	3,2	4,6
Ed ₂₄ , ms	-3,9	-3,0	-4,2	-4,8
SEVR ₂₄ , %	3,7	2,9	3,9	3,5
АГХ _{ао24} Пр, %	-29,4 ^{#&}	-23,1 ^{δγ}	-50,7 ^{#δ}	-56,1 ^{&γ}
САД _{ао1б} , mm Hg	-8,0 ^{#&}	-8,5 ^{δγ}	-11,9 ^{#δ}	-12,5 ^{&γ}
ДАД _{ао1б} , mm Hg	-5,2 ^{#&}	-3,3 ^{δγ}	-10,6 ^{#δ}	-13,0 ^{&γ}
ПАД _{ао1б} , mm Hg	-8,9 ^{#&}	-5,9 ^{δγ}	-17,1 ^{#δ}	-20,5 ^{&γ}
АД _{ао1б} ср, mm Hg	-7,0 ^{#&}	-7,2 ^{δγ}	-9,9 ^{#δ}	-10,6 ^{&γ}
АГХ _{ао1б} , %	-16,7 ^{#&}	-12,9 ^{δγ}	-43 ^{#δ}	-56,5 ^{&γ}
РРА _{1б} , %	3,8	3,0	2,4	3,8
Ed _{1б} , ms	-3,0	-2,2	-3,7	-4,3
SEVR _{1б} , %	3,7	2,1	2,3	2,4
АГХ _{ао1б} Пр, %	-23,5 ^{#&}	-22,2 ^{δγ}	-48,9 ^{#δ}	-55,6 ^{&γ}
САД _{ао1в} , mm Hg	-12,7 ^{#&}	-11,2 ^{δγ}	-16,2 ^{#δ}	-17,4 ^{&γ}
ДАД _{ао1в} , mm Hg	-6,3 ^{#&}	-4,1 ^{δγ}	-11,3 ^{#δ}	-14,5 ^{&γ}
ПАД _{ао1в} , mm Hg	-16,1 ^{#&}	-12,1 ^{δγ}	-24,6 ^{#δ}	-26,7 ^{&γ}
АД _{ао1в} ср, mm Hg	-10,2 ^{#&}	-9,3 ^{δγ}	-13,4 ^{#δ}	-15,6 ^{&γ}
АГХ _{ао1в} , %	-20,5 ^{#&}	-16,7 ^{δγ}	-44,9 ^{#δ}	-48,9 ^{&γ}
РРА _{1в} , %	4,9	3,2	4,4	4,9
Ed _{1в} , ms	-3,3	-3,4	-4,2	-4,9
SEVR _{1в} , %	3,2	2,5	4,4	3,8
АГХ _{ао1в} Пр, %	-29,9 ^{#&}	-16 ^{δγ}	-56,9 ^{#δ}	-57,5 ^{&γ}

Таким образом, анализ антигипертензивного и вазопротективного действия различных комбинаций препаратов у больных АГ и предиабетом

продемонстрировал их позитивные, но не равнозначные эффекты. Применение иАПФ в сочетании с АИР и бигуанидом через 24 недели лечения приводило к сопоставимым в сравнении со стандартной, рекомендованной у данной категории лиц трехкомпонентной терапии, включавшей иАПФ, ТД и АК, положительным результатам, и имела определенные преимущества перед комбинациями иАПФ+ТД+бигуанид/АИР.

ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ КОМБИНИРОВАННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА, ТОЛЩИНУ КОМПЛЕКСА ИНТИМА-МЕДИА ОБЩИХ СОННЫХ АРТЕРИЙ И ИНДЕКСЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ПОЧЕЧНЫХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ПРЕДИАБЕТОМ

Развитие ремоделирования сердца и сосудистой стенки в сочетании с поражением почек в значительной степени определяет прогноз у больных АГ, в том числе с СД 2 типа. Так, выявление ГЛЖ при эхокардиографическом исследовании сопровождается повышением частоты развития ишемической болезни сердца в 2 раза, инсульта в 3 раза и сердечной недостаточности в 8 раз [252]. У пациентов с АГ и СД 2 типа чаще выявляется КГЛЖ, сопровождающаяся наиболее высоким риском развития кардио-васкулярных осложнений [209,227]. Кроме того, в Фремингемском исследовании (Framingham Heart Study) была показана прямая связь между толщиной стенки ЛЖ и степенью НУО, включая предиабет [227].

Доказано также, что увеличение ТКИМ ОСА ассоциируется с высоким риском развития как инсульта, так и инфаркта миокарда [195]. Развитие нефропатии при АГ и особенно в случаях ее сочетания с СД 2 типа, существенно увеличивает риск летального исхода. Основным интегральным показателем почечной перфузии является IR, повышение которого при АГ сопряжено с гипертрофическим ремоделированием ПА, что также может являться предиктором неблагоприятного прогноза [40].

Однако малоизученным остается характер ремоделирования миокарда ЛЖ, сосудистой стенки сонных и почечных артерий у пациентов с АГ и ранними НУО. Более того, практически не изучено влияние комбинированной антигипертензивной терапии и бигуанидов на СФСМЛЖ, ТКИМ ОСА и IR ПА.

В связи с этим нами был проведен анализ влияния различных вариантов комбинированной терапии, включавшей иАПФ, ТД в сочетании с

бигуанидом/АИР/АК и иАПФ с АИР и бигуанидом на показатели ремоделирования миокарда ЛЖ, ТКИМ ОСА и IR ПА.

5.1. Динамика параметров структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка, толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий и индексов резистентности почечных артерий на фоне применения комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, диуретика и бигуанида у пациентов с артериальной гипертонией и предиабетом

Воздействие сочетания периндоприла, индапамида и метформина на СФСМЛЖ, ТКИМ ОСА и IR ПА изучено у 36 лиц с АГ и предиабетом, достигших ЦУ АД.

На фоне 24 недель терапии у пациентов группы 1 регистрировалось уменьшение значений КДР, КСР, ТЗС ЛЖ, ТМЖП, ММЛЖ, ИММЛЖ и повышение ФВ ($p < 0,05$) (таблица 5.1.). При этом отмечалось повышение $s'_{\text{МЖП}}$ и $s'_{\text{бок}}$ на 6,9% и 5,8% соответственно ($p < 0,05$), что свидетельствовало об улучшении регионарной систолической функции миокарда ЛЖ.

Кроме того, у больных АГ в сочетании с ранними НУО наблюдалось снижение показателей DT и IVRT в среднем на 9,3% и 7,5% соответственно, а также повышение соотношения E/A на 19,5% ($p < 0,05$), что сопровождалось уменьшением Tei-индекса на 12,3% ($p < 0,05$), характеризующего временные показатели трансмитрального кровотока (см. таблицу 5.1.). Наряду с этим статистически значимо снижался и Teim-индекс в области МЖП и боковой стенки на 14,1% и 12,4% соответственно, характеризующий временные показатели движения миокарда и отражающий систолическую и диастолическую функции ЛЖ.

Индекс E/e' в области МЖП и боковой стенки, который коррелирует с уровнем давления заклинивания ЛЖ и характеризует ДФ, на фоне терапии снижался на 4,7% и 3,5% соответственно ($p < 0,05$) (см. таблицу 5.1.). В то же время на фоне лечения у больных не регистрировался показатель $8 < E/e' < 15$,

указывающий на повышенную жесткость миокарда ЛЖ, который до начала исследования выявлялся у 4 из 36 пациентов группы 1.

Таблица 5.1.

Динамика показателей СФСМЛЖ у пациентов группы 1

Показатель	Группа 1 (иАПФ + ТД + бигуанид) (n=36)		
	До лечения	Через 24 недели лечения	$\Delta\%$
ФВ, %	61,25 (59,1-65,5)	63,25 (61,0-66,7)	1,8*
КДР, cm	5,12 (4,85-5,3)	4,99 (4,8-5,2)	-1,25*
ТМЖП, cm	1,2 (1,14-1,25)	1,16 (1,09-1,2)	-3,9*
ТЗСЛЖ, cm	1,13 (1,05-1,18)	1,08 (1,0-1,13)	-3,6*
ММЛЖ, g	273,9 (229,6-317,5)	252,8 (210,7-297,5)	-7,8*
ИММЛЖ, g/m ²	142,4 (130,2-152,0)	130,3 (116,5-142,4)	-6,6*
КСР, cm	3,8 (3,7-3,9)	3,76 (3,6-3,86)	-1,1*
s' _{МЖП} , cm/s	8,2 (7,65-9,05)	9,1 (8,5-9,8)	6,9*
s' _{бок} , cm/s	8,75 (7,75-9,7)	9,3 (8,7-10,0)	5,8*
DT, ms	173,0 (133,0-194,5)	149,5 (126,5-164,0)	-9,3*
IVRT, ms	111,0 (95,0-133,0)	96,0 (90,0-112,5)	-7,5*
E/A	0,76 (0,6-0,86)	0,9 (0,76-1,0)	19,5*
E/e' _{МЖП}	6,7 (6,1-7,8)	6,6 (5,8-7,3)	-4,7*
E/e' _{бок}	6,25 (5,6-7,2)	5,95 (5,3-6,7)	-3,5*
Tei-индекс	0,65 (0,52-0,74)	0,54 (0,47-0,6)	-12,3*
Teim-индекс МЖП	0,75 (0,62-0,83)	0,65 (0,53-0,72)	-14,1*
Teim-индекс бок. стенки	0,72 (0,63-0,9)	0,62 (0,5-0,72)	-12,4*

Примечание: здесь и далее $\Delta\%$ - разница (в %) между показателями до и через 24 недели лечения; * - $p < 0,05$ при сравнении показателей до и через 24 недели лечения.

Терапия в группе 1 в течение 24 недель сопровождалась уменьшением количества больных с КГЛЖ и увеличением числа пациентов с нормальной структурой ЛЖ (рисунок 5.1.).

У всех обследуемых до начала терапии выявлялась ДДЛЖ с замедленным расслаблением. На фоне лечения в группе 1 у 44,4% больных регистрировалась нормализация ДФ ($p < 0,05$) (рисунок 5.2.).

Через 24 недели фармакотерапии наблюдалась тенденция к уменьшению ТКИМ ОСА. Вместе с тем число больных, имевших исходно $\text{ТКИМ} \geq 0,9$ мм уменьшилось на 19,5%.

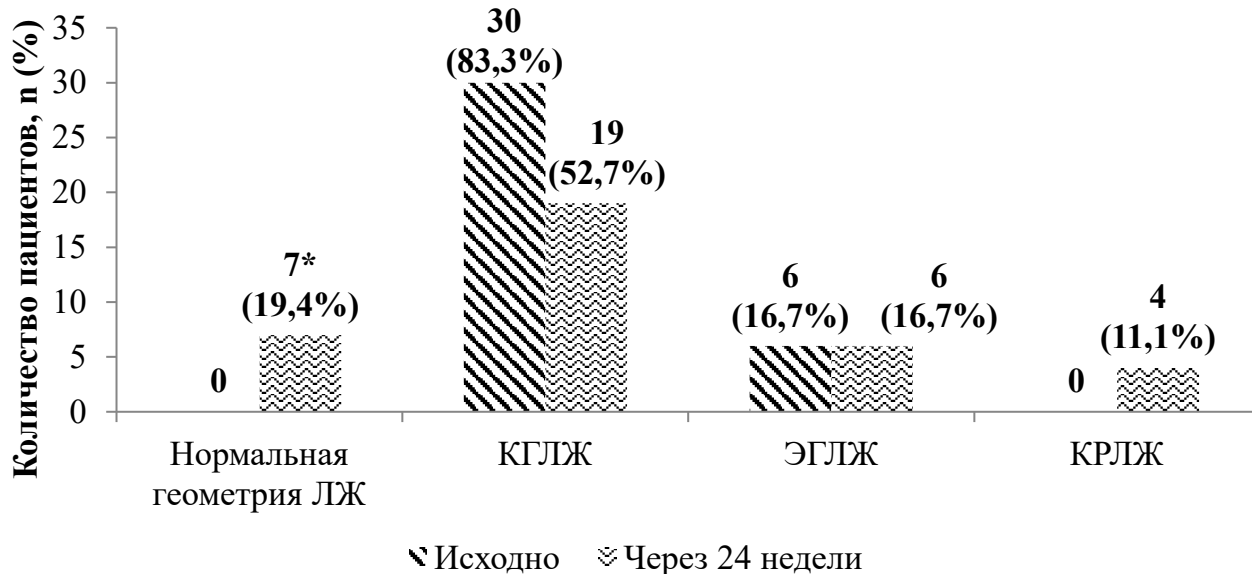


Рисунок 5.1. Варианты геометрии миокарда ЛЖ у пациентов группы 1 на фоне 24-х недель терапии.

Примечание: здесь и далее * - $p < 0,05$ при сравнении с исходными данными.

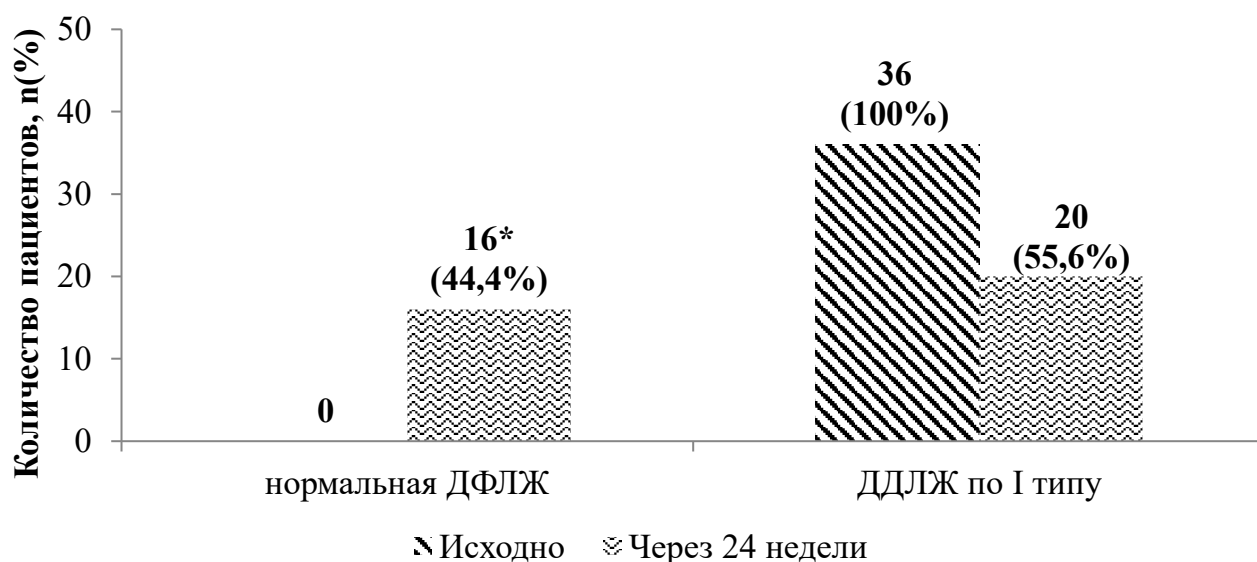


Рисунок 5.2. ДФЛЖ у пациентов группы 1 на фоне 24-х недель терапии.

При исследовании почечного сосудистого сопротивления наблюдалось уменьшение всех изучаемых показателей ($p < 0,05$) (таблица 5.2.).

Таким образом, выявленные изменения временных и скоростных параметров, отражающих систолическую и диастолическую функцию ЛЖ, а также уменьшение толщины стенок ЛЖ и ИР ПА свидетельствуют об улучшении СФСМЛЖ и почечной перфузии на фоне терапии, состоящей из иАПФ, ТД и бигуанида.

Динамика IR почечных артерий у пациентов группы 1

Показатель	Группа 1 (иАПФ + ТД + бигуанид) (n=36)					
	правая ПА			левая ПА		
	до лечения	через 24 недели	Δ%	до лечения	через 24 недели	Δ%
IR устья ПА	0,64 (0,61-0,65)	0,61 (0,57-0,63)	-4,9%*	0,65 (0,63-0,66)	0,62 (0,59-0,63)	-4,7%*
IR сегментарных ПА	0,64 (0,63-0,66)	0,61 (0,59-0,64)	-5,4%*	0,65 (0,62-0,65)	0,62 (0,59-0,63)	-4,6%*
IR междолевых ПА	0,64 (0,62-0,65)	0,61 (0,59-0,62)	-4,7%*	0,64 (0,62-0,65)	0,60 (0,59-0,62)	-4,8%*

Примечание: ПА- почечная артерия

5.2. Динамика параметров структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка, толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий и индексов резистентности почечных артерий на фоне применения комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, диуретика и агониста имидазолиновых рецепторов у пациентов с артериальной гипертонией и предиабетом

Влияние комбинации периндоприла, индапамида и моксонидина на СФСМЛЖ, ТКИМ ОСА и IR ПА изучено у 37 пациентов с АГ и предиабетом, достигших ЦУ АД.

Как видно из таблицы 5.3., на фоне 6 месяцев терапии у пациентов группы 2 наблюдалось уменьшение значений КДР, КСР, ТЗС ЛЖ, ТМЖП, ММЛЖ, ИММЛЖ и повышение ФВ ($p < 0,05$). Кроме того, отмечалось повышение $s'_{\text{МЖП}}$, $s'_{\text{бок}}$ на 6,8% и 7%, и снижение Teim-индекса в области МЖП и боковой стенки на 11,8% и 11,5% соответственно ($p < 0,05$).

Через 24 недели лечения у пациентов с АГ и предиабетом наблюдалось снижение DT на 9%, укорочение IVRT на 8,7% и повышение показателя E/A в среднем на 20%, что также сопровождалось уменьшением Tei-индекса на 9,5% ($p < 0,05$) (см. таблицу 5.3.).

Динамика показателей СФСМЛЖ у пациентов группы 2

Показатель	Группа 2 (иАПФ + ТД + АИР) (n=37)		
	До лечения	Через 24 недели лечения	$\Delta\%$
ФВ, %	61,4 (59,3-65,4)	62,5 (60,9-66,3)	1,99*
КДР, cm	5,1 (4,8-5,2)	5,06 (4,7-5,15)	-1,2*
ТЗСЛЖ, cm	1,1 (1,08-1,2)	1,08 (1,03-1,13)	-3,8*
ТМЖП, cm	1,16 (1,1-1,23)	1,12 (1,07-1,17)	-4,0*
ММЛЖ, g	258,3 (244,5-301,0)	240,9 (217,8-266,7)	-8,0*
ИММЛЖ, g/m ²	139,8 (125,4-160,7)	128,3 (113,4-146,9)	-6,8*
КСР, cm	3,8 (3,6-3,9)	3,76 (3,57-3,86)	-1,1*
s' _{МЖП} , cm/s	8,2 (7,7-9,0)	8,7 (8,3-9,5)	6,8*
s' _{бок} , cm/s	7,9 (7,6-9,0)	8,4 (8,2-9,2)	7,0*
DT, ms	172,0 (156,0-193,0)	161,0 (150,0-178,0)	-9,0*
IVRT, ms	115,0 (100,0-128,0)	100,0 (87,0-109,0)	-8,7*
E/A	0,75 (0,69-0,79)	0,86 (0,78-1,0)	20,0*
E/e' _{МЖП}	6,9 (6,0-7,6)	6,1 (5,6-7,1)	-4,8*
E/e' _{бок}	5,9 (5,0-6,9)	5,6 (5,0-6,5)	-3,4*
Tei-индекс	0,58 (0,53-0,7)	0,49 (0,47-0,59)	-9,5*
Teim-индекс МЖП	0,63 (0,54-0,78)	0,55 (0,46-0,62)	-11,8*
Teim-индекс бок. стенки	0,72 (0,56-0,9)	0,57 (0,5-0,77)	-11,5*

Индекс E/e' в области МЖП и боковой стенки на фоне терапии снижался на 4,8% и 3,4% соответственно (p<0,05) (см. таблицу 5.3.). Кроме того, до начала исследования у 8 из 37 пациентов регистрировался показатель $8 < E/e' < 15$, указывающий на повышение жесткости миокарда ЛЖ, и который не выявлялся после лечения.

Совместное применение периндоприла с индапамидом и моксонидином привело к уменьшению количества больных с КГЛЖ в 2 раза и сопровождалось статистически значимым увеличением числа лиц с нормальной геометрией ЛЖ (рисунок 5.3.).

У всех пациентов до начала терапии регистрировалась ДДЛЖ по I типу. Однако на фоне лечения у 32,4% пациентов наблюдалось восстановление фазы расслабления ЛЖ (p<0,05) (рисунок 5.4.).

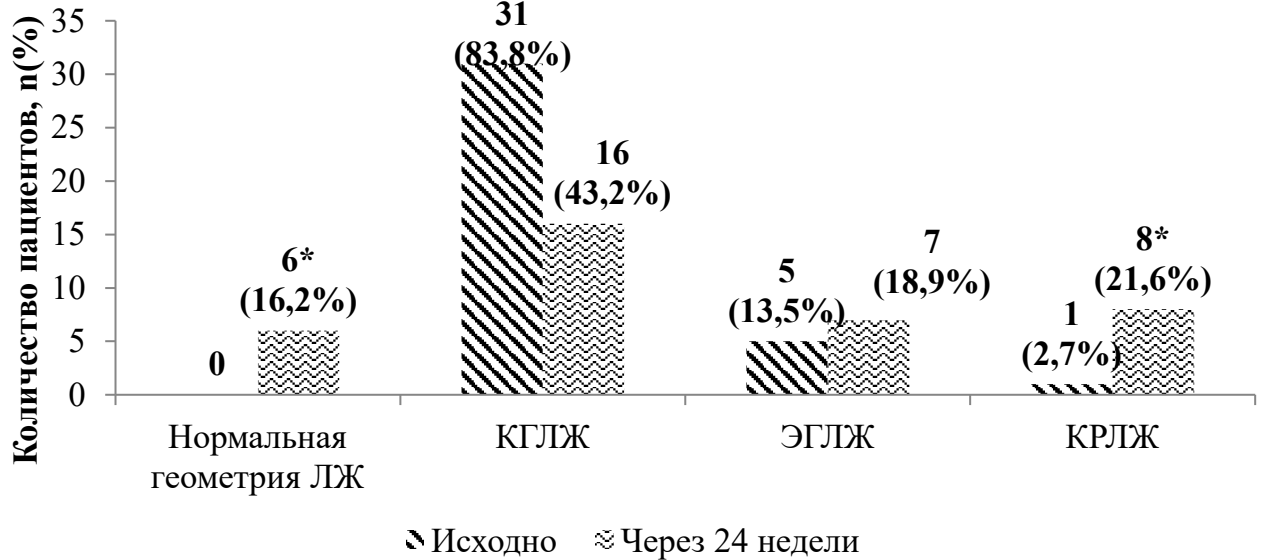


Рисунок 5.3. Варианты геометрии миокарда ЛЖ у пациентов группы 2 на фоне 24-х недель терапии.

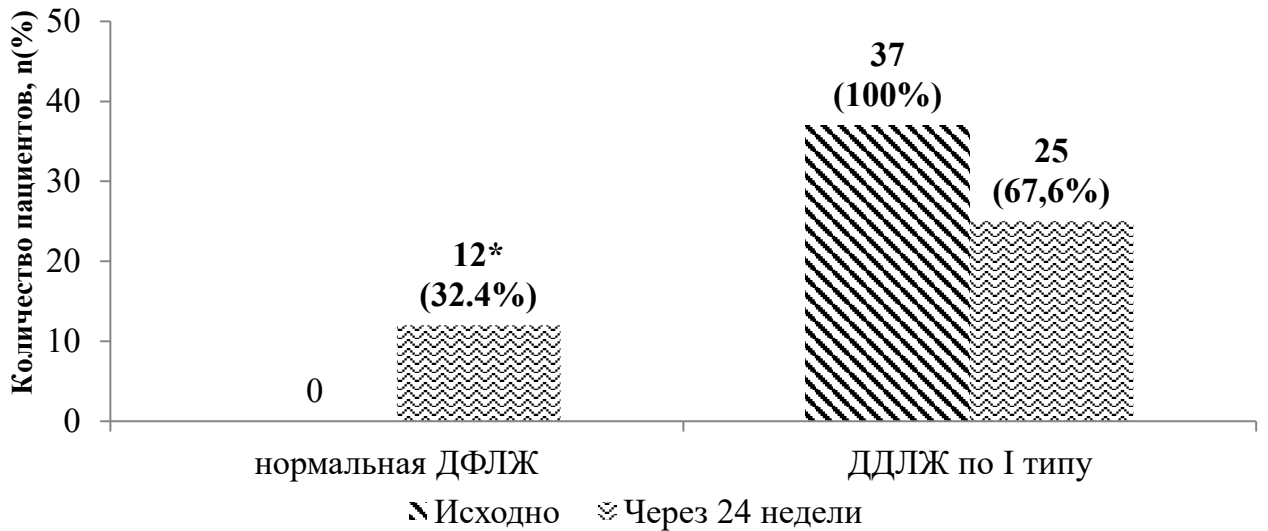


Рисунок 5.4. ДФЛЖ у пациентов группы 2 на фоне 24-х недель терапии.

Через 24 недели терапии отмечалась тенденция к улучшению показателей ТКИМ ОСА, но изменения были статистически незначимыми. Вместе с тем количество больных, имевших исходно $\text{ТКИМ} \geq 0,9$ мм уменьшилось на 16,2%. Лечение сопровождалось также статистически значимым уменьшением значений ИР устья ПА, сегментарных и междолевых артерий обеих почек (таблица 5.4.).

Резюмируя вышеизложенное, отмечалась позитивная динамика показателей СФСМЛЖ и ИР ПА на фоне приема комбинации иАПФ, ТД и АИР.

Динамика IR ПА у пациентов группы 2

Показатель	Группа 2 (иАПФ + ТД + АИР) (n=37)					
	правая ПА			левая ПА		
	до лечения	через 24 недели	$\Delta\%$	до лечения	через 24 недели	$\Delta\%$
IR устья ПА	0,65 (0,62-0,66)	0,61 (0,58-0,63)	-6,2%*	0,65 (0,61-0,65)	0,62 (0,58-0,62)	-4,7%*
IR сегментарных ПА	0,64 (0,62-0,65)	0,60 (0,59-0,63)	-5,5%*	0,65 (0,63-0,65)	0,62 (0,59-0,63)	-5,3%*
IR междолевых ПА	0,65 (0,61-0,65)	0,62 (0,58-0,63)	-4,6%*	0,64 (0,61-0,65)	0,60 (0,58-0,63)	-5,5%*

5.3. Динамика параметров структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка, толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий и индексов резистентности почечных артерий на фоне применения комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, агониста имидазолиновых рецепторов и бигуанида у пациентов с артериальной гипертонией и предиабетом

СФСМЛЖ, ТКИМ ОСА и IR ПА на фоне лечения периндоприлом в сочетании с моксонидином и метформинном оценивалось у 36 пациентов с АГ и предиабетом, достигших ЦУ АД.

Через 6 месяцев терапии наблюдалось уменьшение значений КДР, КСР, ТЗС ЛЖ, ТМЖП, ММЛЖ, ИММЛЖ и повышение ФВ ($p < 0,05$) (таблица 5.5.). Отмечалось также повышение $s'_{\text{МЖП}}$ и $s'_{\text{бок}}$ на 6,96% и 6,5% соответственно, что может свидетельствовать об улучшении сокращения эндо- и эпикардальных слоев миокарда ($p < 0,05$).

Вместе с тем у пациентов с АГ и предиабетом регистрировалось статистически значимое уменьшение DT и IVRT в среднем на 11,4% и 9,8% соответственно, и повышение соотношения E/A на 16%, что также сопровождалось

уменьшением Tei-индекса на 12,8% ($p < 0,05$) (см. таблицу 5.5.). Выявлялось и снижение Teim-индекса в области МЖП и боковой стенки на 14,8% и 13,4% соответственно, отражающего временные значения движения миокарда и в определенной степени систолическую и диастолическую функции сердца.

Таблица 5.5.

Динамика показателей СФСМЛЖ у пациентов группы 3

Показатель	Группа 3 (иАПФ + АИР + бигуанид) (n=36)		
	До лечения	Через 24 недели	$\Delta\%$
ФВ, %	60,2 (59,1-61,9)	61,5 (60,0-63,1)	1,8*
КДР, cm	5,11 (4,9-5,33)	5,08 (4,86-5,25)	-1,1*
ТЗСЛЖ, cm	1,12 (1,08-1,18)	1,08 (1,05-1,14)	-3,4*
ТМЖП, cm	1,19 (1,13-1,26)	1,14 (1,08-1,2)	-3,6*
ММЛЖ, g	270,2 (244,3-314,4)	253,7 (223,8-291,6)	-6,9*
ИММЛЖ, g/m ²	136,3 (123,3-154,4)	129,4 (114,7-147,4)	-6,0*
КСР, cm	3,89 (3,74-3,94)	3,84 (3,7-3,87)	-1,04*
s'МЖП, cm/s	7,8 (7,0-8,7)	8,5 (8,0-8,9)	6,96*
s'бок, cm/s	8,25 (7,6-8,95)	8,85 (8,1-9,6)	6,5*
DT, ms	188,0 (163,0-203,0)	164,5 (141,5-175,0)	-11,4*
IVRT, ms	106,0 (98,5-113,5)	95,0 (88,0-100,0)	-9,8*
E/A	0,76 (0,69-0,84)	0,89 (0,85-1,0)	16,0*
E/e'МЖП	6,6 (5,6-7,8)	6,4 (5,5-7,3)	-5,3*
E/e'бок	6,6 (5,2-7,4)	5,8 (4,9-7,2)	-4,8*
Tei-индекс	0,54 (0,49-0,58)	0,46 (0,42-0,52)	-12,8*
Teim-индекс МЖП	0,7 (0,58-0,8)	0,57 (0,47-0,65)	-14,8*
Teim-индекс бок. стенки	0,63 (0,54-0,78)	0,58 (0,48-0,65)	-13,4*

На фоне терапии индекс E/e' в области МЖП и боковой стенки, характеризующий ДФ, снижался на 5,3% и 4,8% соответственно ($p < 0,05$) (см. таблицу 5.5.). Кроме того, до начала исследования у 10 из 36 пациентов регистрировался показатель $8 < E/e' < 15$, который после проведенного лечения не имел значений в этом диапазоне.

Через 24 недели терапии наблюдалось уменьшение количества больных с КГЛЖ и увеличение числа пациентов с нормальной структурой ЛЖ (рисунок 5.5.).

У всех пациентов до начала терапии регистрировалась ДДЛЖ с замедленным расслаблением. На фоне лечения нормализация ДФ произошла у 27,8% лиц ($p < 0,05$) (рисунок 5.6.).

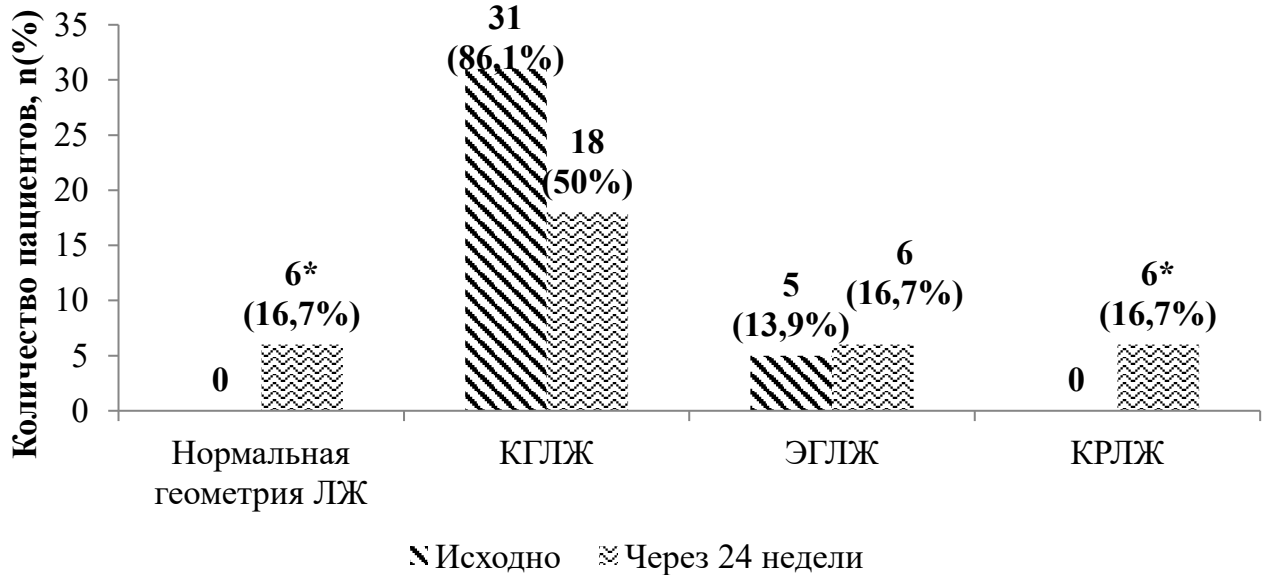


Рисунок 5.5. Варианты геометрии миокарда ЛЖ у пациентов группы 3 на фоне 24-х недель терапии.

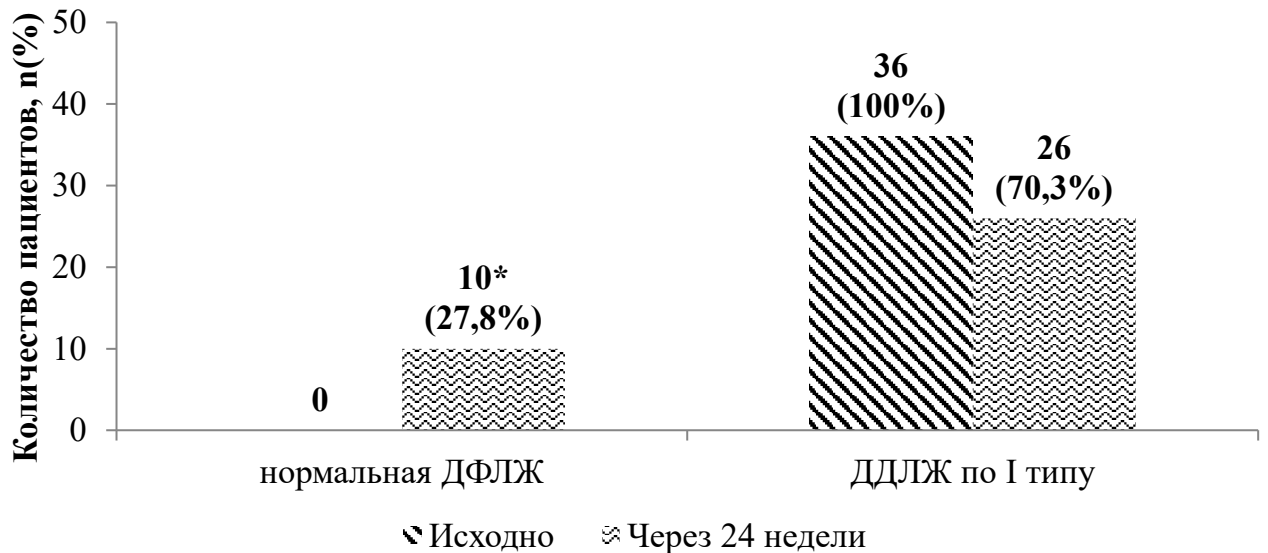


Рисунок 5.6. ДФЛЖ у пациентов группы 3 на фоне 24-х недель терапии.

Кроме того, у пациентов группы 3 наблюдалась тенденция к уменьшению ТКИМ ОСА на фоне лечения, но статистической разницы выявлено не было. Однако количество больных, имевших исходно $\text{ТКИМ} \geq 0,9$ мм уменьшилось на 13,5% через 6 месяцев терапии.

Таким образом, использование комбинации иАПФ, АИР и бигуанида у пациентов с АГ и предиабетом приводило к статистически значимому улучшению основных эхокардиографических показателей, свидетельствующих об уменьшении

ремоделирования ЛЖ, и положительным изменениям значений IR ПА, отражающих позитивную динамику показателей почечной перфузии.

У лиц с АГ и предиабетом наблюдалось статистически значимое уменьшение показателей IR ПА на фоне приема моксонидина и метформина в сочетании с периндоприлом (таблица 5.6.).

Таблица 5.6.

Динамика IR ПА у пациентов группы 3

Показатель	Группа 3 (иАПФ + АИР + бигуанид) (n=36)					
	правая ПА			левая ПА		
	до лечения	через 24 недели	Δ%	до лечения	через 24 недели	Δ%
IR устья ПА	0,64 (0,61-0,65)	0,60 (0,57-0,62)	-6,1%*	0,65 (0,64-0,66)	0,62 (0,60-0,63)	-4,6%*
IR сегментарных артерий	0,65 (0,63-0,65)	0,61 (0,59-0,62)	-4,9%*	0,65 (0,63-0,66)	0,61 (0,58-0,62)	-5,5%*
IR междолевых артерий	0,65 (0,63-0,65)	0,62 (0,60-0,63)	-3,2%*	0,63 (0,62-0,64)	0,60 (0,58-0,61)	-4,7%*

5.4. Динамика параметров структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка, толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий и индексов резистентности почечных артерий на фоне применения комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, диуретика и антагониста кальция у пациентов с артериальной гипертензией и предиабетом

У 37 больных АГ и предиабетом, достигших ЦУ АД, изучалось влияние комбинированной терапии периндоприлом, индапамидом и амлодипином на СФСМЛЖ, ТКИМ ОСА и IR ПА.

Установлено, что через 6 месяцев лечения у пациентов 4 группы наблюдалось уменьшение значений КДР, КСР, ТЗС ЛЖ, ТМЖП, ММЛЖ, ИММЛЖ и повышение ФВ соответственно ($p < 0,05$) (таблица 5.7.).

Динамика показателей СФСМЛЖ у пациентов группы 4

Показатель	Группа 4 (иАПФ + ТД + АК) (n=37)		
	До лечения	Через 24 недели	$\Delta\%$
ФВ, %	60,7 (58,5-63,7)	63,01 (60,01-65,3)	1,9*
КДР, cm	5,1 (4,79-5,3)	5,0 (4,7-5,18)	-1,9*
ТЗСЛЖ, cm	1,16 (1,1-1,23)	1,08 (0,99-1,16)	-6,2*
ТМЖП, cm	1,24 (1,17-1,32)	1,18 (1,1-1,27)	-5,7*
ММЛЖ, g	284,9 (234,1-327,1)	245,7 (214,5-295,0)	-10,6*
ИММЛЖ, g/m ²	144,1 (119,2-163,7)	126,7 (105,2-146,4)	-10,5*
КСР, cm	3,9 (3,8-4,0)	3,8 (3,71-3,91)	-2,3*
s' _{МЖП} , cm/s	8,3 (7,3-8,6)	8,9 (8,5-9,4)	10,0*
s' _{бок} , cm/s	8,2 (7,5-9,8)	9,2 (8,5-10,2)	9,8*
DT, ms	193,0 (167,0-210,0)	156,0 (148,0-175,0)	-13,9*
IVRT, ms	103,0 (93,0-122,0)	89,0 (83,0-99,0)	-13,6*
Е/А	0,75 (0,64-0,84)	0,96 (0,84-1,0)	24,7*
Е/е' _{МЖП}	7,5 (6,7-8,1)	6,9 (6,2-7,3)	-8,6*
Е/е' _{бок}	7,1 (5,7-7,8)	6,4 (5,6-7,2)	-8,1*
Теi-индекс	0,6 (0,51-0,67)	0,5 (0,47-0,52)	-16,3*
Теim-индекс МЖП	0,68 (0,6-0,87)	0,55 (0,49-0,68)	-18,3*
Теim-индекс бок. стенки	0,69 (0,59-0,76)	0,54 (0,48-0,61)	-15,8*

Наблюдалось также увеличение показателя Е/А на 24,7% и укорочение DT и IVRT в среднем на 13,9% и 13,6% соответственно, что сопровождалось уменьшением Теi-индекса на 16,3% ($p < 0,05$) (см. таблицу 5.7.). При этом отмечалось повышение s'_{МЖП} и s'_{бок} на 10% и 9,8%, и снижение Теim-индекса в области МЖП и боковой стенки на 18,3% и 15,8% соответственно ($p < 0,05$).

Величины Е/е'_{МЖП} и Е/е'_{бок} статистически значимо снижались на 8,6% и 8,1% соответственно (см. таблицу 5.7.). Вместе с тем до начала исследования у 14 из 37 пациентов регистрировался показатель $8 < E/e' < 15$, указывающий на повышение жесткости миокарда ЛЖ, однако на фоне лечения значения в этом диапазоне не выявлялись.

Комбинированная терапия, включавшая периндоприл, индапамид и амлодипин, приводила через 6 месяцев к двухкратному уменьшению количества больных с КГЛЖ (с исходных 34 (91,9%) до 17 (46%) после лечения) и нормализации геометрии ЛЖ у 9 (24,3%) пациентов ($p < 0,05$) (рисунок 5.7.).

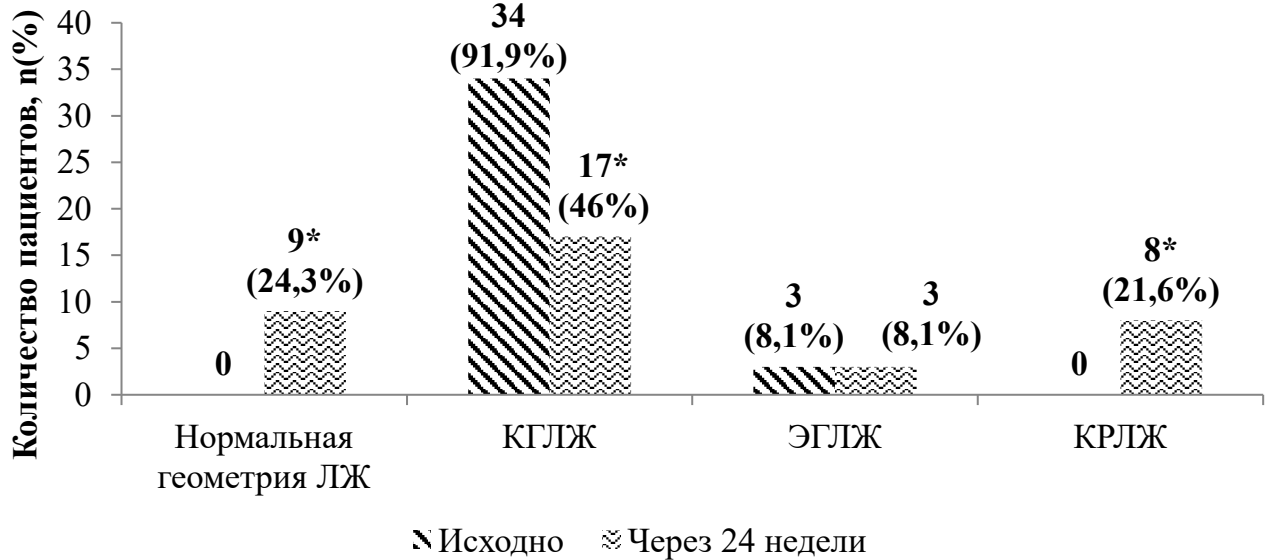


Рисунок 5.7. Варианты геометрии миокарда ЛЖ у пациентов группы 4 на фоне 24-х недель терапии.

Важно отметить, что у всех пациентов до начала терапии регистрировалась ДДЛЖ с замедленным расслаблением, которая на фоне лечения восстанавливалась у 43,2% больных ($p < 0,05$) (рисунок 5.8.).

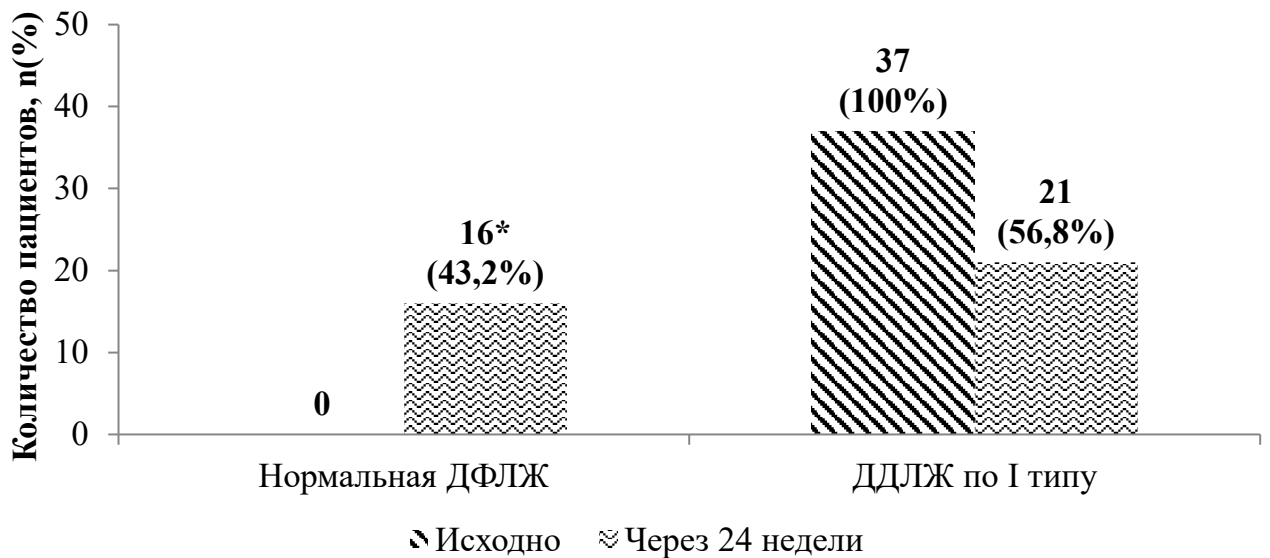


Рисунок 5.8. ДФЛЖ у пациентов группы 4 на фоне 24-х недель терапии.

Кроме того, наблюдалась тенденция к уменьшению ТКИМ ОСА, а количество больных, имевших исходно $\text{ТКИМ} \geq 0,9$ мм снизилось на 18,9%.

Как видно из таблицы 5.8., в группе 4 отмечалось статистически значимое уменьшение показателей IR устья ПА, сегментарных и междолевых артерий обеих почек через 24 недели.

Динамика IR ПА у пациентов группы 4

Показатель	Группа 4 (иАПФ + ТД + АК) (n=37)					
	правая ПА			левая ПА		
	до лечения	через 24 недели	$\Delta\%$	до лечения	через 24 недели	$\Delta\%$
IR устья ПА	0,65 (0,61-0,65)	0,62 (0,58-0,63)	-4,6%*	0,65 (0,59-0,65)	0,62 (0,56-0,62)	-4,8%*
IR сегментарных ПА	0,64 (0,61-0,65)	0,60 (0,57-0,62)	-6,1%*	0,63 (0,60-0,65)	0,60 (0,58-0,62)	-5,5%*
IR междолевых ПА	0,64 (0,61-0,65)	0,60 (0,58-0,62)	-6,1%*	0,64 (0,62-0,65)	0,61 (0,59-0,62)	-4,7%*

Таким образом, у больных АГ и предиабетом, принимавших иАПФ с ТД и АК, через 24 недели выявлялось статистически значимое улучшение основных параметров СФСМЛЖ и положительные изменения IR ПА.

5.5. Сравнительная эффективность влияния различных вариантов комбинированной фармакотерапии на показатели структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка, толщину комплекса интима-медиа общих сонных артерий и индексы резистентности почечных артерий у пациентов с артериальной гипертонией и предиабетом

Применение у пациентов с АГ и предиабетом изученных комбинаций препаратов, включавших иАПФ, ТД в сочетании с бигуанидом/АИР/АК и иАПФ с АИР и бигуанидом, приводило к статистически значимым положительным изменениям основных параметров СФСМЛЖ и IR ПА. Вместе с тем важным было изучить, какая из этих комбинаций обеспечивала наилучший кардиопротективный эффект?

Результаты сравнительной оценки динамики основных параметров СФСМЛЖ у пациентов с АГ и предиабетом на фоне применения четырех вариантов комбинированной терапии представлены в таблице 5.9. Анализ полученных данных показал, 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. Это касалось параметров ремоделирования и большинства показателей, характеризующих систолическую и диастолическую функции миокарда ЛЖ.

Таблица 5.9.

Степень изменения параметров СФСМЛЖ ($\Delta\%$ от исходных значений, принятых за 100%) у пациентов с АГ и предиабетом через 24 недели применения различных вариантов комбинированной фармакотерапии

Показатель	Процент изменения показателей по сравнению с исходными значениями ($\Delta\%$)			
	Группа 1 (иАПФ + ТД + бигуанид) (n=36)	Группа 2 (иАПФ + ТД + АИР) (n=37)	Группа 3 (иАПФ + АИР + бигуанид) (n=36)	Группа 4 (иАПФ + ТД + АК) (n=37)
ФВ, %	1,8	1,99	1,8	1,9
КДР, cm	-1,25 ^{&}	-1,2 ^у	-0,99 ^β	-1,9 ^{&уβ}
ТЗСЛЖ, cm	-3,6 ^{&}	-3,8 ^у	-3,4 ^β	-6,2 ^{&уβ}
ТМЖП, cm	-3,9 ^{&}	-4 ^у	-3,6 ^β	-5,7 ^{&уβ}
ММЛЖ, g	-7,8 ^{&}	-8 ^у	-6,9 ^β	-10,6 ^{&уβ}
ИММЛЖ, g/m ²	-6,6 ^{&}	-6,8 ^у	-6 ^β	-10,5 ^{&уβ}
КСР, cm	-1,1 ^{&}	-1,1 ^у	-1,04 ^β	-2,3 ^{&уβ}
s' _{МЖП} , cm/s	6,9 ^{&}	6,8 ^у	6,96 ^β	10 ^{&уβ}
s' _{бок} , cm/s	5,8 ^{&}	7 ^у	6,5 ^β	9,8 ^{&уβ}
DT, ms	-9,3 ^{&}	-9 ^у	-11,4	-13,9 ^{&у}
IVRT, ms	-7,5 ^{&}	-8,7	-9,8	-13,6 ^{&}
E/A	19,5 ^{&}	20 ^у	16 ^β	24,7 ^{&уβ}
E/e' _{МЖП}	-4,7 ^{&}	-4,8 ^у	-5,3 ^β	-8,6 ^{&уβ}
E/e' _{бок}	-3,5 ^{&}	-3,4 ^у	-4,8 ^β	-8,1 ^{&уβ}
Tei-индекс	-12,3 ^{&}	-9,5 ^у	-12,8 ^β	-16,3 ^{&уβ}
Teim-индекс МЖП	-14,1 ^{&}	-11,8 ^у	-14,8 ^β	-18,3 ^{&уβ}
Teim-индекс бок. стенки	-12,4 ^{&}	-11,5 ^у	-13,4 ^β	-15,8 ^{&уβ}

Примечание: здесь и далее - & - значимость различий $\Delta\%$ между группами 1 и 4; у – значимость различий $\Delta\%$ между группами 2 и 4; β – значимость различий $\Delta\%$ между группами 3 и 4.

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 5.9.). 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) (см. таблицу 5.9.).

Улучшение СФСМЛЖ на фоне 24 недель лечения сопровождалось у 16-24% больных нормализацией геометрии ЛЖ во всех группах ($p < 0,05$) (рисунок 5.9.). В группе 1 через 6 месяцев терапии нормальная геометрия ЛЖ регистрировалась у 19,4%, в группах 2 и 3 – более, чем у 16% и в группе 4 - у 24,3% пациентов ($p < 0,05$). При этом число больных с КГЛЖ уменьшилось. Так, количество пациентов с КГЛЖ снизилось с 83,3% до 52,7% в 1-й группе, с 83,8% до 43,2% во 2-й группе, с 86,1% до 50% в 3-й группе и с 91,9% до 46% в 4-й группе. Вместе с тем статистически значимая разница в частоте регистрации больных с КГЛЖ на фоне лечения отмечалась только в 4-й группе (рисунок 5.10.).

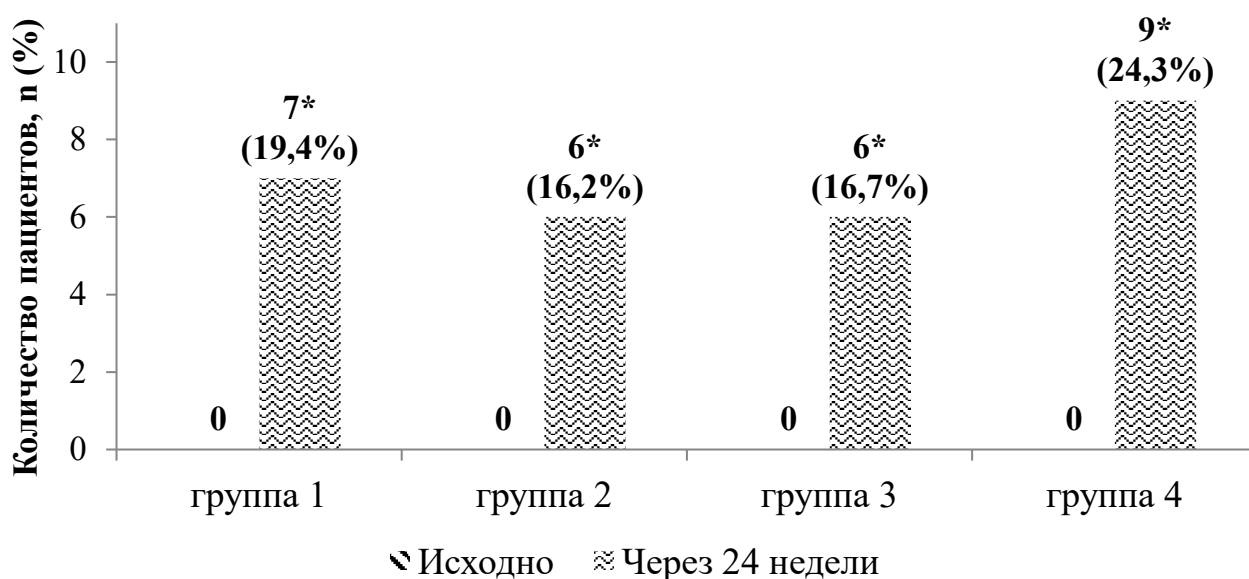


Рисунок 5.9. Количество пациентов с нормальной геометрией ЛЖ до и через 24 недели терапии.

Вместе с тем на фоне лечения во всех группах пациентов с АГ и предиабетом наблюдалось увеличение числа больных с нормальной ДФЛЖ, а именно: в 1 группе – у 44,4%, во 2 группе – у 32,4%, в 3 группе – у 27,8% и в 4 группе – у 43,2% ($p < 0,05$) (рисунок 5.11.).

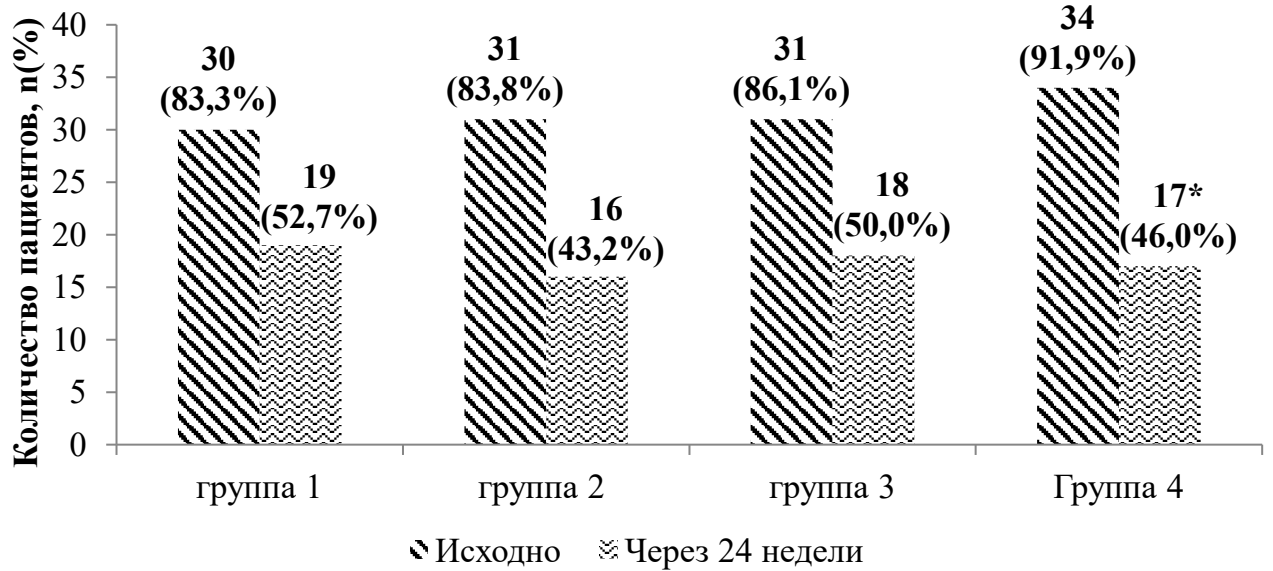


Рисунок 5.10. Количество пациентов с КГЛЖ до и через 24 недели терапии.

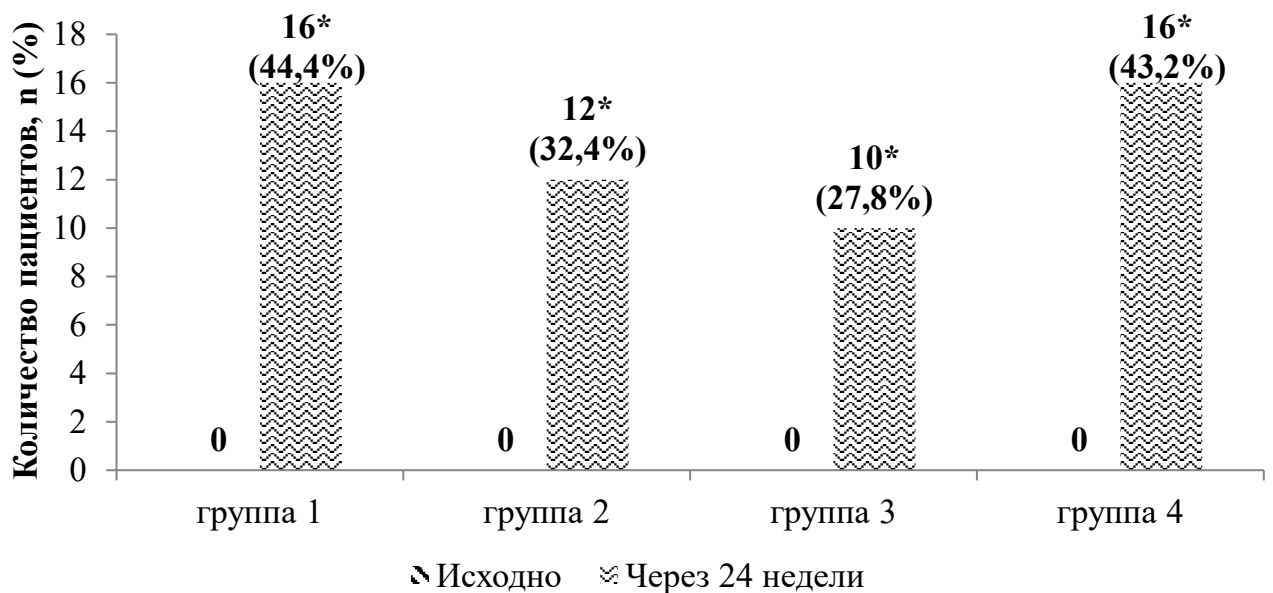


Рисунок 5.11. Количество пациентов с нормальной ДФЛЖ до и через 24 недели терапии.

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

Таким образом, применение у пациентов с АГ и предиабетом, комбинированной терапии, включавшей периндоприл, индапамид и амлодипин, сопровождалось статистически более значимым улучшением параметров СФСМЛЖ и уменьшением регистрации числа лиц с КГЛЖ по сравнению с использованием сочетаний периндоприла, индапамида с

метформином/моксонидином и периндоприла с моксонидином и метформином. Вместе с тем совместное применение периндоприла, моксонидина и метформина сопровождалось положительными изменениями ультразвуковых показателей, сопоставимыми по степени выраженности с эффектами, полученными при использовании сочетания периндоприла, индапамида с моксонидином/метформином.

ГЛАВА 6. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ КОМБИНИРОВАННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ НА ГЛИКЕМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ПРЕДИАБЕТОМ

Известно, что различные антигипертензивные препараты могут неодинаково влиять на углеводный обмен особенно у пациентов с метаболическими нарушениями. Так, доказано, что бета-блокаторы и тиазидные диуретики увеличивают риск развития СД 2 типа [228]. Вместе с тем в ряде клинических испытаний было выявлено, что такие группы препаратов, как иАПФ, блокаторы рецепторов к АТ II и АИР способны предотвращать развитие СД 2 типа [87,101,103,110,111,120,148,155,267].

Имеются также лекарственные средства с доказанным эффектом в отношении предупреждения развития СД 2 типа, наиболее безопасными из которых являются бигуаниды, в частности, метформин [54,117,214,228]. Кроме того, этот препарат может не только позитивно влиять на метаболический профиль, но и оказывать дополнительный антигипертензивный эффект [272].

Однако у пациентов с АГ и предиабетом эффективность и безопасность влияния на углеводный обмен различных комбинаций, включающих препараты с положительными метаболическими свойствами, изучено недостаточно.

Учитывая недостающие знания нами был выполнен сравнительный анализ влияния четырех вариантов комбинированной фармакотерапии (с метформином, с моксонидином, их сочетанием и без них) на гликемический профиль больных АГ с предиабетом.

В группе больных, получавших периндоприл в сочетании с индпамидом и метформином, 13 (36,1%) обследованных имели НГН и 23(63,9%) - НТГ. На фоне лечения отмечалось уменьшение количества лиц с НГН и НТГ до 4 (11,1%) и 8 (22,2%) человек соответственно ($p<0,05$). При этом у 23 (63,9%) пациентов произошла нормализация гликемического профиля ($p<0,05$); у 1 больного развился СД 2 типа.

Как видно из таблицы 6.1., комбинированная фармакотерапия в группе 1, приводила к статистически значимому уменьшению уровня глюкозы крови натощак и через 2 часа после ПГТТ, а также HbA1c и индекса НОМА-IR.

Таблица 6.1.

Динамика гликемических показателей у пациентов группы 1

Показатель	До лечения (n=36)	Через 24 недели лечения (n=36)	Δ%	p
Глюкоза крови натощак, mmol/l	5,7 (5,45-6,0)	5,3 (4,75-5,5)	-6,8	0,0005
Инсулин крови натощак, μU/ml	10,9 (7,5-16,4)	11,2 (7,6-16,7)	-0,8	нд
Индекс НОМА-IR	2,91 (1,86-3,75)	2,77 (1,74-4,04)	-9,2	0,04
Индекс Сагo	0,52 (0,34-0,76)	0,46 (0,32-0,7)	-5,4	нд
HbA1c,%	5,95 (5,6-6,3)	5,85 (5,4-6,0)	-3,3	0,002
Глюкоза крови через 2 часа после ПГТТ, mmol/l	8,3 (6,6-9,5)	6,9 (5,7-7,7)	-10,1	0,02

Примечание: здесь и далее Δ% - разница (в %) между показателями до и через 24 недели лечения; p – значимость различий при сравнении показателей до и через 24 недели лечения; нд-недостаточно.

Следует заметить, что в группе 1 до лечения ИР, определявшаяся по индексам НОМА-IR и Сагo, регистрировалась у 20 (55,6%) человек, а через 24 недели терапии - у 16 (44,4%) обследуемых.

Группу 2 составили 25 (67,6%) человек с НГН и 12 (32,7%) с НТГ. Через 24 недели терапии комбинацией периндоприла, индапамида и моксонидина, отмечалось уменьшение лиц с НГН и НТГ до 7 (18,9%) и 3 (8,1%) соответственно (p<0,05). При этом у 27 (73%) пациентов зарегистрирована нормализация гликемического профиля (p<0,05).

Кроме того, через 6 месяцев лечения в группе 2 отмечалось статистически значимое уменьшение показателей глюкозы крови натощак и через 2 часа после ПГТТ, уровня инсулина крови и индекса НОМА-IR (таблица 6.2.).

В начале исследования количество пациентов с ИР по индексам НОМА-IR и Сагo в группе 2 составило 15 (40,5%) человек, а на фоне лечения - 12 (32,4%) обследуемых.

В группе 3 до лечения насчитывалось 20 (55,6%) человек с НГН и 16 (44,4%) с НТГ. На фоне терапии периндоприлом в сочетании с моксонидином и метформином, НГН и НТГ выявлялась реже, а именно: у 2 (5,6%) и 5 (13,9%)

пациентов соответственно ($p < 0,05$). Следует заметить, что у 29 (80,6%) больных регистрировались нормальные значения глюкозы крови натощак и через 2 часа после ПГТТ ($p < 0,05$).

Таблица 6.2.

Динамика гликемических показателей у пациентов группы 2

Показатель	До лечения (n=37)	Через 24 недели лечения (n=37)	$\Delta\%$	p
Глюкоза крови натощак, mmol/l	5,7 (5,6-6,0)	5,4 (5,0-5,5)	-5,1	0,00001
Инсулин крови натощак, $\mu\text{U/ml}$	10,39 (8,0-16,1)	10,3 (8,3-14,8)	-3,6	0,04
Индекс НОМА-IR	2,3 (1,92-3,99)	2,3 (1,63-3,3)	-12,3	0,002
Индекс Саго	0,54 (0,37-0,67)	0,43(0,37-0,65)	1,85	нд
HbA1c, %	5,9 (5,7-6,1)	5,8 (5,6-6,0)	-1,5	нд
Глюкоза крови через 2 часа после ПГТТ, mmol/l	7,2 (6,0-7,9)	5,8 (5,3-6,6)	-12,7	0,00001

Из данных, представленных в таблице 6.3. следует, что комбинированная фармакотерапия периндоприлом в сочетании с моксонидином и метформином, приводила к статистически значимому уменьшению уровня глюкозы крови натощак и через 2 часа после ПГТТ, HbA1c, инсулина крови и индекса НОМА-IR.

Таблица 6.3.

Динамика гликемических показателей у пациентов группы 3

Показатель	До лечения (n=36)	Через 24 недели лечения (n=36)	$\Delta\%$	p
Глюкоза крови натощак, mmol/l	5,6 (5,5-5,9)	5,15 (5,0-5,4)	-7,1	0,00001
Инсулин крови, $\mu\text{U/ml}$	13,3 (8,5-15,6)	12,4 (7,6-14,6)	-5,2	0,0001
Индекс НОМА-IR	3,4 (2,06-4,0)	2,8 (1,73-3,43)	-13,6	0,00003
Индекс Саго	0,42 (0,36-0,68)	0,41 (0,36-0,66)	-2,2	нд
HbA1c, %	5,95 (5,65-6,3)	5,85 (5,4-6,1)	-3,5	0,000007
Глюкоза крови через 2 часа после ПГТТ, mmol/l	7,7 (6,95-8,65)	6,4 (6,05-7,35)	-13,6	0,000001

В группе 3 ИР до лечения, учитывая оба критерия, выявлялась у 24 (66,7%) больных, однако через 24 недели терапии уже у 18 (50%) человек.

В группе 4 до лечения НГН и НТГ выявлялась у 29 (78,4%) и 8 (21,6%) человек соответственно. Применение периндоприла, в комбинации с индапамидом

и амлодипином сопровождалось регистрацией НГН и НТГ значительно реже: у 8 (16,2%) и 11 (35,1%) лиц соответственно ($p < 0,05$). При этом у 16 (43,2%) пациентов нормализовался гликемический профиль, а у 2 больных развился СД 2 типа.

На фоне лечения отмечалось уменьшение значений глюкозы крови натощак, HbA1c и индекса НОМА-IR ($p < 0,05$) (таблица 6.4.). ИР, определявшаяся по обоим критериям, выявлялась у 24(64,9%) и 21(56,8%) обследуемых до и после лечения соответственно.

Таблица 6.4.

Динамика гликемических показателей у пациентов группы 4

Показатель	До лечения (n=37)	Через 24 недели лечения (n=37)	$\Delta\%$	p
Глюкоза крови натощак, mmol/l	5,7 (5,6-6,0)	5,5 (5,3-5,8)	-3,3	0,001
Инсулин крови натощак, $\mu\text{U/ml}$	12,5 (10,8-16,5)	11,9 (9,9-16,0)	-1,4	нд
Индекс НОМА-IR	3,2 (2,69-4,15)	3,0 (2,27-3,89)	-4,9	0,007
Индекс Caro	0,47 (0,34-0,56)	0,44 (0,32-0,56)	0	нд
HbA1c, %	5,8 (5,4-6,0)	5,8 (5,5-6,0)	-1,6	0,006
Глюкоза крови через 2 часа после ПГТТ, mmol/l	6,3 (6,0-7,6)	6,7 (5,8-7,8)	-1,3	нд

Сравнительный анализ полученных результатов показал, что все варианты комбинированной фармакотерапии у пациентов с АГ и ранними НУО приводили к положительным изменениям метаболических параметров (таблица 6.5.). Однако глюкоза крови натощак снижалась статистически значимо больше в группах 1 и 3, включавших метформин или его комбинацию с моксонидином в составе терапии, по сравнению с группой 4. 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, HbA1c 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 ($p < 0,05$).

За период наблюдения у пациентов не было зафиксировано тяжелых побочных эффектов при приеме лекарственных средств. Однако при применении метформина у 21(26,25%) пациента в начале терапии наблюдалось желудочно-

кишечное расстройство в виде диареи, длившейся нескольких дней и не потребовавшее отмены препарата. При использовании моксонидина отмечались сонливость у 2 (2,5%) больных, сухость во рту - у 7 (8,75%), диспепсические явления - у 4 (5%), которые прошли самостоятельно. У 2 (1,25%) пациентов развился сухой кашель при применении периндоприла, что потребовало исключения этих больных в начале исследования.

Таблица 6.5.

Степень изменения гликемических показателей ($\Delta\%$ от исходных значений, принятых за 100%) у пациентов с АГ и предиабетом через 24 недели применения различных вариантов комбинированной фармакотерапии

Показатель	Процент изменения показателей по сравнению с исходными значениями до лечения ($\Delta\%$)			
	Группа 1 (иАПФ + ТД + бигуанид) (n=36)	Группа 2 (иАПФ + ТД + АИР) (n=37)	Группа 3 (иАПФ + АИР + бигуанид) (n=36)	Группа 4 (иАПФ + ТД + АК) (n=37)
Глюкоза крови натощак, mmol/l	-6,8 ^{&}	-5,1	-7,1 ^β	-3,3 ^{&β}
Инсулин крови натощак, μU/ml	-0,8 [#]	-3,6 ^γ	-5,2 ^{#β}	-1,4 ^{γβ}
Индекс НОМА-IR	-9,2	-12,3	-13,6 ^β	-4,9 ^β
Индекс Caro	-5,4	1,85	-2,2	0
HbA1c, %	-3,3 ^{α&}	-1,5 ^{αδ}	-3,5 ^{δβ}	-1,6 ^{&β}
Глюкоза крови через 2 часа после ПГТТ, mmol/l	-10,1	-12,7 ^γ	-13,6 ^β	-1,3 ^{γβ}

Примечание: здесь и далее – α - значимость различий $\Delta\%$ между группами 1 и 2; # – значимость различий $\Delta\%$ между группами 1 и 3; & - значимость различий $\Delta\%$ между группами 1 и 4; δ – значимость различий $\Delta\%$ между группами 2 и 3; γ – значимость различий $\Delta\%$ между группами 2 и 4; β - значимость различий $\Delta\%$ между группами 3 и 4.

Кроме того, у всех пациентов до и на фоне лечения определялись скорость клубочковой фильтрации, клиренс креатинина, а также наличие белка в разовой и суточной моче. Анализ динамики вышеперечисленных показателей на фоне различных комбинаций фармакопрепаратов продемонстрировал отсутствие негативных изменений.

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.

ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее время численность больных АГ неуклонно растет независимо от комплекса мер, направленных на профилактику [5,7,66]. При этом важно, что в практике клиницистов АГ часто сочетается не только с СД 2 типа, но и с предиабетом [16,37,63,150]. Согласно прогнозам IDF число лиц с СД 2 типа в мире увеличится к 2040 году до 642 млн., а с предиабетом, в частности, с НТГ - до 482 млн. человек [150]. Доказано, что наличие СД 2 типа у больных АГ увеличивает риск кардио-васкулярных осложнений в 3-4 раза, а предиабета - в 2-3 раза [219]. Повышение частоты возникновения сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ и СД 2 типа связано в значительной степени с более выраженным поражением органов-мишеней, чувствительными индикаторами которого являются изменения показателей СПАД, ригидности сосудистой стенки, ЦАД, СФСМЛЖ, ТКИМ, что было подтверждено в различных исследованиях [52,60,80,141,209].

В то же время не до конца изучено – влияет ли наличие ранних НУО у пациентов с АГ и предиабетом на степень изменения СПАД, ригидности сосудистой стенки, ЦАД, СФСМЛЖ, ТКИМ ОСА, IR ПА, и насколько эти нарушения, сопоставимы с поражениями, характерными для больных АГ в сочетании с СД 2 типа?

Результаты исследования могут иметь важное клиническое значение, так как будут способствовать разработке индивидуализированного подхода для проведения оптимальной фармакотерапии, необходимой для пациентов с АГ и предиабетом. В свою очередь, это, возможно, уменьшит частоту развития СД 2 типа и ССО.

В связи с этим нами проведен сравнительный анализ показателей СПАД, ригидности артериальной стенки, ЦАД, СФСМЛЖ, ТКИМ ОСА и IR ПА у 220 больных АГ без НУО, с предиабетом и с СД 2 типа.

Установлено, что у пациентов с АГ и ранними НУО регистрировались более выраженные изменения среднесуточных, дневных и ночных параметров САД, ПАД и индексов времени САД по сравнению с лицами без НУО. При этом характер

и степень выраженности, выявленных нарушений оказались сопоставимыми с таковыми у больных АГ и СД 2 типа. Вместе с тем СУП САД повышалась в большей степени в группе больных АГ и предиабетом чем у лиц с «изолированной» АГ [11,58,65].

Выявленные патологические изменения можно объяснить имеющейся у них ИР и сопутствующей ей гиперинсулинемией, характерной для лиц с АГ и НУО [13,222]. Известно, что инсулин, проникая через гематоэнцефалический барьер, активирует САС, что сопровождается увеличением ЧСС и сердечного выброса, а также повышением сосудистого тонуса, ОПСС и, в итоге, АД. Кроме того, на фоне гиперсимпатикотонии наблюдается содружественная активация РААС, что также способствует росту ОПСС, сердечного выброса и увеличению объема циркулирующей крови, являющихся ключевыми гемодинамическими показателями, определяющими уровень АД [13,222]. В то же время инсулин напрямую связывается со своими рецепторами в проксимальных канальцах почечных нефронов, обуславливая повышение реабсорбции натрия и воды, что сопровождается увеличением объема циркулирующей крови, сердечного выброса и, соответственно, АД [13]. Инсулин также увеличивает поступление натрия и кальция внутрь гладкомышечных клеток, повышая их чувствительность к вазоконстрикторным агентам (норадреналин и др.), что закономерно ведет к росту ОПСС и АД.

У пациентов с АГ и НУО регистрировались сопоставимые изменения параметров ДАД_н и ИВ ДАД_н, оказавшиеся выше, чем у лиц с «изолированной» АГ ($p < 0,05$). Более того, у больных АГ в сочетании с НУО патологический профиль «non-dipper» регистрировался в 2,5 раза чаще, чем у пациентов с «изолированной» АГ [11,58]. Возможно, высокие показатели ДАД и отсутствие адекватного снижения АД ночью обусловлено гиперактивацией САС и изменением циркадного ритма ее нейрогуморальной активности, сопровождающейся прямым вазоконстрикторным действием, либо опосредованной стимуляцией РААС преимущественно в ночные часы, вызванной ИР и гиперинсулинемией [151,194]. Это имеет важное клиническое значение в связи с тем, что в ряде исследований

было продемонстрировано наличие связи между отсутствием ночного снижения АД и повышенным риском сердечно-сосудистой смертности [122].

Следует отметить, что в нашей работе, изменения Вар САД и Вар ДАД днем и ночью, ВУП САД и ВУП ДАД в сравниваемых группах значимо не различались. Возможно, полученные данные объясняются тем, что у больных АГ с НУО выявлялось стойкое повышение дневного и ночного САД, и ДАД в ночное время, к тому же отмечалось отсутствие адекватного снижения АД ночью, что и проявилось отсутствием статистически значимого повышения Вар САД, Вар ДАД, ВУП САД и ВУП ДАД. Показатель СУП ДАД также не различался в сравниваемых группах. Однако у свыше 70% пациентов каждой группы этот показатель превышал пороговое значение.

Более выраженные патологические изменения параметров СМАД, установленные нами у пациентов с АГ и предиабетом, в целом согласуются с данными Ю.В. Жернаковой с соавторами [21]. Разумеется, это может вносить существенный дополнительный вклад в повышение риска развития ССО [203,235].

В литературных источниках зафиксированы единичные данные о том, что показатели жесткости сосудов у лиц с предиабетом и СД 2 типа сопоставимы, но статистически значимо выше чем у здоровых людей [6]. В нескольких исследованиях установлено, что у лиц с АГ в сочетании с метаболическими нарушениями, и отдельно с СД 2 типа, выявляются более значимые патологические изменения параметров сосудистой ригидности и ЦАД, чем у лиц с «изолированной» АГ [52,60]. Вместе с тем особенности показателей артериальной жесткости и ЦАД у больных АГ в сочетании с предиабетом малоизучены. Нами впервые выявлено, что такие параметры ригидности артериальной стенки, как PWV_{ao} , $PWV_{aoпр}$, ASI, ASIпр, AIx и AIxпр были статистически значимо больше у пациентов с АГ и предиабетом, чем у больных без НУО, и оказались сопоставимыми с таковыми у лиц с АГ и СД 2 типа [58,65]. Кроме того, показатели RWTТ и RWTТпр статистически не различались у больных АГ с НУО, но были меньше, чем у лиц с «изолированной» АГ ($p < 0,05$). Эти изменения указывают на более выраженную артериальную ригидность у пациентов с АГ и НУО.

Известно, что повышение ригидности сосудистой стенки характеризуется увеличением СРПВ и более быстрым возвращением отраженной волны в аорту в фазу поздней систолы, что приводит к увеличению САД_{ао} и ПАД_{ао} [2,31]. В нашей работе были зарегистрированы статистически значимо более высокие среднесуточные, дневные и ночные показатели САД_{ао}, ПАД_{ао}, АД_{ао}ср, АІх_{ао} и АІх_{ао}пр у пациентов с АГ и предиабетом по сравнению с лицами с «изолированной» АГ, и сопоставимые с таковыми у обследуемых с АГ и СД 2 типа [58,65].

Установленное нами повышение жесткости сосудистой стенки у данной категории больных, по-видимому, связано с тем, что при ИР в условиях гипергликемии и под действием АТ II нарушается связь инсулина с его рецепторами (комплекс IRS-1 и IRS-2, связанный с PI3-K), отвечающими за продукцию вазодилатирующего оксида азота, что сопровождается эндотелиальной дисфункцией [133]. Кроме того, инсулин в условиях ИР и под действием АТ II активирует MAPK через ряд посредников (ras, raf, MEK), стимулируя образование сосудосуживающего эндотелина-1. В то же время гипергликемия как таковая стимулирует повышенную выработку супероксид-аниона в митохондриях, активирующего протеинкиназу C, которая способствует усилению продукции тромбоксана и уменьшению выработки оксида азота [116,210]. Данный каскад реакций сопровождается ростом гладкомышечных клеток, их пролиферацией и миграцией в стенке сосудов, активацией синтеза соединительного матрикса и постепенным замещением эластических волокон коллагеновыми, приводя к утолщению меди артерий [2]. В результате происходит потеря упруго-эластических свойств и повышение жесткости артерий. Одновременно с этим в ответ на действие нейрогормонов гипертрофированные гладкомышечные клетки способствуют дополнительной вазоконстрикции, что сопровождается ростом ОПСС и АД.

В нашем исследовании были получены данные о том, что среднесуточные и дневные показатели ДАД_{ао} и ДАД, и ИВ ДАД_д у пациентов с АГ в сочетании с НУО статистически значимо не различались, но были выше, чем у больных с «изолированной» АГ. Это можно объяснить более ранним возвращением

отраженной волны из-за увеличения СРПВ не в фазу диастолы, а в систолу [2,31]. Вместе с тем, выявленная в нашем исследовании статистически значимая разница показателя $ДАД_{aon}$ у больных АГ с СД или предиабетом и без таковых, возможно, связана с более выраженной гиперактивацией нейрогуморальных систем и нарушением циркадного ритма САС в ночные часы у лиц с метаболическими расстройствами, вызванными ИР [151,194].

Установлено, что артериальная жесткость является независимым предиктором кардио-васкулярных событий у лиц с АГ, СД 2 типа и НТГ, хронической почечной недостаточностью и у пожилых людей [98,119,171,186,255]. Кроме того, доказано, что показатели ЦАД имеют большую прогностическую значимость в развитии ССО [82,115,154,223,224,256,258,260].

СФСМЛЖ у пациентов с АГ в сочетании с ранними НУО малоизучены. Нами выявлено, что показатели толщины стенок миокарда ЛЖ, ММЛЖ и ИММЛЖ у больных АГ с ранними НУО или СД 2 типа оказались сопоставимыми, но превышали нормальные значения и были статистически значимо больше, чем у пациентов с «изолированной» АГ [65]. Эти изменения сопровождались более частой регистрацией таких патологических типов ремоделирования миокарда ЛЖ, как КГЛЖ и ЭГЛЖ. Следует заметить, что у больных с НУО нормальная геометрия ЛЖ в нашем исследовании не выявлялась. По-видимому, ярко выраженное ремоделирование ЛЖ у пациентов с НУО является следствием не только гемодинамической нагрузки, но и высокой активности САС и локальной РААС в миокарде [13,128]. АТ II приводит к усиленной пролиферации кардиомиоцитов и синтезу коллагена, преимущественно I типа, мышечная масса постепенно нарастает, развивается фиброз, с повышением жесткости миокарда. Содружественное повышение уровня альдостерона также способствует развитию фиброза. Кроме того, АТ II ингибирует активность металлопротеиназы-1, отвечающей за распад интерстициального коллагена. Норадреналин, посредством активации протеинкиназы А и С, и фосфолипазы С приводит к повышению внутриклеточного кальция и цАМФ, что способствует гипертрофии кардиомиоцитов. В гипертрофированном миокарде определяется высокая

активность металлопротеиназы-4, приводящей к уменьшению количества эластина. Между тем молекулы сахаров соединяясь со свободными аминогруппами коллагена образуют конечные продукты гликозилирования, способствующих повышению жесткости миокарда, за счет замещения эластических волокон коллагеновыми [85,184,232]. Кроме того, выявлено, что гипергликемия, вызванная ИР, способствует накоплению активных форм кислорода, сигнальной активности AGE/RAGE и активации гексоаминового пути, что также приводит к развитию гипертрофии миокарда и фиброзу, сопровождающихся нарушением наполнения желудочков и, соответственно, коронарной перфузии [97]. Вместе с тем нет однозначного мнения в отношении причины повышения постнагузки у больных АГ с НУО. В одних исследованиях доказана роль САД и ПАД, в других-ДАД, в третьих - всех трех показателей [124,127,212].

Во всех сравниваемых группах больных ФВ оказалась сохраненной (>50%). Однако у пациентов с АГ без НУО она была статистически значимо больше, чем у пациентов с АГ и метаболическими расстройствами. Эти данные объясняются тем, что величину показателя ФВ в основном формирует сокращение мышечного, и лишь частично эндо- и эпикардальных слоев миокарда [1]. Поэтому ранние проявления ишемии, характерные для гипертрофии миокарда, и поражающие в первую очередь эндо- и эпикардальные слои, не будут определены по ФВ, и она будет в пределах нормальных значений. В нашем исследовании оценивались показатели $s'_{\text{МЖП}}$ и $s'_{\text{бок}}$, характеризующие сокращение эндо- и эпикардальных слоев миокарда, которые при сравнении оказались сопоставимыми у больных АГ с предиабетом и СД 2 типа, но были меньше, чем у лиц с «изолированной» АГ ($p<0,05$). Вместе с тем показатели Tei-индекса ЛЖ, характеризующие его систолическую функцию, были сопоставимы у больных АГ с НУО, и статистически значимо превышали таковые у пациентов с «изолированной» АГ. Более выраженные признаки раннего ухудшения коронарной перфузии, выявленные нами у пациентов с АГ и НУО, возможно, связаны с увеличением жесткости артерий, сопровождающейся возвращением отраженной волны не в

диастолу, а в позднюю систолу, что приводит к ухудшению коронарного кровотока [2].

Кроме того, как известно, гипертрофия гладкомышечных клеток и разрастание соединительной ткани происходит и в самих коронарных артериях [217]. При этом формирующееся высокое внутримиекардиальное напряжение приводит к сдавлению мелких субэндокардиальных коронарных сосудов. Вместе с тем отмечается несоответствие капиллярного русла сердца сформировавшейся повышенной мышечной массе. Этому способствует и увеличение активности САС, ЧСС и сердечного выброса, что закономерно сопровождается ростом потребности миокарда в кислороде. В то же время вследствие увеличения ригидности гипертрофированного миокарда нарушается процесс активного диастолического расслабления желудочков, повышается конечное диастолическое давление в ЛЖ, что приводит к уменьшению градиента давления между полостью ЛЖ и аортой и, как следствие, к нарушению коронарной перфузии. Так, в нашей работе было выявлено, что показатели ДФЛЖ у пациентов с АГ и предиабетом были сопоставимы с таковыми у больных с СД 2 типа, но характеризовались более выраженными патологическими изменениями, чем у лиц с АГ без НУО. Кроме того, индекс E/e' , который также характеризует ДФ и коррелирует с уровнем давления заклинивания ЛЖ, оказался сопоставимым у больных АГ с предиабетом и СД 2 типа, и был статистически значимо выше, чем у пациентов с АГ без НУО. Вместе с тем показатели Teim-индекса ЛЖ, характеризующие его диастолическую функцию, были сопоставимы у больных АГ с НУО, и статистически значимо превышали таковые у пациентов с «изолированной» АГ. Важно, что у больных АГ в сочетании с ранними НУО или СД 2 типа, ДДЛЖ с нарушением расслабления выявлялась в 100 % случаях и регистрировалась чаще, чем у больных с «изолированной» АГ ($p < 0,05$).

В целом, полученные нами результаты исследования СФСМЛЖ у больных АГ и НУО согласуются с данными литературы и уточняют их. Имеются сведения о том, что ИР в значительной мере ассоциирована с КГЛЖ [28,66,157]. Более частая регистрация КГЛЖ у пациентов с АГ в сочетании с СД 2 типа была показана в

исследовании HyperGEN (Hypertension Genetic Epidemiology Network Study), а также в других работах [57,209]. В Фремингемском исследовании (Framingham Heart Study) была выявлена прямая зависимость между толщиной стенки ЛЖ и степенью НУО, включая предиабет [227]. Установлено, что 10-летний риск развития ССО при ЭГЛЖ и КГЛЖ составляет 25% и 30% соответственно. В то же время имеются данные о том, что сердечно-сосудистая смертность увеличивается в 7-8 раз независимо от формы ГЛЖ [162].

При оценке ТКИМ ОСА и IR ПА нами было определено, что пациенты с АГ и НУО имели статистически более значимые патологические изменения изучаемых показателей, чем больные с «изолированной» АГ. Очевидно, это связано с гиперактивацией локальной РААС, о роли которой в развитии склерозирования и фиброизирования стенок артерий имеется достаточно большое количество исследований [2,31].

Таким образом, результаты полученные в нашем исследовании и опубликованные в журнале «Системные гипертензии» [65], убедительно свидетельствуют о более выраженных изменениях показателей СПАД, ригидности артериальной стенки, ЦАД, СФСМЛЖ, ТКИМ ОСА и IR ПА у больных АГ в сочетании с предиабетом по сравнению с лицами с «изолированной» АГ, при том, что большинство из них оказались сопоставимы с таковыми у пациентов с АГ и СД 2 типа.

Нарушения, выявленные у пациентов с АГ в сочетании с предиабетом, ассоциированы с потенциально высоким риском ССО, что требует назначения адекватной фармакотерапии, направленной не только на коррекцию АД, но и обеспечение кардио-, вазо- и нефропротекции, а также профилактику и уменьшение риска развития СД 2 типа. Согласно результатам многих исследований, наиболее полно этим требованиям соответствует лечение с использованием блокаторов РААС (иАПФ, блокаторов рецепторов к АТ II), АК, ТД и АИР. Кроме того, пациентам с АГ и предиабетом целесообразно назначение бигуанидов, основным представителем которого является метформин.

Выявленные нами значимые патологические изменения параметров СМАД, артериальной ригидности, ЦАД, СФСМЛЖ, ТКИМ ОСА и ИР ПА у пациентов с АГ и ранними НУО закономерно стали основанием для постановки вопроса: какая из комбинаций препаратов окажет наиболее выраженное антигипертензивное и органопротективное действие, а также позитивный гликемический эффект?

Для ответа на этот вопрос нами был проведен сравнительный анализ результатов, полученных при использовании четырех вариантов фармакотерапии, включавших: иАПФ (периндоприл), ТД (индапамид) и бигуанид (метформин) - (группа 1); иАПФ (периндоприл), ТД (индапамид) и АИР (моксонидин) - (группа 2); иАПФ (периндоприл), АИР (моксонидин) и бигуанид (метформин) - группа 3; иАПФ (периндоприл), ТД (индапамид) и АК (амлодипин) - (группа 4).

Выбор нами данных препаратов обуславливался не только доказанными и значимыми их антигипертензивными и органопротективными эффектами, но и способностью уменьшать риск развития СД 2 типа [22,23,36,71,110,129,140,147,197,201,216]. Важно и то, что в крупных исследованиях изучались эффекты комбинированной терапии основных антигипертензивных препаратов. Однако комплексная оценка эффектов бигуанида в составе комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с АГ и ранними НУО практически не исследована.

При сравнении скорости и частоты достижения ЦУ АД в четырех группах больных АГ с предиабетом было выявлено, что через 4 недели применения периндоприла в сочетании с индапамидом и амлодипином у большего количества пациентов АД снижалось до целевых значений по сравнению с другими комбинациями. Однако эта разница оказалась статистически незначимой. Через 24 недели терапии на фоне максимальных доз препаратов ЦУ АД был достигнут в каждой группе у сопоставимого количества больных: в 1 и 3 группах - у 36 (90%) из 40 лиц, во 2 и 4 – у 37 (92,5%) из 40 пациентов ($p < 0,05$).

При оценке показателей СМАД на фоне лечения во всех группах регистрировалась положительная динамика. Выраженный антигипертензивный эффект при применении использованных нами комбинаций можно объяснить

известными, хорошо изученными воздействиями этих препаратов на разные звенья патогенеза АГ.

Так, иАПФ периндоприл, как известно, тормозит образование АТ II, что сопровождается уменьшением патологических эффектов РААС, заключающихся в снижении ОПСС, задержки натрия и воды в организме и роста объема циркулирующей крови, определяющих уровень АД [67]. Кроме того, блокада АТ II способствует уменьшению активации САС, что также сопровождается уменьшением ОПСС и сердечного выброса. При этом происходит и снижение аффинности β 1-адренергических рецепторов юстагломерулярного аппарата и активности тканевой РААС. Вместе с тем периндоприл, блокируя АПФ, тормозит разрушение брадикинина, обладающего мощным вазодилатирующим эффектом. Кроме того, брадикинин, связываясь с V2-кининовыми рецепторами стимулирует образование других сосудорасширяющих факторов - оксида азота, простациклина и эндотелиального гиперполяризующего фактора, усиливая таким образом гипотензивный эффект.

Антигипертензивный эффект индапамида, как известно, связан с усилением натрийуреза и уменьшением объема циркулирующей крови [67]. Кроме того, снижение содержания натрия в артериальной стенке уменьшает ее чувствительность к сосудосуживающим факторам, приводя к уменьшению ОПСС. Препарат также тормозит поступление кальция в гладкомышечные клетки, усиливая синтез эндотелиального простациклина, что сопровождается повышением биодоступности оксида азота, и соответственно вазодилатирующим действием.

Амлодипин, относящийся к дигидропиридинам третьего поколения, селективно воздействует на медленные кальциевые каналы L-типа и обеспечивает мощный вазодилатирующий эффект, что закономерно ведет к снижению АД [67]. Кроме того, АК обладают незначительным натрийуретическим действием, связанным со снижением чувствительности рецепторов к АТ II и уменьшением образования альдостерона в надпочечниках.

Моксонидин, являющийся селективным агонистом имидазолиновых I₁-рецепторов, способствует подавлению симпатической активности, что приводит к уменьшению ОПСС, при том, что сердечный выброс и ЧСС снижаются незначительно [67]. Кроме того, АИР обладают способностью уменьшать образование катехоламинов, увеличивать экскрецию натрия, воды и секрецию инсулина β-клетками, приводящее к гипотензивному эффекту и улучшению чувствительности тканей к инсулину, что, в свою очередь, уменьшает активацию нейрогуморальных механизмов, вызванных ИР.

Таким образом, выраженный антигипертензивный эффект терапии, включающей периндоприл, индапамид в комбинациях с метформином/моксонидином/амлодипином, связан, безусловно, с одновременным мощным воздействием этих препаратов на основные нейрогуморальные механизмы, участвующие в повышении АД. Важно и то, что применение комбинированной терапии нивелирует вызванные рефлекторно нежелательные последствия [67]. Так, совместное применение иАПФ и АИР с ТД, тормозит компенсаторную активацию РААС и САС, вызываемую уменьшением объема циркулирующей крови. Добавление иАПФ блокирует рефлекторную активацию САС, связанную с выраженным вазодилатирующим эффектом АК.

Вместе с тем, как свидетельствуют результаты нашего исследования, у больных АГ с предиабетом антигипертензивный, а также органопротективный и метаболический эффекты изученных комбинаций, не были одинаковыми. Прежде всего, это касается особенностей и неоднозначного влияния разных комбинаций препаратов на показатели СПАД, жесткости сосудистой стенки, ЦАД и ремоделирования миокарда ЛЖ. Так, применение периндоприла в сочетании с моксонидином и метформином сопровождалось статистически более значимым улучшением большинства параметров СПАД по сравнению с комбинациями периндоприла, индапамида и моксонидина/метформина, и обеспечивало сопоставимый антигипертензивный эффект с трехкомпонентной терапией, включавшей периндоприл, индапамид и амлодипин ($p < 0,05$) [59]. А именно, среднесуточные, дневные и ночные показатели САД, ДАД и ПАД, ИВ САД и Вар

САД днем и ночью, ИВ ДАД и Вар ДАД преимущественно в ночное время, и ВУП САД сопоставимо и больше снижались в группах 3 и 4, чем в 1 и 2 ($p < 0,05$). Кроме того, в группах 3 и 4 количество пациентов с недостаточным снижением АД ночью уменьшалось в 3 и 4,7 раз, тогда как в группах 1 и 2 - в 2,2 и 1,4 раза соответственно. Следует отметить, что через 24 недели терапии ни в одной группе патологические профили «night-peaker» и «over-dipper» не регистрировались.

Достаточно выраженный позитивный эффект комбинации иАПФ, АИР и бигуанида (группа 3) может отчасти объясняться дополнительным влиянием моксонидина и метформина на ИР, которая, как известно, способствует повышению активности РААС и САС, и в конечном итоге, АД. Доказано, что АИР и бигуаниды существенно уменьшают ИР и повышают чувствительность тканей к инсулину, тем самым способствуя образованию оксида азота и усиливая гипотензивный эффект [110,133,230]. Вместе с тем, несмотря на противоречивые данные относительно возможности снижения бигуанидами АД, в недавно проведенном мета-анализе было показано, что метформин может эффективно снижать САД как у больных СД 2 типа, так и у пациентов с предиабетом и ожирением [272], а также у пациентов с ишемической болезнью сердца [188]. Более того, в исследовании ALMAZ был продемонстрирован сопоставимый антигипертензивный эффект метформина и моксонидина [110]. Гипотензивное действие метформина, возможно, объясняется его способностью уменьшать гипертрофию, фиброз миокарда и сосудистой стенки путем снижения синтеза белка, индуцированного АТ II и повышением фосфорилирования AMPK и eNOS, приводящее к увеличению образования вазодилатирующего оксида азота, что сопровождается уменьшением постнагрузки и ОПСС [270]. Метформин также снижает уровень катехоламинов в крови, приводя к уменьшению САД и ДАД у лиц с ИР независимо от наличия СД [272].

Через 24 недели на фоне применения нами различных вариантов фармакотерапии у пациентов с АГ и ранними НУО отмечалось статистически значимое улучшение большинства параметров ригидности артериальной стенки и ЦАД.

Известно, что повышение ригидности сосудистой стенки связано с развитием артерио- и атеросклероза, в основе которых лежит эндотелиальная дисфункция [2]. Более того, повышение жесткости стенки артерий и ОПСС ассоциированы с возрастанием AIx_{ao} , $САД_{ao}$ и $ПАД_{ao}$ и снижением РРА [31]. Периндоприл, связываясь с АПФ, как в гладкомышечных клетках артерий, так и в эндотелии, способствует уменьшению ремоделирования сосудов и ОПСС [67]. Кроме того, и АПФ, предотвращая разрушение брадикинина, приводит к дополнительному вазодилатирующему действию, что также улучшает эндотелиальную функцию [67,175]. Так, в исследовании COMPLIOR было выявлено, что периндоприл накапливаясь в адвентиции артерий, предупреждал развитие фиброза, что проявлялось достоверным уменьшением СРПВ [91]. В суб-исследовании PERTINENT, анализирувавшем влияние периндоприла на маркеры развития атеросклероза, было выявлено увеличение экспрессии eNOS, улучшение эндотелиальной функции и снижение признаков сосудистого воспаления [234].

Пролонгированная форма индапамида, обладает прямым вазодилатирующим эффектом, обусловленным повышением синтеза эндотелиального простаглицлина и увеличением биодоступности оксида азота [67]. В одном из исследований было подтверждено достоверное снижение периферического АД и ЦАД при применении пролонгированной формы индапамида, амлодипина и кандесартана по сравнению с плацебо, но влияние на РРА было наибольшим при использовании индапамида [84].

Амлодипин проявляет свои вазопротективные свойства не только путем блокады активности кальциевых каналов, что сопровождается уменьшением ОПСС и пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, но и благодаря дополнительному плеiotропному эффекту [265]. Установлено, что R-изомер, входящий в состав амлодипина способствует восстановлению образования оксида азота в сосудистой стенке несмотря на отсутствие в ней кальциевых каналов L-типа [271]. Следует отметить, что во многих клинических исследованиях (PREVENT, SAMELOT и др.) было показано, что амлодипин способен замедлять развитие атеросклеротического поражения сосудистой стенки [201,216].

Моксонидин, воздействуя на имидазолиновые рецепторы, подавляет гиперсимпатикотонию и ИР, что сопровождается снижением ОПСС и улучшением эндотелиальной функции [67]. Более того, установлено, что АИР способны снижать уровень тканевого активатора плазминогена и тромбомодулина, повышение которых является показателем нарушения функции эндотелия [165]. В исследовании, изучавшем влияние моксонидина на АІх, значимого его снижения получено не было [244].

Влияние метформина на эндотелиальную функцию, по-видимому, опосредовано через ИР, активирующей РААС. Вместе с тем метформин способен улучшать липидный профиль, уменьшать концентрацию фибриногена и повышать уровень тканевого активатора плазминогена [12,86,179]. В исследовании, включавшем женщин с синдромом поликистоза яичников, через 12 недель терапии метформином отмечалось статистически значимое снижение PWV_{ao} , АІх, САД_{ao} и ДАД_{ao} [83].

Таким образом, выраженный вазопротективный эффект терапии, включающей периндоприл, индапамид в комбинациях с метформином/моксонидином/амлодипином и периндоприл с моксонидином и метформином, связан, по-видимому, с одновременным воздействием этих препаратов на эндотелиальную дисфункцию и ОПСС. Это сопровождается снижением PWV_{ao} , и повышением RWTT, что закономерно приводит к уменьшению АІх, САД_{ao} и ПАД_{ao} и увеличению PPA [31]. В суб-исследование САФЕ (исследование ASCOT) было продемонстрировано, что применение периндоприла в сочетании с амлодипином приводило к более значимому уменьшению САД_{ao} и ПАД_{ao}, чем использование комбинации атенолола и бендрофлуметиазида [261]. В исследованиях REASON периндоприл в сочетании с индапамидом достоверно не только снижал СРПВ, но и повышал скорость отраженной пульсовой волны по сравнению с применением атенолола [90].

Вместе с тем в нашей работе были получены результаты, которые были опубликованы в журнале «Кардиология», заключающиеся в том, что периндоприл в комбинации с моксонидином и метформином приводил к более выраженному

улучшению параметров сосудистой жесткости и ЦАД по сравнению с сочетанием периндоприла с индапамидом и метформином/моксонидином. Более того, комбинация периндоприла, моксонида и метформина характеризовалась сопоставимым с трехкомпонентной терапией, включавшей периндоприл, индапамид и амлодипин, вазопротективным эффектом [59].

Такие выраженные эффекты, наблюдавшиеся при использовании периндоприла, моксонида и метформина (группа 3), по-видимому, можно объяснить как действием антигипертензивных препаратов на РААС и САС, так и двойным воздействием АИР и бигуанида на ИР [12,67,112]. Уменьшая ИР, моксонидин и метформин подавляют митогенные свойства инсулина, проявляющиеся в гиперстимуляции MAPK, что приводит к блокаде активации роста гладкомышечных клеток, их пролиферации и миграции в стенку сосудов, и одновременно способствуют уменьшению синтеза сосудосуживающего фактора эндотелина-1. Между тем восстанавливается связь инсулина с его рецепторами, что сопровождается возобновлением продукции оксида азота и улучшением эндотелиальной функции. Повышение чувствительности тканей к инсулину сопровождается уменьшением выброса в кровоток свободных жирных кислот, необходимых для образования липопротеидов низкой плотности и триглицеридов, что проявляется в антиатерогенном действии. Кроме того, установлены дополнительные плеiotропные свойства метформина, заключающиеся в его способности увеличивать образование оксида азота посредством фосфорилирования AMPK и eNOS, что сопровождается эндотелий-зависимой вазодилатацией [198]. Более того, выявлено, что метформин способен снижать выработку активных форм кислорода как в эндотелиальных клетках за счет ингибирования NAD(P)H-оксидазы и комплекса дыхательной цепи, так и в митохондриях путем активации PGC-1 α , уменьшая эндотелиальную дисфункцию [205].

Таким образом, на фоне применения четырех видов комбинированной терапии ЦУ АД был достигнут через 6 месяцев у сопоставимого количества пациентов в каждой группе. Однако в группе 3 наблюдалось более значимое

улучшение большинства параметров СПАД, жесткости сосудистой стенки и ЦАД по сравнению с группами 1 и 2 ($p < 0,05$), соизмеримое с изменениями показателей, выявленными в группе 4.

На фоне 24 недель терапии различными комбинациями у больных АГ и предиабетом отмечалось статистически значимое улучшение СФСМЛЖ и снижение IR почечных артерий, а также тенденция к уменьшению ТКИМ ОСА.

В основе развития ремоделирования сердца и сосудистой стенки лежат, как известно, патологические эффекты локальной РААС и САС [13]. Периндоприл, воздействуя на АПФ в сердечной мышце и сосудах, приводит к предотвращению и обратному развитию гипертрофии кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток в стенке артерий, торможению пролиферации фибробластов, уменьшению окислительного стресса и выброса норадреналина из синаптических нервных окончаний [67]. Кроме того, уменьшается кардиальный синтез альдостерона и его действие. Применение периндоприла сопровождается расширением выносящей артериолы клубочков, снижением внутриклубочкового давления, гиперfiltrации и замедлением формирования гломерулосклероза, тем самым обеспечивая нефропротективный эффект.

Показано, что пролонгированная форма индапамида способна уменьшать ГЛЖ, хотя это свойство не относится к класс-эффекту. В исследовании LIVE было продемонстрировано уменьшение ИММЛЖ индапамидом в 4,4 раза большее, по сравнению с приемом эналаприла [140]. Кроме того, пролонгированная форма индапамида наравне с эналаприлом уменьшала уровень альбуминурии, что было показано в исследовании NESTOR [147].

Амлодипин, уменьшая перегрузку кардиомиоцитов ионами кальция, приводит к снижению постнагрузки, что сопровождается торможением развития ГЛЖ и улучшением ДФ [67]. Кроме того, в сосудистой стенке под действием амлодипина уменьшается пролиферация и миграция гладкомышечных клеток, а также гиперплазия интимы [67,211]. При этом снижается вазоконстрикция почечных сосудов, улучшается почечный кровоток, что обеспечивает нефропротективный эффект [67]. В мета-анализе, включавшем 80 исследований, в

том числе и с амлодипином, были получены данные о том, что АК способны снижать ММЛЖ сопоставимо с иАПФ [160]. В клинических исследованиях продемонстрирован также вазопротективный и антиатеросклеротический эффект амлодипина (REGRESS, PREVENT и др.) [95,216].

Моксонидин, уменьшая гипертонию и ИР, приводит к уменьшению образования ренина, АТ II и альдостерона, тем самым тормозя развитие и прогрессирование ремоделирования сердца и сосудов [230]. Кроме того, имеются данные о нефропротективном эффекте моксонидина, заключающемся в уменьшении микроальбуминурии [237].

Положительное влияние метформина на ремоделирование миокарда, также подтвержденное в исследовании MET-REMODEL [188] и сосудистой стенки, возможно, связано с действием на ИР. Кроме того, показано, что бигуаниды уменьшают уровень свободных жирных кислот, атерогенных липидов, общего холестерина и повышают уровень липопротеидов высокой плотности и тканевого активатора плазминогена, а также усиливают тромбо- и фибринолизис, подавляя атеросклероз на ранней стадии его развития [12,86,179]. Метформин способен также снижать образование активных форм кислорода и улучшать эндотелиальную функцию сосудистой стенки [205].

Вместе с тем в нашем исследовании было продемонстрировано, что СФСМЛЖ статистически значимо больше улучшилось в группе лиц, принимавших периндоприл в сочетании с индапамидом и амлодипином (группа 4). Однако у больных АГ с предиабетом эффект от применения периндоприла в сочетании с моксонидином и метформином (группа 3) был сопоставим с действием комбинации периндоприла, индапамида с метформином/моксонидином (группы 1 и 2).

Возможно, сопоставимый результат полученный при применении комбинированной терапии в группе 3 с эффектами, показанными в группах 1 и 2, связан с выраженным влиянием моксонидина и метформина на ИР, что сопровождалось подавлением митогенных и вазоспастических свойств инсулина. Кроме того, тройная блокада РААС и дополнительные плеiotропные эффекты метформина также могли внести весомый вклад в полученные результаты

исследования. Установлено, что бигуаниды способны улачивать функцию ЛЖ посредством активации АМРК и его медиаторов - eNOS и PGC-1 α [144,270]. Кроме того, в экспериментальных исследованиях на крысах было показано, что метформин обладает способностью тормозить развитие гипертрофии миокарда и фиброз путем снижения образования белка, индуцированного АТ II, и повышения фосфорилирования АМРК и eNOS, приводящее к увеличению образования оксида азота [198,264,270]. Между тем выявлено *in vitro*, что метформин способен уменьшать синтез AGE и экспрессию их специфических клеточных рецепторов, тем самым напрямую воздействуя на процесс гликирования [220]. Установлено, что бигуаниды способны уменьшать ТКИМ ОСА и содержание кальция в кардиомиоцитах после систолы, что сопровождается улучшением диастолы [159].

Таким образом, при использовании у пациентов с АГ и предиабетом разных вариантов комбинированной терапии отмечалось статистически значимое улучшение СФСМЛЖ и снижение ИР ПА, а также тенденция к уменьшению ТКИМ ОСА. Однако более выраженные положительные изменения СФСМЛЖ выявлялись в 4 группе. При этом позитивные результаты, полученные в группах 1,2 и 3 были сопоставимы.

Очевидно, представленные выше основные механизмы и фармакодинамические эффекты препаратов и обусловили установленные нами позитивную динамику изученных параметров: СМАД, артериальной ригидности, ЦАД, СФСМЛЖ, а также ТКИМ ОСА и ИР ПА.

При оценке гликемических показателей на фоне 24-х недель лечения во всех сравниваемых группах отмечалось статистически значимое улучшение большинства параметров. Основным патогенетическим механизмом развития НГН и НТГ является ИР печени и мышечной ткани соответственно [132]. Положительный метаболический эффект периндоприла можно объяснить его воздействием на гиперактивную локальную РААС поджелудочной железы, подавляющей образование инсулина и приводящей к развитию ИР периферических тканей [170,242]. Кроме того, существует гипотеза о том, что блокаторы РААС предотвращают переход в СД 2 типа путем воздействия на жировую ткань, богатую

рецепторами к АТ II [137]. В крупных многоцентровых рандомизированных исследованиях (CAPPP, HOPE, ALLHAT, PEACE) было показано, что иАПФ снижают риск возникновения СД 2 типа у лиц с АГ [87,101,103,148]. В экспериментальных исследованиях было выявлено, что блокаторы РААС улучшали чувствительность тканей к инсулину путем стимуляции активности Glut-4 и гексокиназы-ключевого фермента глюкозы в мышцах крыс [167]. Вместе с тем на модели крыс с диабетом и ожирением (ZDF-крысы) блокаторы РААС устраняли эффект АТ-II на PI3-K, что повышало чувствительность к инсулину [196]. Кроме того, применение периндоприла на модели ZDF-крыс приводило к нормализации первой фазы секреции инсулина и улучшению структуры β -клеток поджелудочной железы, сопровождавшееся снижением фиброза [242].

Установлено, что пролонгированная форма индапамида обладает метаболически нейтральным действием, что было продемонстрировано в исследованиях LIVE и NESTOR [140,147]. Кроме того, индапамид выводит калий в минимальных количествах, поэтому безопасен у лиц с высоким риском развития СД [88]. Положительное влияние амлодипина на углеводный обмен, возможно, связано с конкурентным связыванием АК с Ca-Mg-АТФазой клеточных мембран, предотвращая воздействия инсулина на эти рецепторы, происходящее в условиях ИР, что сопровождается увеличением его уровня в крови, и в свою очередь, может уменьшить гипергликемию.

Моксонидин, активируя I_1 -имидазолиновые рецепторы в поджелудочной железе, приводит к повышению секреции инсулина β -клетками и улучшению чувствительности тканей к его действию [67]. Положительный метаболический эффект моксонидина был продемонстрирован в различных клинических исследованиях [22,111,156,230]. Кроме того, существует предположение, что САС может приводить к ИР [13]. В связи с этим торможение образования катехоламинов сопровождается увеличением чувствительности к инсулину.

Метформин, подавляя процессы глюконеогенеза и гликогенолиза, а также увеличивая синтез гликогена в печени через ферменты фосфоглюкомутазу и фосфорилазу, приводит к уменьшению образования глюкозы, преимущественно

натошак [12]. Увеличивая период связывания инсулина со своими рецепторами, метформин удлиняет время полураспада инсулина в печени. Препарат способен также улучшать усвоение инсулина периферическими тканями с помощью активации тирозинкиназы инсулинового рецептора и синтеза белков - Glut-1 и Glut-4. Кроме того, было выявлено *in vitro*, что метформин может уменьшать синтез AGE и экспрессию их специфических клеточных рецепторов, тем самым напрямую влияя на процесс гликирования [220]. Метформин доказал свою эффективность в профилактике развития СД 2 типа в многочисленных исследованиях [161,174,221,229]. В одном из основных исследований (DPP) показано, что применение метформина ассоциировалось с уменьшением частоты развития СД в 31% случаях с сохранением длительного эффекта у 83% пациентов. Вместе с тем у лиц возрастной категории 25-44 года, эффект от применения метформина и изменения образа жизни был соизмерим и приводил к уменьшению риска развития СД 2 типа на 44-53%. По результатам продленного исследования DPP (DPPOS), через 10 лет наблюдения у больных сохранялся эффект снижения перехода в СД 2 типа на 56% [214].

В нашем исследовании при оценке влияния четырех групп комбинированной фармакотерапии на гликемические показатели наиболее значимый положительный эффект был выявлен при приеме периндоприла в сочетании с моксонидином и метформином. Следует отметить, что применение у пациентов с АГ и ранними НУО, комбинированной фармакотерапии, включавшей иАПФ, АИР и бигуанид, приводило к статистически более выраженным позитивным изменениям основных показателей углеводного обмена, чем использование иАПФ, ТД и АК. Кроме того, 24 недели терапии периндоприлом в сочетании с индапамидом и амлодипином, оказывало меньший положительный эффект, чем применение комбинации периндоприла, индапамида и метформина/моксонидина у лиц с АГ и предиабетом.

Такой значимый положительный метаболический эффект, проявившийся при применении периндоприла в сочетании с моксонидином и метформином, можно объяснить их содружественным влиянием на ИР, заключавшемся в повышении чувствительности печени и периферических тканей к инсулину. Так, в

исследовании ALMAZ, применение бигуанидов и АИР в монотерапии, показало значимое уменьшение ИР, но эффект достигался различными путями [110]. Метформин приводил к снижению концентрации глюкозы крови натощак в результате подавления глюконеогенеза и гликогенолиза, тем самым повышая чувствительность глюкозы в печени. АИР, увеличивая чувствительность периферических тканей к инсулину, способствовали уменьшению уровня глюкозы крови после ПГТТ.

Подводя итоги проведенного исследования следует подчеркнуть, что нами были выявлены особенности параметров СМАД, ригидности сосудистой стенки, ЦАД и СФСМЛЖ, ТКИМ ОСА и ИР ПА у пациентов с АГ в сочетании с ранними НУО, что имеет как теоретическое, так и практическое значение. В этой связи важно, что наличие предиабета сопровождалось статистически значимо более выраженными изменениями большинства показателей СМАД, сосудистой жесткости, ЦАД и СФСМЛЖ, ТКИМ ОСА и ИР ПА у лиц с АГ по сравнению с больными АГ без НУО, большинство которых были сопоставимыми с таковыми у пациентов с АГ и СД 2 типа.

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 параметров СМАД, ригидности 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 тиазидоподобный диуретик в улучшении показателей ремоделирования миокарда ЛЖ.

Таким образом, результаты, полученные в нашем исследовании, продемонстрировали не только значимые изменения параметров СПАД, артериальной ригидности, 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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного нами исследования демонстрируют, что не только СД 2 типа, но и ранние НУО утяжеляют течение АГ, что имеет ценную практическую и прогностическую значимость. А именно, у пациентов с АГ и ранними НУО были зарегистрированы более выраженные патологические изменения показателей СМАД, артериальной ригидности, ЦАД, СФСМЛЖ, ТКИМ ОСА и IR ПА, чем у больных с «изолированной» АГ, причем большинство из них оказались сопоставимыми с таковыми у лиц с АГ в сочетании с СД 2 типа. Безусловно, это может явиться дополнительным фактором утяжеления течения АГ, ухудшения прогноза и повышения вероятности развития ССО. В связи с этим у этой категории лиц требуется проведение комбинированной фармакотерапии, направленной не только на достижение ЦУ АД, но и обеспечение кардио-, вазо-, нефропротекции и улучшение/нормализацию показателей углеводного обмена.

В нашем исследовании было установлено, что применение всех четырех изученных нами вариантов комбинированной фармакотерапии приводило через 24 недели к достижению ЦУ АД у 90-92,5% пациентов с АГ и предиабетом. Вместе с тем использование сочетания иАПФ, АИР и бигуанида у больных с ранними НУО сопровождалось более значимым улучшением основных показателей СПАД, ригидности артериальной стенки и ЦАД, чем при применении комбинаций иАПФ, ТД с бигуанидом/АИР, и обеспечивало сопоставимые антигипертензивный и вазопротективный эффекты в сравнении с комбинированной терапией, включавшей иАПФ, ТД и АК. Кроме того, эффективность влияния периндоприла и индапамида в комбинации с метформином или моксонидином на параметры СМАД, сосудистой жесткости и ЦАД, оказались сопоставимы.

Между тем применение комбинированной терапии, включавшей периндоприл, моксонидин и метформин у больных АГ с ранними НУО приводило к достаточно выраженному кардиопротективному эффекту, сопоставимому с таковым при использовании комбинаций периндоприла, индапамида и метформина/моксонидина. Кроме того, у пациентов с АГ и предиабетом на фоне

применения всех комбинаций препаратов отмечалось статистически значимое снижение IR ПА и тенденция к уменьшению ТКИМ ОСА.

Вместе с тем при оценке влияния четырех вариантов комбинированной фармакотерапии на гликемические показатели наиболее выраженный положительный эффект был выявлен при приеме иАПФ в сочетании с АИР и бигуанидом. Следует отметить, что использование у пациентов с АГ и предиабетом комбинации, включавшей периндоприл, моксонидин и метформин, сопровождалось статистически более значимыми положительными изменениями основных показателей углеводного обмена, чем применение периндоприла, индапамида и амлодипина. С другой стороны, 6 месяцев лечения иАПФ в сочетании с ТД и АК приводило к меньшему позитивному эффекту в отношении метаболических параметров, чем применение комбинаций иАПФ, ТД и бигуанида/АИР у лиц с АГ и предиабетом.

Таким образом, использование всех четырех схем комбинированной фармакотерапии у пациентов с АГ и ранними НУО обеспечивало положительное влияние на СПАД, артериальную ригидность, ЦАД, СФСМЛЖ, ТКИМ ОСА, IR ПА, и гликемический профиль. Однако применение периндоприла в сочетании с моксонидином и метформином продемонстрировало ряд преимуществ по сравнению с альтернативными комбинациями, что позволяет рассматривать данный вариант лечения весьма перспективным для использования у больных АГ и предиабетом.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

1. Больная Г., 43 лет, сотрудник дошкольного учреждения. Поступила в отделение дневного стационара ГБУЗ РА «Майкопская городская клиническая больница» с жалобами на повышение АД до 175/95 мм рт.ст., головную боль, учащенное сердцебиение, чувство нехватки воздуха, незначительную одышку при ходьбе.

Из анамнеза: считает себя больной в течение года. Обращалась к терапевту по месту жительства, была назначена антигипертензивная терапия. При снижении цифр АД до нормальных значений, прекратила принимать препараты. В течение последнего месяца отмечает повышение АД, в связи с чем возобновила прием эналаприла в дозе 10 мг/сутки и индапамида 2,5 мг/сутки. При этом уровень АД менее 150/85-90 мм рт.ст. не снижался.

Родов - 2. Беременностей - 2. Не курит. Наследственность отягощена: у отца и старшей сестры повышено АД и избыточная масса тела.

При обследовании: *ОТ*- 113 см. *ИМТ*-35,8 кг/м². Границы сердца: левая – на 1,0 см снаружи от левой средне-ключичной линии, правая - по правому краю грудины, верхняя – III ребро. Тоны сердца приглушены, ритм правильный с ЧСС 88 в мин. Акцент II тона на аорте. Систолический шум на верхушке. Пульс 88 в мин. АД на правой плечевой артерии 170/90 мм рт. ст., АД на левой - 165/85 мм рт. ст.

Кроме того были назначены дополнительные обследования с проведением необходимых расчетов. Обследования, в которых выявлены изменения представлены ниже:

БАК: глюкоза крови – 6,3 ммоль/л, креатинин - 86 мкмоль/л, мочевины – 6,4 ммоль/л, калий - 4,7 ммоль/л, натрий -140 ммоль/л, хлор – 107 ммоль/л, общий холестерин – 5,6 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности - 2,8 ммоль/л, триглицериды – 1,5 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности – 2,12 ммоль/л, мочевиная кислота - 242,6 мкмоль/л.

Индекс НОМА-IR – 4,2; *индекс Caro* – 0,37.

Скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ - 72 мл/мин/1,73 м².

Клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Голта – 119 мл/мин.

Микроальбумин мочи – 27 мг/сут.

ЭКГ: Ритм синусовый с ЧСС - 86 в мин. Горизонтальное положение электрической оси сердца. Индекс Соколова-Лайона - 35 мм.

Эхокардиография – выявлены изменения основных параметров СФСМЛЖ, представленные в таблице 1. Кроме того, у пациентки регистрировалась КГЛЖ и ДДЛЖ по I типу.

Триплексное сканирование брахиоцефальных артерий - ТКИМ ОСА справа - 0,89 мм, слева - 0,88 мм.

Триплексное сканирование ПА – IR в устье ПА справа - 0,63, слева - 0,62, IR сегментарных ПА справа - 0,63, слева - 0,61, IR междолевых ПА справа - 0,62, слева - 0,61.

СМАД – данные представлены в таблице 1. До назначения нами комбинированной фармакотерапии у пациентки наблюдалось превышение нормальных значений среднесуточных, дневных и ночных САД и ДАД, ИВ САД и ИВ ДАД в течение суток, и СУП САД. Кроме того, регистрировался патологический тип суточной кривой – «non-dipper». Имеются также изменения основных показателей жесткости сосудистой стенки и ЦАД, свидетельствующие об их повышении.

Установлен предварительный диагноз: Гипертоническая болезнь II стадии, достигнутая степень АГ 2, риск 3 (высокий). НГН. ГЛЖ. ДДЛЖ по I типу. Ожирение II степени.

Учитывая повышение АД в молодом возрасте, высокий ИМТ, повышение значений глюкозы в венозной крови, пациентке был назначен ПГТТ, что позволило выявить НГН (уровень глюкозы в капиллярной крови натощак составил- 5,9 ммоль/л, через 2 часа после ПГТТ -5,6 ммоль/л).

После проведения дополнительного обследования, определения инсулина крови натощак и HbA1c, результаты которых оказались 16 мкЕд/мл и 5,2% соответственно, пациентка была рандомизирована методом «конвертов» в группу 3, которым согласно дизайна исследования назначалась комбинация из трех

препаратов: периндоприл 5 мг/сутки + моксонидин 0,2 мг/сутки + метформин 1000 мг/сутки.

Таблица 1

Параметры СМАД, ригидности артериальной стенки, ЦАД, СФСМЛЖ у пациентки Г., 43 лет

Показатель	До лечения	Через 24 недели лечения
СМАД		
САД ₂₄ , mm Hg	141	107
ДАД ₂₄ , mm Hg	89	76
ПАД ₂₄ , mm Hg	52	31
САД _д , mm Hg	144	110
ДАД _д , mm Hg	90	78
ПАД _д , mm Hg	54	32
ИБ САД _д , %	90	0
Вар САД _д , mm Hg	18	7
ИБ ДАД _д , %	83	10
Вар ДАД _д , mm Hg	11	7
СУП САД, mm Hg /h	21	7
СУП ДАД, mm Hg /h	7	3
САД _н , mm Hg	131	98
ДАД _н , mm Hg	86	69
ПАД _н , mm Hg	45	29
ИБ САД _н , %	100	0
Вар САД _н , mm Hg	13	4
ИБ ДАД _н , %	100	37
Вар ДАД _н , mm Hg	8	4
Артериальная жесткость и ЦАД		
PWV _{ao} , m/s	10,7	9,7
AI _x , %	-21	-47
RWTТ, ms	122	137
ASI, mm Hg	177	106
PWV _{aoпр} , m/s	10,0	8,3
AI _{xпр} , %	-5	-46
RWTТпр, ms	119	152
ASIпр, mm Hg	129	108
САД _{ao24} , mm Hg	131	100
ДАД _{ao24} , mm Hg	91	77
ПАД _{ao24} , mm Hg	40	23
АД _{ao24 ср} , mm Hg	112	87
AI _{xao24} , %	28	8
AI _{xao24 пр} , %	41	9
САД _{aoд} , mm Hg	133	102
ДАД _{aoд} , mm Hg	92	79
ПАД _{aoд} , mm Hg	41	23

АД _{аод} ср, mmHg	113	89
АІХ _{аод} , %	25	7
АІХ _{аод} пр, %	40	10
САД _{аон} , mmHg	124	93
ДАД _{аон} , mmHg	88	70
ПАД _{аон} , mmHg	36	23
АД _{аон} ср, mmHg	106	80
АІХ _{аон} , %	42	13
АІХ _{аон} пр, %	44	6
СФСМЛЖ		
ФВ ЛЖ, %	62	63
КДР, см	5,01	4,98
ТЗС ЛЖ, см	1,1	1,08
ТМЖП, см	1,2	1,17
ММЛЖ, g	266,9	255,9
ИММЛЖ, g/m ²	130,6	125,4
КСР, см	4,1	3,98
s' _{МЖП} , см/с	8,0	8,3
s' _{бок} , см/с	8,1	8,5
Е/А	0,86	1,0
DT, ms	152	139
IVRT, ms	111	100
Е/е' _{МЖП}	6,9	6,5
Е/е' _{бок}	6,4	6,1
Теі-индекс	0,48	0,45
Теіm-индекс МЖП	0,50	0,47
Теіm-индекс бок. стенки	0,49	0,46

Через 4 недели уровень офисного АД составил - 145/84 мм рт. ст., ЧСС-76 в минуту. Больная отмечала улучшение самочувствия. Была продолжена комбинированная фармакотерапия с коррекцией лечения (увеличена доза периндоприла до 10 мг/сут.).

Через 8 недель лечения офисное АД регистрировалось в пределах 130/78 мм рт. ст. Пациентка продолжила прием препаратов в тех же дозах. При осмотре больной через 12 и 24 недели уровень офисного АД был соответственно 128/77 и 124/78 мм рт. ст.

Через 24 недели при исследовании получены следующие результаты:
 ОТ – 111 см. ИМТ снизился на 1,4 кг/м² и составил 34,4 кг/м².

БАК: глюкоза в капиллярной крови натощак – 5,2 ммоль/л, через 2 часа после ПГТТ-5,2 ммоль/л, креатинин - 84 мкмоль/л, мочеви́на – 6,0 ммоль/л, калий - 4,5 ммоль/л, натрий -140 ммоль/л, хлор – 105 ммоль/л, общий холестерин – 4,6 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности - 2,5 ммоль/л, триглицериды – 1,3 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности – 1,51 ммоль/л, моче́вая кислота – 224 мкмоль/л.

Инсулин крови натощак - 13 мкЕд/мл, *HbA1c* - 5,1%. *Индекс НОМА-IR* – 3,0; *индекс Caro* – 0,4.

Скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ - 74 мл/мин/1,73 м².

Клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Голта – 117 мл/мин.

Микроальбумин мочи – 26 мг/сут.

Триплексное сканирование брахиоцефальных артерий - ТКІМ ОСА справа - 0,88 мм, слева - 0,87 мм.

Триплексное сканирование ПА – ІR в устье ПА справа - 0,62, слева - 0,61, ІR сегментарных ПА справа - 0,62, слева - 0,61, ІR междолевых ПА справа - 0,61, слева - 0,61.

Параметры СМАД, артериальной ригидности, ЦАД и СФСМЛЖ на фоне лечения представлены в таблице 1. На фоне лечения продемонстрирована положительная динамика наиболее значимо проявившаяся в изменениях среднесуточных, дневных и ночных показателей САД, ДАД, ПАД, САД_{ао}, ДАД_{ао}, ПАД_{ао}, АД_{ао} ср и АІх_{ао}, показателей «нагрузки давлением», СУП САД, Вар САД_д, Вар САД_н, Вар ДАД_д, RWTT, PWV_{ао}, АІх, ASI, ТМЖП, ТЗС ЛЖ, s'_{МЖП}, s'_{бок}, ММЛЖ, ИММЛЖ, E/A, DT, IVRT, E/e'_{МЖП}, E/e'_{бок}, Tei-индекса, Teim-индекса МЖП и боковой стенки.

Кроме того, у пациентки наблюдалась нормализация СПАД: трансформация типа «non-dipper» в «dipper» (СИ исходно – 9%, СИ через 24 недели лечения – 15%).

При применении лекарственных препаратов побочных эффектов зафиксировано не было.

Резюмируя полученные данные сделан вывод о том, что применение у пациентки с АГ и предиабетом комбинированной фармакотерапии, включавшей

иАПФ - периндоприл, АИР - моксонидин и бигуанид - метформин обеспечивало выраженный антигипертензивный эффект, что проявлялось в достижении ЦУ АД, улучшении основных параметров СМАД и нормализации суточного ритма АД. Кроме того, наблюдались достаточно выраженное уменьшение ригидности сосудистой стенки и ЦАД, и позитивные изменения СФСМЛЖ, ТКИМ ОСА и IR ПА.

2. Больная Б., 63 лет, пенсионерка. Поступила в отделение дневного стационара ГБУЗ РА «Майкопская городская клиническая больница» с жалобами на повышение АД до 180/90 мм рт.ст., головную боль, учащенное сердцебиение, чувство нехватки воздуха, незначительную одышку при ходьбе, общую слабость.

Из анамнеза: повышение АД отмечает около 4-5 лет. Наблюдается у терапевта по месту жительства. Регулярно принимает берлиприл 10 мг/сутки, конкор 5 мг/сутки, тромбо-АСС 100 мг/сутки. В течение последнего месяца отмечает повышение АД до 180-190/90 мм рт. ст., пользуется каптоприлом и анаприлином.

Менопауза с 49 лет. Родов - 2. Беременностей - 2. Не курит. Наследственность отягощена: отец перенес инсульт в 53 года.

При обследовании: *ОТ* - 123 см. *ИМТ* - 40,1 кг/м². Границы сердца: левая-смещена на 1,0 см кнаружи от левой средне-ключичной линии, справа - по правому краю грудины, верхняя- III ребро. Тоны сердца приглушены, ритм правильный с ЧСС 86 в мин. Акцент II тона на аорте. Систолический шум на верхушке. Пульс 86 в мин. АД на правом плечевой артерии - 176/92 мм рт. ст., АД на левой - 172/90 мм рт. ст.

Кроме того были назначены дополнительные обследования с проведением необходимых расчетов. Обследования, в которых выявлены изменения представлены ниже:

БАК: глюкоза крови-6,4 ммоль/л, креатинин - 88 мкмоль/л, мочевины - 6,5 ммоль/л, калий - 4,9 ммоль/л, натрий -145 ммоль/л, хлор - 109 ммоль/л, общий холестерин - 6,6 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности - 3,08 ммоль/л, триглицериды - 2,04

ммоль/л, липопротеиды высокой плотности – 2,59 ммоль/л; мочевиная кислота – 423 мкмоль/л.

Индекс НОМА-IR – 4,56; *индекс Саго* – 0,28.

Скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ - 60 мл/мин/1,73 м².

Клиренс креатинина по Кокрофту-Голту - 103 мл/мин.

Микроальбумин мочи – 31 мг/сут.

ЭКГ: ритм синусовый с ЧСС 82 в мин. Горизонтальное положение электрической оси сердца. Индекс Соколова-Лайона - 36 мм.

Эхокардиография – выявлены изменения основных параметров СФСМЛЖ, представленные в таблице 2. Кроме того, у пациентки зарегистрированы КГЛЖ и ДДЛЖ по I типу.

Триплексное сканирование брахиоцефальных артерий - ТКИМ ОСА справа - 0,92 мм, слева - 0,91 мм.

Триплексное сканирование ПА – IR в устье почечной артерии справа - 0,65, слева - 0,64, IR сегментарных артерий справа - 0,64, слева - 0,63, IR междолевых артерий справа - 0,63, слева - 0,63.

СМАД - данные представлены в таблице 2. Имеется превышение нормальных значений среднесуточных, дневных и ночных САД, ДАД и ПАД, ИВ САД и ИВ ДАД, ВарСАД и ВарДАД в течение суток, СУП САД и СУП ДАД. Кроме того зарегистрирован патологический тип суточной кривой – «night-peaker». Выявлены также изменения основных показателей жесткости сосудистой стенки и ЦАД.

Установлен предварительный диагноз: Гипертоническая болезнь II стадии, достигнутая степень АГ 2, риск 3 (высокий). НТГ. ГЛЖ. ДДЛЖ по I типу. Ожирение III степени.

Учитывая повышение АД и высокий ИМТ пациентке был назначен ПГТТ, выполнение которого позволило выявить НТГ (глюкоза в капиллярной крови натощак оказалась 5,4 ммоль/л, через 2 часа после ПГТТ – 8,0 ммоль/л).

После проведения дополнительного обследования, определения инсулина крови натощак и HbA1c, результаты которых оказались 19 мкЕд/мл и 5,7% соответственно, пациентка была рандомизирована методом «конвертов» в группу

2, которым по дизайну исследования назначалась комбинация из трех препаратов: периндоприл 5 мг/сутки + индапамид 1,5 мг/сутки + моксонидин 0,2 мг/сутки. Кроме того, был рекомендован розувастатин в стартовой дозе 10 мг/сутки с последующим через 2 месяца увеличением до 20 мг/сутки.

Таблица 2

Параметры СМАД, ригидности артериальной стенки, ЦАД, СФСМЛЖ у пациентки Б., 63 лет

Показатель	До лечения	Через 24 недели лечения
СМАД		
САД ₂₄ , mm Hg	153	130
ДАД ₂₄ , mm Hg	85	74
ПАД ₂₄ , mm Hg	68	56
САД _д , mm Hg	155	135
ДАД _д , mm Hg	86	76
ПАД _д , mm Hg	69	59
ИВ САД _д , %	77	39
ВарСАД _д , mm Hg	21	15
ИВ ДАД _д , %	43	27
ВарДАД _д , mm Hg	15	12
СУП САД, mm Hg /h	40	4
СУП ДАД, mm Hg /h	19	9
САД _н , mm Hg	147	123
ДАД _н , mm Hg	84	68
ПАД _н , mm Hg	63	55
ИВ САД _н , %	76	56
ВарСАД _н , mm Hg	19	11
ИВ ДАД _н , %	41	25
ВарДАД _н , mm Hg	13	8
Артериальная жесткость и ЦАД		
PWV _{ao} , m/s	10,2	9,9
AI _x , %	-26	-32
RWTТ, ms	130	142
ASI, mm Hg	211	183
PWV _{aoпр} , m/s	9,0	8,5
AI _{xпр} , %	-36	-37
RWTТпр, ms	153	163
ASIпр, mm Hg	173	147
САД _{ao24} , mm Hg	143	123
ДАД _{ao24} , mm Hg	88	76
ПАД _{ao24} , mm Hg	55	47
АД _{ao24ср} , mm Hg	112	96
AI _{xao24} , %	16	13
AI _{xao24пр} , %	14	10

САД _{аод} , mmHg	145	125
ДАД _{аод} , mmHg	88	78
ПАД _{аод} , mmHg	57	47
АД _{аод} ср, mmHg	113	100
AI _{х_{аод}} , %	16	15
AI _{х_{аод}Пр} , %	20	18
САД _{аон} , mmHg	137	116
ДАД _{аон} , mmHg	87	69
ПАД _{аон} , mmHg	50	47
АД _{аон} ср, mmHg	108	89
AI _{х_{аон}} , %	15	13
AI _{х_{аон}Пр} , %	12	10
СФСМЛЖ		
ФВ ЛЖ, %	64,5	66
КДР, cm	5,1	4,98
ТЗС ЛЖ, cm	1,1	1,07
ТМЖП, cm	1,15	1,12
ММЛЖ, g	266,7	246,2
ИММЛЖ, g/m ²	118,9	109,9
КСР, cm	4,2	3,88
s' _{МЖП} , cm/s	7,7	8,2
s' _{бок} , cm/s	7,6	8,0
E/A	0,61	0,9
DT, ms	189	183
IVRT, ms	144	117
E/e' _{МЖП}	7,1	6,7
E/e' _{бок}	7,1	6,8
Tei-индекс	0,49	0,47
Teim-индекс МЖП	0,52	0,47
Teim-индекс бок. стенки	0,53	0,49

Через 4 недели уровень офисного АД составил - 156/86 мм рт. ст., ЧСС-79 в минуту. Пациентка отмечала улучшение самочувствия. Была продолжена комбинированная фармакотерапия с коррекцией лечения (увеличена доза периндоприла до 10 мг/сутки).

Через 8 недель лечения - офисное АД составило 145/80 мм рт. ст. Коррекция антигипертензивной терапии состояла в увеличении дозы моксонидина до 0,4 мг/сут. Через 12 недель отмечалось улучшение самочувствия, уровень офисного АД достиг - 139/78 мм рт. ст. Пациентка продолжила прием комбинированной терапии. Через 24 недели уровень офисного АД – 135/76 мм рт. ст.

При исследовании через 6 месяцев получены следующие результаты:

ОТ- 120 см. *ИМТ*-39,3 кг/м².

БАК: глюкоза в капиллярной крови натощак – 5,3 ммоль/л, через 2 часа после ПГТТ- 7,6 ммоль/л, креатинин - 80 мкмоль/л, мочевины – 6,3 ммоль/л, калий – 5,1 ммоль/л, натрий -140 ммоль/л, хлор – 106 ммоль/л, общий холестерин – 4,98 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности - 2,1 ммоль/л, триглицериды – 1,6 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности – 2,15 ммоль/л; мочевины – 424 мкмоль/л.

Инсулин крови натощак - 17 мкЕд/мл, *НbA1c* - 5,7%. *Индекс НОМА-IR* – 4,0; *индекс Caro* – 0,31.

Скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ - 68 мл/мин/1,73 м².

Клиренс креатинина по Кокрофту-Голту - 112 мл/мин.

Микроальбумин мочи – 29 мг/сут.

Триплексное сканирование брахиоцефальных артерий - ТКІМ справа - 0,91 мм, слева - 0,9 мм.

Триплексное сканирование ПА – ІR в устье ПА справа - 0,64, слева - 0,64, ІR сегментарных ПА справа - 0,63, слева - 0,62, ІR междолевых ПА справа - 0,62, слева - 0,63.

Параметры СМАД, артериальной ригидности, ЦАД и СФСМЛЖ на фоне лечения представлены в таблице 2. Наблюдалась положительная динамика наиболее выражено проявившаяся в изменении среднесуточных, дневных и ночных показателей САД, ДАД, ПАД, САД_{ао}, ДАД_{ао}, ПАД_{ао}, АД_{ао}ср и АІх_{ао}, показателей «нагрузки давлением», СУП САД, RWTТ, ТМЖП, ТЗС ЛЖ, s'_{МЖП}, s'_{бок}, ММЛЖ, ИММЛЖ, E/A, DT, IVRT, E/e'_{МЖП}, E/e'_{бок}, Tei-индекса, Teim-индекса МЖП и боковой стенки.

Кроме того, у пациентки наблюдалась нормализация СПАД: трансформация типа «non-dipper» в «dipper».

Лечение не сопровождалось нежелательными явлениями и хорошо переносилось пациенткой.

Таким образом, при выявлении сопутствующего предиабета у пациентки с АГ, применение комбинированной фармакотерапии, включавшей иАПФ - периндоприл, ТД – индапамид и АИР - моксонидин обеспечивало выраженный антигипертензивный эффект, что проявлялось в достижении ЦУ АД, улучшении основных параметров СМАД и нормализации суточного ритма АД. Кроме того, уменьшились жесткость сосудистой стенки, ЦАД, ТКИМ ОСА, IR ПА и улучшилось СФСМЛЖ.

Представленные клинические примеры подтверждают в целом полученные нами результаты исследования, представленные в соответствующих главах.

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 мониторинга 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, моксонида 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, моксонида 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 моксонида 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 сердечно-сосудистых 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, ТКМ 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	- артериальная гипертония
АД	- артериальное давление
АД _{ао ср}	- среднее артериальное давление в аорте
АИР	- агонисты имидазолиновых рецепторов
АК	- антагонист(ы) кальция
АПФ	- ангиотензинпревращающий фермент
АТ	- ангиотензин
Вар	- вариабельность
ВУП	- величина утреннего подъема
ГЛЖ	- гипертрофия миокарда левого желудочка
ДАД	- диастолическое артериальное давление
ДАД _{ао}	- диастолическое артериальное давление в аорте
ДДЛЖ	- диастолическая дисфункция левого желудочка
ДФЛЖ	- диастолическая функция левого желудочка
иАПФ	- ингибитор(ы) ангиотензинпревращающего фермента
ИВ	- индекс времени
ИММЛЖ	- индекс массы миокарда левого желудочка
КГЛЖ	- концентрическая гипертрофия левого желудочка
КДР	- конечный диастолический размер
КРЛЖ	- концентрическое ремоделирование левого желудочка
КСР	- конечный систолический размер
ЛЖ	- левый желудочек
ММЛЖ	- масса миокарда левого желудочка
НГН	- нарушенная гликемия натощак
НТГ	- нарушенная толерантность к глюкозе
НУО	- нарушения углеводного обмена
ОПСС	- общее периферическое сосудистое сопротивление
ОСА	- общая сонная артерия

ОТС	- относительная толщина стенок
ПА	- почечные артерии
ПАД	- пульсовое артериальное давление
ПАД _{ао}	- пульсовое артериальное давление в аорте
показатель ₂₄	- значение показателя в течение суток
показатель _д	- значение показателя в дневное время
показатель _н	- значение показателя в ночное время
РААС	- ренин – ангиотензин – альдостероновая система
САД	- систолическое артериальное давление
САД _{ао}	- систолическое артериальное давление в аорте или аортальное
САС	- симпато – адреналовая система
СД	- сахарный диабет
СМАД	- суточное мониторирование артериального давления
СПАД	- суточный профиль артериального давления
СРПВ	- скорость распространения пульсовой волны
ССЗ	- сердечно-сосудистые заболевания
ССО	- сердечно-сосудистые осложнения
СУП	- скорость утреннего подъема
СФСМЛЖ	- структурно-функциональное состояние миокарда левого желудочка
ТД	- тиазидоподобный диуретик
ТЗС ЛЖ	- толщина задней стенки левого желудочка
ТКИМ	- толщина комплекса интима–медиа общих сонных артерий
ТМЖП	- толщина межжелудочковой перегородки
ФВ	- фракция выброса
ЦАД	- центральное аортальное давление
ЦУ АД	- целевой уровень артериального давления
ЧСС	- частота сердечных сокращений
ЭГЛЖ	- эксцентрическая гипертрофия левого желудочка
А	- максимальная скорость потока позднего наполнения левого желудочка

AIx	- индекс аугментации
AIx _{пр}	- AIx, приведенный к ЧСС 75 уд/мин
AIx _{ао}	- индекс аугментации в аорте
ASI	- индекс ригидности артерий
ASI _{пр}	- параметры ASI, приведенные к САД 100 мм рт.ст. и ЧСС 60 уд/мин
dP/dT	- максимальная скорость нарастания АД
DT	- время замедления раннего диастолического наполнения
E	- максимальная скорость потока раннего наполнения левого желудочка
ED	- длительность периода изгнания
ET	- время выброса в аорту
HbA1c	- гликированный гемоглобин
IVRT	- время изоволюметрического расслабления
IVCT	- время изоволюметрического сокращения
IR	- индекс резистентности
PWV _{ао}	- скорость распространения пульсовой волны в аорте
PWV _{ао} пр	- параметры PWV _{ао} , приведенные к САД 100 мм рт.ст. и ЧСС 60 уд/мин
PPA	- амплификация пульсового давления
RWTT	- время распространения отраженной волны
RWTT _{пр}	- параметры RWTT, приведенные к САД 100 мм рт.ст. и ЧСС 60 уд/мин
SEVR	- индекс субэндокардиального кровотока
s'	- пиковая скорость систолического движения фиброзного кольца
e'	- пиковая скорость раннего диастолического движения фиброзного кольца
a'	- пиковая скорость позднего диастолического движения фиброзного кольца

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеев, Ф. Т. Диастолическая сердечная недостаточность: 10 лет знакомства / Ф. Т. Агеев // Сердечная недостаточность. – 2010. - Т.11, №1 (57). - С. 69-76.
2. Адзериho, И. Э. Артериальная гипертензия: упруго-эластические свойства крупных артериальных сосудов и эффективность антигипертензивной терапии / И. Э. Адзериho // Медицинские новости. – 2010. - № 10. – С. 24-30.
3. Алехин, М. Н. Миокардиальный индекс общей дисфункции сердца (Tei-индекс), возможности и ограничения / М. Н. Алехин, Б. Я. Барт, В. Н. Ларина [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2007. - № 1. - С. 119-125.
4. Арутюнов, Г. П. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Г. П. Арутюнов, Е. И. Баранова, О. Л. Барбараш [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. - № 25 (3). – С. 149-218.
5. Бадин, Ю. В. ЭПОХА-АГ 1998-2017 гг.: динамика распространенности, информированности об артериальной гипертензии, охвате терапией и эффективного контроля артериального давления в Европейской части РФ / Ю. В. Бадин, И. В. Фомин, Ю. Н. Беленков [и др.] // Кардиология. – 2018. - № 59 (1S). - С. 34–42.
6. Бандурко, Е. В. Сравнительная оценка жесткости сосудов у больных с сахарным диабетом 2-го типа и ранними нарушениями углеводного обмена по данным неинвазивной артериографии / Е. В. Бандурко, Р. В. Захаренко, В. Н. Исакова [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. - 2014. - № 2. - С. 16-19.
7. Барбараш, О. Л. Предиабет как междисциплинарная проблема: определение, риски, подходы к диагностике и профилактике сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых осложнений / О. Л. Барбараш, М. И. Воевода, Г. Р. Галстян [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. - № 24 (4). – С. 83-91.
8. Бойцов, С. А. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ / С. А. Бойцов, Ю. А. Баланова, С. А. Шальнова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. - № 13 (4). - С. 4-14.

9. Бутрова, С. А. Адипоцитокينات: резистин и фактор некроза опухолей- α у мужчин с абдоминальным ожирением / С. А. Бутрова, Е. В. Ершова, А. В. Ильин // Ожирение и метаболизм. - 2007. - №4. - С. 30–33.
10. Васюк, Ю. А. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике / Ю. А. Васюк, С. В. Иванова, В. В. Скибицкий [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. - № 15 (2). – С. 4-19.
11. Гугова, С. Р. Особенности суточного профиля артериального давления у больных артериальной гипертензией с нарушениями углеводного обмена / С. Р. Гугова, А. В. Фендрикова, М. В. Скибицкая // Сеченовский вестник. - 2018. - №1 (31). - С. 34-39.
12. Дедов, И. И. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ: Рук. для практикующих врачей / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, Е. Н. Андреева [и др.]; под общ. ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – М.: Литтерра, 2006. – 1080 с.
13. Дедов, И. И. Сахарный диабет и артериальная гипертензия/ И. И. Дедов, М. В. Шестакова. - М.:ООО «Медицинское информационное агенство». – 2006. -344с.: ил., табл.
14. Дедов, И. И. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика / И. И. Дедов, М. В. Шестакова. - М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агенство», 2011. - 808 с.: ил.
15. Дедов, И. И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. - 7-й выпуск. // Сахарный диабет. - 2015. – № 18 (1S). – С. 1-112.
16. Дедов, И. И. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, Г. Р. Галстян // Сахарный диабет. – 2016. - № 19 (2). – С. 104-112.
17. Дедов, И. И. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клиничко-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного

- диабета / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К. Викулова // Сахарный диабет. -2017. - № 20 (1). - С.13-41.
18. Дедов, И. И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. - 9-й выпуск. // Сахарный диабет. – 2019. – № 22 (S1). – С. 1-212.
19. Дружилов, М. А. Субклиническое поражение сосудов у нормотензивных пациентов с абдоминальным ожирением: фокус на артериальную жесткость / М. А. Дружилов, В. В. Отмахов, Ю. Е. Бетелева [и др.] // Системные гипертензии. - 2013. - № 10 (2). – С. 46-52.
20. Ерина, А. М. Эпидемиология артериальной гипертензии в Российской Федерации – важность выбора критериев диагностики / А. М. Ерина, О. П. Ротарь, В. Н. Солнцев [и др.] // Кардиология. – 2019. - № 59 (6). – С. 5-11.
21. Жернакова, Ю. В. Взаимосвязь степени нарушений углеводного обмена с тяжестью артериальной гипертензии и липидным спектром у больных с метаболическим синдромом / Ю. В. Жернакова, И. Е. Чазова, С. П. Олимпиева [и др.]. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. - № 11 (2). - С. 13-18.
22. Жернакова, Ю. В. Артериальная гипертензия у больных с метаболическими нарушениями: особенности и тактика лечения / Ю. В. Жернакова, Г. Х. Шарипова, И. Е. Чазова // Системные гипертензии. - 2015. - № 12 (1). - С. 52-57.
23. Задионченко, В. С. Алгоритм выбора препарата для лечения артериальной гипертензии / В. С. Задионченко, А. М. Щикота, А. А. Ялымов [и др.] // Русский медицинский журнал. - 2017. - №4. - С. 296-301.
24. Карпов, Ю. А. Результаты клинического этапа национальной программы ПРЕМЬЕРА / Ю. А. Карпов, С. А. Шальнова, А. Д. Деев // Прогресс в кардиологии. – 2006. - № 2. – С. 1-4.
25. Кобалава, Ж. Д. Артериальная гипертензия в XXI веке: Достижения, проблемы, перспективы / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Бионика Медиа, 2015. - 364 с.

26. Кобалава, Ж. Д. Влияние комбинированной терапии на центральное аортальное давление и артериальную ригидность / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская, И. М. Семагина // Атеротромбоз. - 2016. - № 2. - С. 98-106.
27. Кобалава, Ж. Д. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов / Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии / Ж. Д. Кобалава, А. О. Конради, С. В. Недогода // Российский кардиологический журнал. – 2018. - № 23 (12). – С. 131–142.
28. Конради, А.О. Структурно-функциональные параметры миокарда у больных гипертонической болезнью в зависимости от массы тела, типа ожирения и состояния углеводного обмена / А. О. Конради, А. В. Жукова, Т. А. Винник [и др.] // Артериальная гипертензия. - 2002. - №8 (1). - С. 12–16.
29. Корнеева, М. Н. Ранние нарушения углеводного обмена в кардиологической практике: диагностика и лечение / М. Н. Корнеева, Е. А. Поддубская, Б. У. Марданов [и др.]. – Москва.: ИЗД-ВО, 2017. - 107с.
30. Косентино, Ф. Рекомендации ESC/EASD по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям / Ф. Косентино, П. Д. Грант, В. Абоянс [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2020. - № 25 (4). – С. 101-161.
31. Котовская, Ю. В. Аортальное давление: современные представления о клиническом и прогностическом значении его показателей / Ю. В. Котовская, Ж. Д. Кобалава // Медицинский совет. - 2013. - № 3. - С. 26-33.
32. Котовская, Ю. В. Фиксированная комбинация индапамида-ретард и амлодипина: новый подход к эффективному контролю систолического артериального давления / Ю. В. Котовская, Е. Н. Дудинская, О. Н. Ткачева // Кардиология. – 2017. - № 57 (11). – С. 76–83.
33. Лелюк, В. Г. Методические аспекты ультразвуковых ангиологических исследований (методическое пособие) / В. Г. Лелюк, С. Э. Лелюк. - М.: Издат. дом «Реальное время», 2002. – 44 с.
34. Лелюк, В. Г. Ультразвуковая ангиология / В. Г. Лелюк, С. Э. Лелюк. - М.: Издат. дом «Реальное время», 2003. – 324 с., ил.

35. Мамедов, М. Н. Определение маркеров ускоренной конверсии сахарного диабета у пациентов с различным сердечно-сосудистым риском / М. Н. Мамедов, М. Н. Корнеева // Российский кардиологический журнал. – 2016. - № 12 (140) – С. 49-52.
36. Мансия, Г. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии / Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского общества Гипертензии (European Society of Hypertension, ESH) и Европейского Общества Кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) // Российский кардиологический журнал. - 2014. - №1 (105). – С. 7-94.
37. Марвик, Т. Х. Рекомендации по применению эхокардиографии при артериальной гипертензии у взрослых: отчет Европейской ассоциации по сердечно-сосудистой визуализации (EACVI) и Американского эхокардиографического общества (ASE) / Т. Х. Марвик, Т. С. Гиллеберт, Г. Ауригемма [и др.] // Системные гипертензии. – 2017. - №14 (2). - С. 6-28.
38. Мартынюк, Т. В. Эффективность и безопасность фиксированной комбинации малых доз периндоприл/индапамида у пациентов с артериальной гипертензией в условиях реальной клинической практики (многоцветное, открытое, проспективное исследование СТраТегия) / Т. В. Мартынюк, И. П. Колос, И. Е. Чазова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика – 2007. - № 6 (8). – С. 21–27.
39. Мкртумян, А. М. Метформин-общепризнанный препарат первого выбора у больных сахарным диабетом 2-го типа / А. М. Мкртумян // Медицинский совет. - 2018. - № 4. - С. 20-27.
40. Нанчикеева, М. Л. Эндотелиальная дисфункция и ремоделирование внутрисосудов как основа формирования гипертонической нефропатии / М. Л. Нанчикеева, Л. В. Козловская, В. В. Фомин [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2009. - № 5. - С. 84-94.
41. Нанчикеева, М. Л. Значение ультразвукового исследования для оценки эффективности органопротективной терапии у больных гипертонической болезнью // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2010. - № 6. - С. 74-81.

42. Напалков, Д. А. Российская наблюдательная программа АЛГОРИТМ: реализация идеи комбинированной антигипертензивной и гиполипидемической терапии для достижения клинического результата в рутинной клинической практике / Д. А. Напалков от имени участников наблюдательной программы АЛГОРИТМ // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2019. - №15 (6). - С. 779-788.
43. Небиеридзе, Д. В. Оценка частоты поражения органов мишеней у пациентов с артериальной гипертензией, впервые обратившиеся на амбулаторный прием к врачу / Д. В. Небиеридзе, Т. В. Камышова, А. А. Сарычева // Фарматека. - 2016. - № 9 (322). – С. 43-47.
44. Небиеридзе, Д. В. Европейские рекомендации по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии 2018 года: комментарии специалистов Российского кардиологического общества / Д. В. Небиеридзе, Л. И. Гапон, О. П. Ротарь [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2018. - № 24 (6). – С. 602–622.
45. Небиеридзе, Д. В. Возможности агонистов имидазолиновых рецепторов в терапии артериальной гипертензии / Д. В. Небиеридзе // РМЖ «Медицинское обозрение». – 2019. - №1 (II). - С. 83-86.
46. Недогода, С. В. Возможность коррекции Равелом СР факторов риска при артериальной гипертензии на фоне ожирения / С. В. Недогода, И. Н. Барыкина, У. А. Брель [и др.] // Системные гипертензии. - 2007. - № 1. – Прил. «Consilium Medicum». - С. 17–21.
47. Недогода, С.В. Возможности фиксированной комбинации амлодипина, индапамида и периндоприла, у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией / С. В. Недогода, Е. В. Чумачек, А. А. Ледяева [и др.]. Кардиология. – 2017. - №57 (6). - С. 29-32.
48. Недогода, С. В. Алгоритмы ведения пациента с артериальной гипертензией / А. В. Недогода, Ж. Д. Кобалава, А. О. Конради [и др.]. - СПб: Издательство: ООО Содействия профилактике и лечению артериальной гипертензии «Антигипертензивная лига», 2019. - 88с.

49. Оганов, Р. Г. Метаболические эффекты блокаторов рецепторов ангиотензину II / Р. Г. Оганов, Д. В. Небиеридзе // Кардиология. - 2002. - № 3. - С. 35-39.
50. Оганов, Р. Г. Школа по диагностике и лечению метаболического синдрома: Пособие для врачей / Р. Г. Оганов, С. А. Бутрова, Д. В. Небиеридзе [и др.]; под ред. Р. Г. Оганова, М. Н. Мамедова.- М.: «МИГ «Медицинская книга», 2007. – 64 с.: ил.
51. Оганов, Р. Г. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003-2010гг. / Р. Г. Оганов, Т. Н. Тимофеева, И. Е. Колтунов [и др.]. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. - № 10 (1). – С. 32-36.
52. Панченкова, Л. А. Артериальная гипертензия, ассоциированная с метаболическим синдромом: фокус на суточные профили центрального аортального давления и сосудистой жесткости / Л. А. Панченкова, Л. А. Андреева, Х. А. Хамидова [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2016. - № 3. –С. 6-12.
53. Погосова, Н. В. Эффективность первичной профилактики заболеваний, обусловленных атеросклерозом, у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском в России и других странах Европы (часть 1) / Н. В. Погосова, Р. Г. Оганов, С. А. Бойцов [и др.] // Кардиология. – 2017. – № 57 (S1). – Ч. 1. - С. 333-344.
54. Риден, Л. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. EASD/ESC / Л. Риден, С. Берне, Л. Меллбин [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2014. - № 3 (107). – С. 7-61.
55. Рогоза, А. Н. Суточное мониторирование артериального давления при гипертензии / А. Н. Рогоза, В. П. Никольский, Е. В. Ощепкова [и др.]; под ред. Г. Г. Арабидзе, О. Ю. Атькова. – М. Издательство Российского НПК МЗ РФ, 2005. - С. 37.
56. Ройтберг, Г. Е. Метаболический синдром / под ред. Г.Е. Ройтберга. - М.: МЕД-пресс-информ, 2007. – 224 с.: ил.
57. Сапожникова, И. Е. Ремоделирование сердца у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от состояния углеводного обмена / И. Е. Сапожникова,

Е. И. Тарловская, А. К. Тарловский [и др.] // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2011. - № 10 (2). – С. 85-88.

58. 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.

59. 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.

60. Стаценко, М. Е. Особенности показателей суточного мониторирования центрального аортального давления у больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа / М. Е. Стаценко, М. В. Деревянченко, М. Н. Титаренко [и др.] // Вестник ВолгГМУ. – 2017. - № 4 (64). - С. 46-49.

61. Стаценко, М. Е. Органопротективные свойства терапии фиксированной комбинацией периндоприла и амлодипина у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом типа 2 / М. Е. Стаценко, С. В. Туркина, М. Н. Титаренко // Системные гипертензии. – 2018. - № 15 (1). – С. 51 - 55.

62. Сунцов, Ю. И. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности в Российской Федерации / Ю. И. Сунцов, Л. Л. Болотская, О. В. Маслова [и др.] // Сахарный диабет. - 2011. - № 1. - С. 15-18.

63. Толкачева, В. В. Состояние углеводного обмена и трансформация предиабета в сахарный диабет тип 2 в зависимости от метода диагностики у пациентов с артериальной гипертензией высокого сердечно-сосудистого риска без сахарного диабета в анамнезе / В. В. Толкачева, С. В. Виллевалде, Ж. Д. Кобалава // Артериальная гипертензия. - 2012. - № 18 (2). - С. 83-95.

64. Уильямс, Б. 2018 ЕОК/ЕОАГ Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией / Б. Уильямс, Г. Мансия, В. Спиринг [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. - № 23 (12). – С. 143–228.

65. 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. Гугова, В. В. Скибицкий, А. В. Скибицкий // Системные гипертензии. – 2018. – № 15 (3). - С. 44 - 49.
66. Цанава, И. А. Метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания / И. А. Цанава, Л. А. Шаронова, А. Ф. Вербовой // РМЖ. - 2017. - № 11. - С. 785-789.
67. Чазов, Е. И. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний / под общ. ред. Е. И. Чазова, Ю. А. Карпова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 784 с.
68. Чазова, И. Е. Метаболический синдром / И. Е. Чазова, В. Б. Мычка. - М.: Медиа Медика, 2004. – 168 с.
69. Чазова, И. Е. Окончательные результаты программы МИНОТАВР (пациенты с метаболическим синдромом - эффективность и переносимость Арифона Ретард в лечении артериальной гипертонии) / И. Е. Чазова, В. Б. Мычка // Concilium Medicum. – 2006. - № 11. – С. 11-15.
70. Чазова, И. Е. Распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертонией / И. Е. Чазова, Ю. В. Жернакова, Е. В. Ощепкова [и др.] // Кардиология. – 2014. – № 54 (10). - С.4-12.
71. Чазова, И. Е. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертонией с метаболическими нарушениями / И. Е. Чазова, С. В. Недогода, Ю. В. Жернакова [и др.] // Кардиологический вестник. - 2014. - № 9 (1). - С. 3-57.
72. Чазова, И. Е. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии / И. Е. Чазова, Е. В. Ощепкова, Ю. В. Жернакова // Кардиологический вестник. – 2015. – № 10 (1). - С. 5-30.
73. Чазова, И. Е. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии / И. Е. Чазова, Ю. В. Жернакова // Системные гипертензии. – 2019. - № 16 (1). – С. 6-31.

74. Чазова, И. Е. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертонией с метаболическими нарушениями и сахарным диабетом 2-го типа / Российское медицинское общество по артериальной гипертонии // Системные гипертензии. – 2020. - № 17 (1). – С. 7-45.
75. Чесникова, А. И. Артериальная гипертензия и коморбидность: современное состояние проблемы / А. И. Чесникова, М. М. Батюшин, В. П. Терентьев // Артериальная гипертензия. – 2016. - № 22 (5). – С. 432-440.
76. Шварц, В. Двойственная роль интерлейкина-6 в развитии инсулинорезистентности / В. Шварц // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2010. - №1. - С. 40–47.
77. Шестакова, М. В. Сахарный диабет типа 2: легко ли предупредить и можно ли вылечить? / М. В. Шестакова, О. Ю. Сухарева // Consilium Medicum. – 2012. - № 12. – С. 5-9.
78. Шестакова, М. В. Российское многоцентровое скрининговое исследование по выявлению недиагностированного сахарного диабета 2 типа у пациентов с сердечно-сосудистой патологией / М. В. Шестакова, И. Е. Чазова, Е. А. Шестакова // Сахарный диабет. – 2016. - № 19 (1). – С. 24-29.
79. Шишкова, В. Н. Механизмы развития сердечно-сосудистых заболеваний при ожирении и инсулинорезистентности: фокус на атеротромботические осложнения / В. Н. Шишкова // Российский кардиологический журнал. – 2016. - № 9 (137). – С. 72-78.
80. Эшпулатов, А. Б. Сопоставительная оценка упруго-эластических характеристик стенки общей сонной артерии при артериальной гипертензии и ее сочетании с сахарным диабетом 2-го типа / А. Б. Эшпулатов, Х. А. Бозоров, Д. А. Головин [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2010. - № 3. - С. 57-64.
81. Acar, B. Association of Prediabetes With Higher Coronary Atherosclerotic Burden Among Patients With First Diagnosed Acute Coronary Syndrome / B. Acar, O. Ozeke, M. Karakurt [et al.] // Angiology. – 2019. - № 70 (2). – P. 174-180.

82. Agabiti-Rosei, E. Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy: a consensus document / E. Agabiti-Rosei, G. Mancia, M. F. O'Rourke [et al.] // *Hypertension*. – 2007. - № 50 (1). – P. 154-160.
83. Agarwal, N. Metformin reduces arterial stiffness and improves endothelial function in young women with polycystic ovary syndrome: a randomized, placebo-controlled, crossover trial / N. Agarwal, S. P. Rice, H. Bolusani [et al.] // *J. Clin. Endocrinol Metab.* – 2010. - № 95 (2). – P. 722–730.
84. Agnoletti, D. Effects of antihypertensive drugs on central blood pressure in humans: a preliminary observation / D. Agnoletti, Y. Zhang, C. Borghi [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2013. - № 26. – P. 1045–1052.
85. Airaksinen, K. E. Diminished arterial elasticity in diabetes: association with fluorescent advanced glycosylation end products in collagen / K. E. Airaksinen, P. I. Salmela, M. K. Linnaluoto [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 1993. - № 27 (6). – P. 942–945.
86. Alessi, M. C. PAI-1 and the metabolic syndrome: the links, causes and consequences / M. C. Alessi, A. Juhan-Vague // *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* - 2006. - № 26 (10). – P. 2200-2207.
87. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) / ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group // *JAMA*. - 2002. - № 288 (23). - P. 2981-2997.
88. Ambrosini, E. Low dose antihypertensive therapy with 1,5 mg sustained-release indapamide: results of randomised double-blind controlled studies. European Study Group / E. Ambrosini, M. Safar, J.-P. Degaute [et al.] // *J. Hypertens.* – 1998. - № 16. – P. 1677–1684.
89. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2018 / American Diabetes Association // *Diabetes Care*. - 2018. - № 41. – P. 13-27.

90. Asmar, R. G. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patients: a comparison with atenolol / R. G. Asmar, G. M. London, M. E. O'Rourke [et al.] // *Hypertension*. – 2001. - № 38 (4). – P. 922-926.
91. Asmar, R. G. Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial / R. G. Asmar, J. Topouchian, B. Pannier [et al.] // *J. Hypertens.* – 2001. - № 19. - P. 813-818.
92. Bader, M. Tissue rennin-angiotensin-aldosterone systems: targets for pharmacological therapy / M. Bader // *Annu. Review Pharm. Toxicol.* - 2010. - № 50. - P.439-465.
93. Balkau, B. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men. 20-year followup in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study / B. Balkau, M. Shipley, R. J. Jarrett [et al.] // *Diabetes Care*. – 1998. - № 21. – P. 360-367.
94. Barrett-Connor, E. Isolated postchallenge hyperglycemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men The Rancho Bernardo Study / E. Barrett-Connor, A. Ferrara // *Diabetes Care*. – 1998. - № 21. – P. 1236-1239.
95. Barth, J. D. Regression growth evaluation statin study (REGRESS): study design and baseline characteristics in 600 patients. The REGRESS Research Group / J. D. Barth, M. M. Zonjee // *Can. J. Cardiol.* - 1992. - № 8. - P. 925-932.
96. Bell, G. M. Increased plasma atrial natriuretic factor and reduced plasma rennin in patients with poorly controlled diabetes mellitus / G. M. Bell, R. K. Bernstein, J. H. Laragh [et al.] // *Clin. Sci.* - 1989. - № 77. - P. 177-182.
97. Bertoni, A. G. Diabetes and idiopathic cardiomyopathy: a nationwide case-control study / A. G. Bertoni, A. Tsai, E. K. Kasper [et al.] // *Diabetes Care*. – 2003. - № 26. – P. 2791-2795.
98. Blacher, J. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease / J. Blacher, A. P. Guerin, B. Pannier [et al.] // *Circulation*. – 1999. - № 99. – P. 2434-2439.
99. Bojestig, M. The renin-angiotensin-aldosterone system is suppressed in adults with type 1 diabetes / M. Bojestig, F. Nystrom, H. J. Arnqvist [et al.] // *J. RAAS*. - 2000. - № 1. - P. 353-356.

100. Bonora, E. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity / E. Bonora, G. Targher, M. Alberiche [et al.] // *Diabetes Care*. – 2000. - № 23 (1). – P. 57–63.
101. Bosch, J. Long-term effects of ramipril on cardiovascular events and on diabetes: results of the HOPE study extension / J. Bosch, E. Lonn, J. Pogue [et al.] // *Circulation*. – 2005. - № 112 (9). – P. 1339-1346.
102. Brands, M. W. Obesity and hypertension: roles of hyperinsulinemia, sympathetic nervous system and intrarenal mechanisms / M. W. Brands, J. E. Hall, B. N. Van Vliet [et al.] // *Nutr.* – 1995. – P. 1725-1731.
103. Braunwald, E. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease / E. Braunwald, M. J. Domanski, S. E. Fowler [et al.] // *N Engl J Med*. – 2004. - № 351 (20). – P. 2058-2068.
104. Brown, M. J. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT) / M. J. Brown, C. R. Palmer, A. Castaigne [et al.] // *Lancet*. - 2000. - № 356. - P. 366-372.
105. Brownlee, M. The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism / M. Brownlee // *Diabetes*. - 2005. - № 54. - P. 1615-1625.
106. Bruch, C. Tei-index in patients with mild-to-moderate congestive heart failure / C. Bruch, A. Schmermund, D. Marin [et al.] // *Eur. Heart J*. - 2000. - № 21 (22). - P. 1888-1895.
107. Bruch, C. Doppler tissue analysis of mitral annular velocities: evidence for systolic abnormalities in patients with diastolic heart failure / C. Bruch, R. Gradaus, S. Gunia [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr*. - 2003. - № 16 (10). - P. 1031-1036.
108. Bulatova, N. Effect of metformin combined with lifestyle modification versus lifestyle modification alone on proinflammatory-oxidative status in drug-naïve pre-diabetic and diabetic patients: A randomized controlled study / N.

Bulatova, V. Kasabri, A. Qotineh [et al.] // *Diabetes Metab Syndr.* – 2018. - №12 (3). – P. 257-267.

109. Ceriello, A. Clinical review 2: The “metabolic memory”: is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? / A. Ceriello, M. A. Ihnat, J. E. Thorpe // *J. Clin. Endocrinol Metab.* – 2009. - № 94. – P. 410-415.

110. Chazova, I. E. Moxonidine improves glycaemic control in mildly hypertensive, overweight patients: a comparison with metformin / I. E. Chazova, V. A. Almazov, E. V. Shlyakhto // *Diabetes, Obesity and Metabolism.* – 2006. - № 8. – P. 456-465.

111. Chazova, I. Improved hypertension control with the imidazoline agonist moxonidine in a multinational metabolic syndrome population: principal results of the MERSY Study / I. Chazova, M. P. Schlaich // *Int J Hypertens.* – 2013. – 9 pages.

112. Charles, M. A. Treatment with metformin of non-diabetic men with hypertension, hypertriglyceridaemia and central fat distribution: the BIGPRO 1.2 trial / M. A. Charles, E. Eschwege, P. Grandmottet [et al.] // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2000. - № 16. – P. 2-7.

113. Chen, J. Y. Association of central aortic pressures indexes with development of diabetes mellitus in essential hypertension / J. Y. Chen, C. H. Chou, Y. L. Lee [et al.] // *American Journal of Hypertension.* – 2010. – № 23 (10). - P. 1069-1073.

114. Chiasson, J. L. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial / J. L. Chiasson, R. G. Josse, R. Gomis [et al.] // *JAMA.* – 2003. - № 290. – P. 486–494.

115. Chirinos, J. A. Aortic pressure augmentation predicts adverse cardiovascular events in patients with established coronary artery disease / J. A. Chirinos, J. P. Zambrano, S. Chakko [et al.] // *Hypertension.* – 2005. - № 45 (5). – P. 980-985.

116. Cosentino, F. High glucose causes upregulation of cyclooxygenase-2 and alters prostanoid profile in human endothelial cells: role of protein kinase C and reactive oxygen species / F. Cosentino, M. Eto, P. De Paolis [et al.] // *Circulation.* - 2003. - № 107. – P. 1017-1023.

117. Cossentino, F. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD / F. Cossentino, P. J. Grant, V. Aboyans [et al.] // *European Heart Journal*. – 2020. - № 41. – P. 255-323.
118. Coutinho, M. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12,4 years / M. Coutinho, H. C. Gerstein, Y. Wang [et al.] // *Diab. Care*. - 1999. - № 22. - P 233-240.
119. Cruickshank, K. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function / K. Cruickshank, L. Riste, S. G. Anderson [et al.] // *Circulation*. – 2002. - № 106 (16). – P. 2085–2090.
120. Dahlöf, B. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol / B. Danlof, R. B. Devereux, S. E. Kjeldsen [et al.] // *Lancet*. – 2002. - № 359. – P. 995–1003.
121. Dahlöf, B. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study / B. Dahlöf, P. Gosse, P. Guéret [et al.] // *J. Hypertens*. – 2005. - № 23 (11). – P. 2063–2070.
122. Dahlöf, B. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentral randomized controlled trial / B. Dahlof, P. S. Sever, N. R. Poulter [et al.] // *Lancet*. – 2005. - № 366. – P. 895–906.
123. De Jager, J. Effects of short-term treatment with metformin on markers of endothelial function and inflammatory activity in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial / J. De Jager, A. Kooy, P. Lehert [et al.] // *J. Intern. Med*. – 2005. - № 257 (1). – P. 100-109.
124. Dell'omo, G. Blood pressure independent association of microalbuminuria and left ventricular hypertrophy in hypertensive men / G. Dell'omo, D. Giorgi, Di Bello Vet [et al.] // *J. Intern. Med*. - 2003. - № 254 (1). – P. 76-84.

125. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study / Diabetes Prevention Program Research Group // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2015. - №3 (11). – P. 866-875.
126. DREAM Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomized controlled trial / DREAM Trial Investigators, H. C. Gerstein, S. Yusuf [et al.] // *Lancet.* – 2006. - № 368. – P. 1096-1105.
127. El-Gharbawy, A. H. Predictors of target organ damage in hypertensive blacks and whites / A. H. El-Gharbawy, J. M. Kotchen, C. E. Grim [et al.] // *Hypertension.* – 2001. - № 38 (4). - P.761-766.
128. Feener, E. P. The renin-angiotensin system in diabetic cardiovascular complications / E. P. Feener // *Diabetes and cardiovascular disease.* - 2005. – P. 73-91.
129. Ferrari, R. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome: results of the randomized Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI) Study / R. Ferrari, Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction Investigators // *Arch. Intern. Med.* - 2006. - № 166. – P. 659-666.
130. Ferreiro, J. L. Diabetes and antiplatelet therapy in acute coronary syndrome / J. L. Ferreiro, D. J. Angiolillo // *Circulation.* – 2011. - № 123. – P. 798-813.
131. Filipeanu, C. M. Intracellular angiotensin II: from myth to reality? / C. M. Filipeanu, R. H. Henning, S. A. Nelemans [et al.] // *J. RAAS.* - 2001. - № 2. - P. 219-226.
132. Foerch, K. Pathophysiology and aetiology of impaired fasting glycaemia and impaired glucose tolerance: does it matter for prevention and treatment of type 2 diabetes? / K. Foerch, K. Borch-Johnsen, J. J. Holst [et al.] // *Diabetologia.* - 2009. -№ 52. - P. 1714-1723.

133. Folli, F. Crosstalk between insulin and angiotensin II signaling systems / F. Folli, M. J. Saad, L. Velloso [et al.] // *Exp. clin. Endocrinol Diabetes*. - 1999. - № 107. - P. 133-139.
134. Ford, E. S. Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence / E. S. Ford, G. Zhao, C. Li // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. - № 55. – P. 1310–1317.
135. Forette, F. Systolic Hypertension in Europe Investigators. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study / F. Forette, M. L. Seux, J. A. Staessen [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2002. - № 162 (18). – P. 2046-2052.
136. Fox, K. M. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease : randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (the EUROPA study) / K. M. Fox, EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease investigators // *Lancet*. - 2003. - № 362. - P. 782-788.
137. Furuhashi, M. Blockade of the renin-angiotensin system decreases adipocyte size with improvement in insulin sensitivity / M. Furuhashi, N. Ura, H. Takizawa [et al.] // *J. Hypertens.* - 2004. - № 22. - P. 1977-1982.
138. Goldmann, S. Determination of the absolute configuration of the active amlodipine enantiomer as (–)-S: a correction / S. Goldmann, J. Stoltefuss, L. Born // *J. Med. Chem.* – 1992. - № 35. – P. 3341–3344.
139. Goldstain, L. B. Primary prevention of ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from the StrokeCouncil of the American Heart Association / L. B. Goldstain, R. Adams, K. Becker [et al.] // *Circulation*. - 2001. - № 103 (1). – P. 163-82.
140. Goose, P. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study / P. Goose, D. J. Sheridan, F. Zannad [et al.] // *Hypertension*. - 2000. - № 18. - P. 1465-1475.
141. Gorostidi, M. Abnormalities in ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients with diabetes / M. Gorostidi, A. DelaSierra, O. Gonzallez-Albaran [et al.] // *Hypertension Research*. – 2011. - № 34. – P. 1185-1189.

142. Grant, P. J. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition // *J. Intern Med.* – 2007. - № 262. – P. 157-172.
143. Gress, T. W. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerotic Risk in Communities Study / T. W. Gress, F. J. Nieto, E. Shahar [et al.] // *New Engl. J. Med.* - 2000. - № 342. - P. 905-912.
144. Gundewar, S. Activation of AMP-activated protein kinase by metformin improves left ventricular function and survival in heart failure / S. Gundewar, J. W. Calvert, S. Jha [et al.] // *Circ. Res.* – 2009. - № 104. – P. 403–411.
145. Haffner, S. M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction / S. M. Haffner, S. Lehto, T. Rönnemaa [et al.] // *New Engl. J. Med.* -1998. - № 339 (4). - P. 229-34.
146. Haffner, S. M. Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes: relationship to cardiovascular risk factors: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study / S. M. Haffner, R. J. D’Agostino, L. Mykkanen [et al.] // *Diabetes Care.* - 1999. - № 22. - P. 562-568.
147. Hanon, O. Treatment of Hypertensive Patients With Diabetes and Microalbuminuria With Combination Indapamide SR/Amlodipine: Retrospective Analysis of NESTOR / O. Hanon, C. Bouilly, L. Caillard [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2015. - № 28 (8). – P. 1064–1071.
148. Hansson, L. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial / L. Hansson, L. H. Lindholm, L. Niskanen [et al.] // *Lancet.* - 1999. - № 353. - P. 611–616.
149. He, H. Metformin-based treatment for obesity-related hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / H. He, Z. Zhao, J. Chen [et al.] // *J. Hypertens.* – 2012. - № 30. – P. 1430-1439.
150. IDF Diabetes Atlas 7th Edition (2015). Online version of IDF Diabetes Atlas. Available from: <http://www.idf.org/diabetes-atlas>.

151. Ikdeda, T. Circadian blood pressure variation in diabetic patients with autonomic neuropathy / T. Ikdeda, T. Matsubara, Y. Sato [et al.] // *Hypertens.* – 1993. - № 11. – P. 581-587.
152. International Diabetes Federation 2011. Global Burden: Prevalence and Projections, 2011 and 2030. Available from <http://www.diabetesatlas.org/content/diabetes-and-impairedglucose-tolerance>. – 2011.
153. Jamerson, K. For the ACCOMPLISH trial investigators. Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients / K. Jamerson, M. A. Weber, G. L. Bakris [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – № 359. – P. 2417–2428.
154. Jankowski, P. Aortic Blood Pressure and Survival Study Group. Pulsatile but not steady component of blood pressure predicts cardiovascular events in coronary patients / P. Jankowski, K. Kawecka-Jaszcz, D. Czarnecka [et al.] // *Hypertension.* – 2008. - № 51 (4). - P. 848-855.
155. Julius, S. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial / S. Julius, S. E. Kjeldsen, M. Weber // *Lancet.* - 2004. - № 363. - P. 2022-2031.
156. Kaan, E. Effect of moxonidine and agmatine on glucose metabolism / E. Kaan, D. Zeigler, P. Frohly [et al.] // *Cardiovasc. Risk. Factors.* - 1996. - №5 (1). - P. 331-338.
157. Kaftan, H. A. Effect of insulin resistance on left ventricular structural changes in hypertensive patients / H. A. Kaftan, H. Evrengul, H. Tanriverdi [et al.] // *Int. Heart. J.* - 2006. - № 47 (3). - P. 391–400.
158. Kantola, I. Effects of Metformin on Blood Pressure. Sirpa Rantanen and Risto Huupponen / I. Kantola, J. Rouru, K. Malminiemi [et al.] // *Drug. Invest.* – 2002. - № 22. – P. 234-245.
159. Kaya, M. G. Metformin improves endothelial function and carotid intima media thickness in patients with PCOS / M. G. Kaya, S. Yildirim, B. Calapkorur [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* - 2015. - № 31. – P. 401-405.

160. Klingbeil, A. U. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension / A. U. Klingbeil, M. Schneider, P. Martus [et al.] // *Am. J. Med.* - 2003. - № 115 (1). - P. 41-46.
161. Knowler, W. C. Reduction in the incidence of the type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin / W. C. Knowler, E. Barrett-Connor, S. E. Fowler [et al.] // *N. Engl. J. Med.* - 2002. - № 346. - P. 393-403.
162. Koren, M. J. Relation of ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension / M. J. Koren, R. B. Devereux, D. N. Casale [et al.] // *Ann. Intern. Med.* - 1991. - № 114 (5). - P. 345-352.
163. Kotseva, K. Lifestyle and risk factor management in people at high risk of cardiovascular disease. A report from the European Society of Cardiology European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events (EUROASPIRE) IV cross-sectional survey in 14 European regions / K. Kotseva, D. De Bacquer, G. De Backer [et al.] // *Eur. J. Prev. Cardiol.* - 2016. - № 23 (18). - P. 2007-2018.
164. Koumaras, C. Role of antihypertensive drugs in arterial “de-stiffening” and central pulsatile hemodynamics / C. Koumaras, M. Tzimou, E. Stavrinou [et al.] // *Am. J. Cardiovasc Drugs.* - 2012. - № 12 (3). - P. 143-156.
165. Krespi, P. G. Moxonidine effect on microalbuminuria, thrombomodulin, and plasminogen activator inhibitor — 1 levels in patients with essential hypertension / P. G. Krespi, T. K. Makris, A. N. Hatzizacharias [et al.] // *J. Cardiovasc. Drugs and Therapy.* - 1998. - № 12. - P. 463-467.
166. Kristensen, S. L. Risk Related to Pre-Diabetes Mellitus and Diabetes Mellitus in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Insights From Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial / S. L. Kristensen, D. Preiss, P. S. Jhund [et al.] // *Circ Heart Fail.* - 2016. - № 9 (1): e 002560.
167. Kudoh, A. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors on glucose uptake / A. Kudoh, A. Matsuki // *Hypertension.* - 2000. - № 36. - P. 239-244.

168. Kuznetcova, T. Y. The 24-hour pulse wave velocity, aortic augmentation index, and central blood pressure in normotensive volunteers / T. Y. Kuznetcova, V. A. Korneva, E. N. Bryantseva [et al.] // *Vascular. Health. and Risk. Management.* - 2014. - № 10. – P. 247-251.
169. Lam, K. Y. Regulation and expression of rennin-angiotensin system in human pancreas and pancreatic endocrine tumors / K. Y. Lam, P. S. Leng // *Eur. J. Endocrinol.* -2002. - № 146. - P. 567-572.
170. Lau, T. Evidence for a local angiotensin-generating system and dose-dependent inhibition of glucose-stimulated insulin release by angiotensin II in isolated pancreatic islets / T. Lau, P. O. Carlsson, P. S. Leung // *Diabetologia.* - 2004. - № 47. - P. 240-248.
171. Laurent, S. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients / S. Laurent, P. Boutouyrie, R. Asmar [et al.] // *Hypertension.* – 2001. - № 37 (5). – P. 1236-1241.
172. Leigh, P. Regression From Prediabetes to Normal Glucose Regulation Is Associated With Reduction in Cardiovascular Risk: Results From the Diabetes Prevention Program Outcomes Study / P. Leigh Perreault, M. Temprosa, K. J. Mather [et al.] // *Diabetes Care.* – 2014. - № 37 (9). – P. 2622-2631.
173. Leiva, E. Subjects with Impaired Fasting Glucose: Evolution in a Period of 6 Years / E. Leiva, V. Mujica, R. Orrego [et al.] // *J. Diabetes Res.* - 2014. – № 2014. – 5 p.
174. Lindstrom, J. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): lifestyle intervention and 3year results on diet and physical activity / J. Lindstrom, A. Louheranta, M. Mannelin [et al.] // *Diabetes Care.* - 2003. - № 26. – P. 3230 – 3236.
175. Linz, W. Contribution of kinins to the cardiovascular actions of angiotensin-converting enzyme inhibitors / W. Linz, G. Wiemer, P. Gohlke [et al.] // *Pharmacol. Rev.* – 1995. - № 47 (1). – P. 25-49.
176. Lonn, E. M. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE) / E. M. Lonn, S. Yusuf, V. Dzavik [et al.] // *Circulation.* - 2001. - № 103. – P. 919–925.

177. Mackenzie, I. S. Comparison of the effects of antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension / I. S. Mackenzie, C. M. McEniery, Z. Dhakam [et al.] // *Hypertension*. – 2009. - № 54 (2). – P. 409-413.
178. Malmberg, K. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry / K. Malmberg, S. Yusuf, H. C. Gerstein [et al.] // *Circulation*. - 2000. - № 102 (9). - P.1014-1019.
179. Mamputu, J. C. Antiatherogenic properties of metformin: the experimental evidence / J. C. Mamputu, N. F. Wiernsperger, G. A. Renier // *Diabetes Metab.* – 2003. - № 29 (4 Pt 2). – P. 71-76.
180. Mancia, G. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)/ G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // *J. Hypertens.* – 2013. - № 31 (7). – P. 1281–1357.
181. Manisty, C. H. Meta-analysis of the comparative effects of different classes of antihypertensive agents on brachial and central systolic blood pressure, and augmentation index / C. H. Manisty, A. D. Hughes // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2013. - № 75 (1). – P. 79-92.
182. Marwick, T. H. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE) / T. H. Marwick, T. C. Gillebert, G. Aurigemma [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2015. - № 28 (7). – P. 727-754.
183. Mather, K. J. Improved endothelial function with metformin in type 2 diabetes mellitus / K. J. Mather, S. Verma, T. J. Anderson // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. - № 37. – P. 1344–1350.
184. McEleavy, O. D. Higher carotid radial pulse wave velocity in healthy offspring of patients with Type 2 diabetes / O. D. McEleavy, R. W. McCallum, J. R. Petrie [et al.] // *Diabetic Medicine*. – 2004. - № 21 (3). – P. 262–266.

185. McMurray, J. J. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events / J. J. McMurray, R. R. Holman, S. M. Haffner [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2010. - № 362 (16). – P. 1477-1490.
186. Meaume, S. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age / S. Meaume, A. Benetos, O. F. Henry [et al.] // *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* – 2001. - № 21(12). – P. 2046-2050.
187. Mogensen, C. E. Effect of lowdose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes: preterax in albuminuriaregression: PREMIER / C. E. Mogensen, G. Viberti, S. Halimi [et al.] // *Hypertension.* – 2003. - № 41 (5). – P. 1063–1071.
188. Mohan, M. Metformin regresses left ventricular hypertrophy in normotensive patients with coronary artery disease without type 2 diabetes mellitus – the MET-REMODEL trial / M. Mohan, S. Al-Talabany, A. McKinnie [et al.] // *Diabetes.* – 2018. - № 67.
189. Moorhead, J. F. Lipids in the pathogenesis of kidney disease / J. F. Moorhead, J. Diamond // *Amer. J. Kid. Dis.* - 1991. - № 27. - P. 65-70.
190. Mourad, J. J. Blood pressure normalization by fixed perindopril/indapamide combination in hypertensive patients with or without associate metabolic syndrome: results of the OPTIMAX 2 study / J. J. Mourad, D. Lameira, P. J. Guillausseau // *Vasc. Health. Risk. Manag.* – 2008. - № 4 (2). – P. 443–451.
191. Muhammad, I. F. Arterial stiffness and Incidence of Diabetes: A Population-Based Cohort Study / I. F. Muhammad, Y. Borné, G. Östling [et al.] // *DiabetesCare.* – 2017. - № 40 (12). – P. 1739-1745.
192. Mukete, B. N. Long-Term Anti-Hypertensive Therapy and Stroke Prevention: A Meta-Analysis / B. N. Mukete, M. Cassidy, K. C. Ferdinand [et al.] // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* – 2015. - № 15 (4). – P. 243–257.
193. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Relationship between baseline risk factors and coronary heart disease and total mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial / Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group // *Prev. Med.* - 1986. - № 15. - P. 254-273.

194. Nakano, S. Reversal circadian blood pressure rhythm is associated with occurrence of both fatal and non-fatal vascular events in NIDDM subjects / S. Nakano, M. Fukuda, F. Hotta [et al.] // *Diabetes*. – 1998. - № 47. – P. 1501-1506.
195. Nambi, V. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study / V. Nambi, L. Chambless, A. R. Folsom [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. - № 55. – P. 1600-1607.
196. Nawano, M. Imidapril, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, improves insulin sensitivity by enhancing signal transduction via insulin receptor substrate proteins and improving vascular resistance in the Zucker fatty rat / M. Nawano, M. Anai, M. Funaki [et al.] // *Metabolism*. - 1999. - № 48. - P. 1248-1255.
197. Neal, B. Effects of ACE-inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. Blood pressure Lowering treatment Trialists' Collaboration / B. Neal, S. MacMahon, N. Chapman [et al.] // *Lancet*. - 2000. - № 356. - P. 1955-1964.
198. Nesti, L. Metformin effects on the heart and the cardiovascular system: A review of experimental and clinical data / L. Nesti, A. Natali // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* - 2017. - № 27 (8). – P. 657-669.
199. Nigro, J. Insulin resistance and atherosclerosis / J. Nigro, N. Osman, A. Dart [et al.] // *Endocrine Reviews*. – 2006. - № 27 (3). – P. 242-59.
200. Ning, F. Cardiovascular disease mortality in Europeans in relation to fasting and 2-h plasma glucose levels within a normoglycemic range / F. Ning, J. Tuomilehto, K. Pyorala [et al.] // *Diabetes Care*. - 2010. - № 33. – P. 2211-2216.
201. Nissen, S. E. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial / S. E. Nissen, E. M. Tuzcu, P. Libby [et al.] // *JAMA*. – 2004. - № 292. – P. 2217–2226.
202. O'Brien, E. European Society of Hypertension Position Paper on Ambulatory Blood Pressure Monitoring / E. O'Brien, G. Parati, G. Stergiou [et al.] // *Journal of hypertension*. – 2013. - № 31 (9). – P. 1731-1768.

203. Ohkubo, T. Prediction of stroke by ambulatory blood pressure monitoring versus screening blood pressure measurements in a general population: the Ohasama study / T. Ohkubo, A. Hozawa, K. Hozawa [et al.] // *J. Hypertens.* – 2000. - № 18. – P. 847–854.
204. Ohneda, A. Effects of Ca antagonists, nifedipine, niludipine and verapamil on endocrine function of pancreas / A. Ohneda, T. Kobayashi, J. Nihei // *Tohoku. J. Exp. Med.* - 1983. - № 140. - P. 153-159.
205. Ouslimani, N. Metformin decreases intracellular production of reactive oxygen species in aortic endothelial cells / N. Ouslimani, J. Peynet, D. Bonnefont-Rousselot // *Metabolism.* – 2005. - № 54. – P. 829–834.
206. Ouslimani, N. Metformin reduces endothelial cell expression of both the receptor for advanced glycation end products and lectin-like oxidized receptor 1 / N. Ouslimani, M. Mahrouf, J. Peynet [et al.] // *Metabolism.* – 2007. - № 56 (3). – P. 308-313.
207. Pahor, M. The Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Trial (FACET) and combination therapies / M. Pahor, P. Tatti // *Am. J. Cardiol.* - 1999. - № 83. - P. 819-820.
208. Palmer, A. J. Economic and clinical impact of alternative disease management strategies for diabetic complications / A. J. Palmer, A. Brandt, G. A. Spinas // *Diabetologia.* - 2000. - № 43. - P. 13-26.
209. Palmeri, V. Effect of type 2 diabetes mellitus on left ventricular geometry and systolic function in hypertensive subjects: Hypertension Genetic Epidemiology Network (HyperGEN) study / V. Palmieri, J. N. Bella, D. Arnett [et al.] // *Circulation.* – 2001. - № 103 (1). – P. 102-107.
210. Paneni, F. Gene silencing of the mitochondrial adaptor p66(Shc) suppresses vascular hyperglycemic memory in diabetes / F. Paneni, P. Mocharla, A. Akhmedov [et al.] // *Circulation Research.* – 2012. - № 111. – P. 278-289.
211. Paoletti, R. The antiatherosclerotic effects of calcium antagonists / R. Paoletti, F. Bernini, A. Corsini [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* - 1995. - № 25 (3). - P. 6-10.
212. Papademetriou, V. Similar effects of isolated systolic and combined hypertension on left ventricular geometry and function: the LIFE Study / V.

- Papademetriou, R. B. Devereux, P. Narayan // *Am. J. Hypertens.* - 2001. - № 14 (8 Pt 1). - P. 768-774.
213. Patel, A. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial / A. Patel, ADVANCE Collaborative Group, S. MacMahon [et al.] // *Lancet.* – 2007. - № 370 (9590). – P. 829–840.
214. Perreault, L. Diabetes Prevention Program Research Group. Effect of regression from prediabetes to normal glucose regulation on long-term reduction in diabetes risk: results from the Diabetes Prevention Program Outcomes Study / L. Perreault, Q. Pan, K. J. Mather [et al.] // *Lancet.* – 2012. - № 379. – P. 2243–2251.
215. Perreault, L. Regression From Prediabetes to Normal Glucose Regulation Is Associated With Reduction in Cardiovascular Risk: Results From the Diabetes Prevention Program Outcomes Study / L. Perreault, M. Temprosa, K. J. Mather [et al.] // *DiabetesCare.* - 2014. - № 37 (9). – P. 2622-2631.
216. Pitt, B. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators / B. Pitt, R. P. Byington, C. D. Furberg [et al.] // *Circulation.* – 2000. - № 102 (13). – P. 1503-1510.
217. Poornima, I. G. Diabetic cardiomyopathy: the search for a unifying hypothesis / I. G. Poornima, P. Parikh, R. P. Shannon // *Circ. Res.* – 2006. - № 98. – P. 596-605.
218. PROGRESS Collaborative group. Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack / PROGRESS Collaborative group // *Lancet.* - 2001. - № 358. - P. 1033-1041.
219. Qiu, M. Effects of prediabetes mellitus alone or plus hypertension on subsequent mellitus occurrence of cardiovascular disease and diabetes mellitus: longitudinal study / M. Qiu, W. Shen, X. Song [et al.] // *Hypertension.* – 2015. - № 65 (3). – P.525-530.
220. Rahbar, S. Evidence that pioglitazone, metformin and pentoxifylline are inhibitors of glycation / S. Rahbar, R. Natarajan, K. Yerneni [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* – 2000. - № 301. – P. 65–77.

221. Ramachandran, A. The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1) / A. Ramachandran, C. Snehalatha, S. Mary [et al.] // *Diabetologia*. - 2006. - № 49. - P. 289-297.
222. Reaven, G. M. Role of insulin resistance in human disease / G. M. Reaven // *Diabetes*. - 1988. - № 37. -P. 1595-1607.
223. Roman, M. J. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study / M. J. Roman, R. B. Devereux, J. R. Kizer [et al.] // *Hypertension*. – 2007. - № 50 (1). – P. 197-203.
224. Roman, M. J. High central pulse pressure is independently associated with adverse cardiovascular outcome the strong heart study / M. J. Roman, R. B. Devereux, J. R. Kizer [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. - № 54 (18). – P. 1730-1734.
225. Rosario, R. F. Primary hypertension and nephropathy / R. F. Rosario, D. E. Wesson // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* - 2006. - №15 (2). - P. 130–134.
226. Rothwell, P. M. Effects of beta-blockers and calcium-channel blockers on within individual variability in blood pressure and risk of stroke / P. M. Rothwell, S. C. Howard, E. Dolan [et al.] // *The Lancet. Neurology*. – 2010. - № 9. - P. 469-480.
227. Rutter, M. K. Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function: sex-related differences in the Framingham Heart Study / M. K. Rutter, H. Parise, E. J. Benjamin [et al.] // *Circulation*. – 2003. - № 107 (3). – P. 448–454.
228. Ryden, L. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD / L. Ryden, C. Berne, L. Mellbin [et al.] // *European Heart Journal*. – 2013. - № 34. – P. 3035-3087.
229. Salpeter, S. R. Meta-analysis: metformin treatment in persons at risk for diabetes mellitus / S. R. Salpeter, N. S. Buckley, J. A. Kahn [et al.] // *Am. J. Med.* – 2008. - № 121 (2). – P. 149-157.
230. Sanjuliani, A. F. Effects of moxonidine on the sympathetic nervous system, blood pressure, plasma rennin activity, plasma aldosterone, leptin, and metabolic profile in

obese hypertensive patients / A. F. Sanjuliani, E. A. Francischetti, V. Genelhu de Abreu // *J. Clin. Basic. Cardiol.* - 2004. - №7. - P. 19-25.

231. Schneider, R. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: meta-analysis of randomized studies / R. Schneider, P. Martus, A. Klingbeil // *JAMA.* - 1996. - № 275 (9). - P. 1507-1513.

232. Schram, M. T. Increased central arterial stiffness in impaired glucose metabolism and type 2 diabetes: the Hoorn study / M. T. Schram, R. M. Henry, R. A. van Dijk [et al.] // *Hypertension.* – 2005. - № 43. – P. 176–181.

233. Shinji, Y. Is Pulse Pressure a Predictor of New-Onset Diabetes in High-Risk Hypertensive Patients? A subanalysis of the Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan (CASE-J) trial / Y. Shinji, K. Ueshima, K. Oba [et al.] // *Diabetes Care.* – 2010. - № 33 (5). – P. 1122-1127.

234. Scientific Committee of the PERTINENT Sub-Study. PERTINENT – perindopril-thrombosis, inflammation, endothelial dysfunction and neurohormonal activation trial: a sub-study of the EUROPA study / Scientific Committee of the PERTINENT Sub-Study, EUROPA PERTINENT Investigators // *Cardiovasc. Drugs. Ther.* – 2003. - № 17 (1). – P. 83–91.

235. Staessen, J. A. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension / J. A. Staessen, L. Thijs, R. Fagard [et al.] // *JAMA.* - 1999. - № 282. - P. 539-546.

236. Stout, R. W. Insulin as a mitogenic factor: role in the pathogenesis of cardiovascular disease / R. W. Stout // *Amer. J. Med.* - 1991. - № 90 (2A). - P. 62-65.

237. Strojek, K. Lowering of microalbuminuria in diabetic patients by a sympathicoplegic agent: novel approach to prevent progression of diabetic nephropathy? / K. Strojek, W. Grzeszczak, J. Gorska [et al.] // *J. Am Soc. Nephrol.* – 2001. - № 12 (3). – P. 602–605.

238. Stumvoll, M. Multiple sites of insulin resistance: muscle, liver and adipose tissue / M. Stumvoll, S. Jacob // *Exp. Clin. Endocrinol Diabetes.* - 1999. - № 107. - P. 107-110.

239. Tentolouris, N. Perturbed autonomic nervous system function in metabolic syndrome / N. Tentolouris, G. Argyrakopoulou, N. Katsilambros // *Neuromolecular Med.* - 2008. - № 10 (3). - P. 169–178.
240. Teo, K. The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study: examining the impact of societal influences on chronic non-communicable diseases in low-, middle-, and high-income countries. PURE Design Paper / K. Teo, C. K. Chow, M. Vaz [et al.] // *Am Heart J.* - 2009. - № 158. – P. 1–7.
241. The DECODE Study Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria / The DECODE study group, European Diabetes Epidemiology Group // *Arch. Intern. Med.* - 2001. - № 161. - P. 397- 405.
242. Tikellis, C. Improved islet morphology after blockade of the renin-angiotensin system in the ZDF-rat / C. Tikellis, P. Wookey, R. Candido // *Diabetes.* - 2004. - № 53. - P. 989-997.
243. Tominaga, M. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. / M. Tominaga, H. Eguchi, H. Manaka [et al.] // *Diabetes Care.* – 1999. - № 22. – P. 920-924.
244. Tracey, J. Impact of Antihypertensive Agents on Central Systolic Blood Pressure and Augmentation Index. A Meta-Analysis / J. Tracey, E. A. McGaughey, S. A. Shah // *Am. J. Hypertens.* – 2016. - № 29 (4). – P. 448–457.
245. Trevisan, R. Enhanced responsiveness of blood pressure to sodium intake and to angiotensin II is associated with insulin resistance in IDDM patients with microalbuminuria / R. Trevisan, D. Bruttomesso, M. Vedovato [et al.] // *Diabetes.* -1998. - № 47. - P. 1347-1353.
246. Tuck, M. The metabolic effects of angiotensin receptor blockers / M. L. Tuck, D. B. Corry // *Curr. Hypertens. Rep.* - 2005. - № 2. - P. 85-87.
247. Tuomilehto, J. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in life style among subjects with impaired glucose tolerance / J. Tuomilehto, J. Lindstrom, J. G. Eriksson [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2001. - № 344. – P. 1343–1350.

248. Turnbull, F. M. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes / F. M. Turnbull, C. Abraira, R. J. Anderson [et al.] // *Diabetologia*. - 2009. - № 52. – P. 2288-2298.
249. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38 / UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *BMJ*. - 1998. - № 317. – P. 703-713.
250. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) / UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Lancet*. - 1998. - № 352. – P. 854–865.
251. Vaimadrid, C. T. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus / C. T. Vaimadrid, R. Klein, S. E. Moss [et al.] // *Arch. Int. Med*. - 2000. - № 160. - P. 1093-1100.
252. Verdecchia, P. Regression of left ventricular hypertrophy and cardiovascular risk changes in hypertensive patients / P. Verdecchia, F. Angeli, L. Pittavini [et al.] // *J. Heart*. – 2004. - № 5 (7). – P. 505-510.
253. Violette, B. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview / B. Violette, B. Guigas, N. Sanz Garcia [et al.] // *Clin. Sci. (Lond)*. - 2012. - № 122 (6). – P. 253-270.
254. Vistisen, D. Risk of Cardiovascular Disease and Death in Individuals With Prediabetes Defined by Different Criteria: The Whitehall II Study / D. Vistisen, D. R. Witte, E. J. Brunner [et al.] // *Diabetes Care*. – 2018. - № 41 (4). – P. 899-906.
255. Vlachopoulos, C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis / C. Vlachopoulos, K. Aznaouridis, C. Stefanadis // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2010. - № 55. – P. 1318-1327.
256. Vlachopoulos, C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis / C. Vlachopoulos, K. Aznaouridis, M. F. O'Rourke [et al.] // *Eur. Heart. J*. – 2010. - № 31 (15). – P. 1865-1871.

257. Wang, J. G. Chinese trial on isolated systolic hypertension in the elderly Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group / J. G. Wang, J.A. Staessen, L. Gong [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2000. - № 60 (2). – P. 211-220.
258. Wang, K. L. Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best relates to target organs and future mortality? / K. L. Wang, H. M. Cheng, S. Y. Chuang [et al.] // J. Hypertens. – 2009. - № 27 (3). – P. 461-467.
259. Warren, B. Comparative prognostic performance of definitions of prediabetes: a prospective cohort analysis of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study / B. Warren, J. S. Pankow, K. Matsushita [et al.] // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2017. - № 5 (1). – P. 34-42.
260. Waters, J. Use of moxonidine as unitial therapy and in combination in the treatment of essential hypertension: results of the TOPIC (Trial Of Physiogens in Combination) study / J. Waters, J. Ashford, B. A. Jager [et al.] // J. Clin Basic Cardiol. - 1999. - № 2. - P. 219-224.
261. Williams, B. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFÉ) study / B. Williams, P. S. Lasy, S. M. Thom [et al.] // Circulation. – 2006. - № 113 (9). – P. 1213-1225.
262. Williams, B. Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.] // European Heart Journal. – 2018. - № 39. – P. 3021-3104.
263. Williams, S. B. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus / S. B. Williams, J. A. Cusco, M.-A. Roddy [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. - 1996. - № 27. - P. 567-574.
264. Xiao, H. Metformin attenuates cardiac fibrosis by inhibiting the TGFbeta1-Smad3 signalling pathway / H. Xiao, X. Ma, W. Feng [et al.] // Cardiovasc Res. – 2010. - № 87. – P. 504–513.

265. Xu, B. Amlodipine, but not verapamil or nifedipine, dilates rabbit femoral artery largely through a nitric oxide and kinin-dependent mechanism / B. Xu, L. Xah, G. Lin // *Br. J. Pharmacol.* – 2002. - № 36. – P. 375–382.
266. Yasuno, S. Is pulse pressure a predictor of new-onset diabetes in high-risk hypertensive patients?: a subanalysis of the Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan (CASE-J) trial / S. Yasuno, K. Ueshima, K. Oba [et al.] // *Diabetes Care.* – 2010. - № 33. – P. 1122–1127.
267. Yusuf, S. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved trial / S. Yusuf, M. A. Pfeffer, K. Swedberg [et al.] // *Lancet.* – 2003. – № 362 (9386). – P. 777-781.
268. Zanchetti, A. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS – a randomized double-blind trial / A. Zanchetti, G. Crepaldi, M. G. Bond [et al.] // *Stroke.* – 2004. - № 35. – P. 2807–2812.
269. Zanchetti, A. Baseline values but not treatment-induced changes in carotid intima media thickness predict incident cardiovascular events in treated hypertensive patients: findings in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) / A. Zanchetti, M. Henning, R. Hollweck [et al.] // *Circulation.* – 2009. - № 120. – P. 1084-1090.
270. Zhang, C. X. Metformin attenuates ventricular hypertrophy by activating the AMP-activated protein kinase-endothelial nitric oxide synthase pathway in rats / C. X. Zhang, S. N. Pan, R. S. Meng [et al.] // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2011. - № 38. – P. 55–62.
271. Zhang, X. P. Paradoxical release of nitric oxide by an L-type calcium channel antagonist, the R-enantiomer of amlodipine / X. P. Zhang, K. E. Loke, S. Mital // *J. Cardiovasc Pharmacol.* – 2002. - № 39. – P. 208–214.
272. Zhou, L. Effects of metformin on blood pressure in nondiabetic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials / L. Zhou, H. Liu, X. Wen [et al.] // *Hypertens.* – 2017. - № 35 (1). – P. 18-26.