

УДК 616.12-008.331.1-08:615.22

А.Д. Радченко, Ю.Н. Сиренко, Е.А. Торбас, С.Н. Кушнир, А.С. Доброход
ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, Киев

Сравнение эффективности комбинаций лозартан+гидрохлоротиазид и бисопролол+гидрохлоротиазид у пациентов с умеренной и тяжелой артериальной гипертензией: результаты 6-месячного исследования ЭЛИЗА

АННОТАЦИЯ

Цель исследования – сравнить антигипертензивный эффект, воздействие на метаболизм и жесткость артерий комбинаций лозартан (Л) 100 мг+гидрохлоротиазид (ГХТ) 25 мг или бисопролол (Б) 10 мг+ГХТ 25 мг. Особое внимание уделялось изменениям показателей жесткости артерий.

Материалы и методы. В исследование включали пациентов с уровнем систолического/диастолического артериального давления (САД/ДАД) $173,3 \pm 1,7/98,4 \pm 1,2$ мм рт. ст. 59 пациентов рандомизировали в группы Л+ГХТ (n=32) или Б+ГХТ (n=27). Если не удавалось достичь целевого уровня АД через 1 мес терапии, то к схеме лечения добавляли амлодипин и доксазозин (через 3 мес). В начале исследования и по истечении 6 мес терапии оценивали индекс массы тела, уровни офисного и амбулаторного АД, скорость распространения пульсовой волны (a.carotis – a.femoralis (эСРПВ) и a.radialis (мСРПВ); проводили также неинвазивное измерение центрального САД (цСАД), анализ отраженной пульсовой волны (AIx), лабораторные анализы и электрокардиографию.

Результаты. Комбинация Л+ГХТ по своей антигипертензивной эффективности была сопоставима с комбинацией Б+ГХТ: через 6 мес лечения целевой уровень офисного АД достигнут у 96,9 и 92,6%, а целевой уровень АД по данным амбулаторного мониторинга – у 75 и 66,7% пациентов соответственно (p=NS). Любая эффективная комбинация препаратов для снижения уровня АД способствовала достоверному снижению цСАД. В группе Л+ГХТ снижение цСАД оказалось достоверно больше ($-23,0 \pm 2,3$ против $-15,4 \pm 2,9$ мм рт. ст.; $p < 0,05$), что способствовало достижению уровня цСАД на 6,5 мм рт. ст. ниже, чем в группе Б+ГХТ, несмотря на эквивалентную эффективность в снижении брахиального АД. Комбинация Л+ГХТ достоверно не повлияла на показатели жесткости артерий, хотя в группе Б+ГХТ отмечалось значимое увеличение AIx. Мы выявили различия в ДэСРПВ, ДСРПВ и ДAIx между группами в пользу терапии Л+ГХТ.

Выводы. На фоне эквивалентного снижения уровня АД по данным амбулаторного мониторинга терапия Л+ГХТ более выражено снижала цСАД, оказывала положительный эффект на показатели СРПВ и нейтрализовала негативное влияние повышения ЧСС и AIx на снижение цСАД.

Ключевые слова:

артериальная гипертензия, комбинированная терапия, центральное артериальное давление, жесткость артерий.

Введение

Во многих исследованиях было показано, что снижение уровня АД сопровождается снижением частоты сердечно-сосудистых событий и предупреждением или регрессом поражения органов-мишеней [4, 5].

Известно, что уровень АД, измеренного на плечевой артерии (так называемый уровень офисного АД), может отличаться от такового в аорте (так называемый уровень центрального АД) [1]. И именно с последним связаны степень поражения органов-мишеней и возникновения сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, известно, что различные классы антигипертензивных препаратов оказывают различное влияние на уровни офисного и центрального АД [16]. Поэтому поиски оптимальной антигипертензивной терапии являются актуальной проблемой кардиологии.

Долгое время проведение подобных исследований сдерживалось отсутствием валидной техники, которая бы позволила неинвазивно оценивать уровень центрального АД. С созданием таких приборов появились данные о влиянии на уровень центрального АД, в основном, с помощью монотерапии диуретиками, бета-блокаторами, ингибиторами АПФ и антагонистами кальция [7]. Исследования по эффективности сартанов и комбинаций различных классов препаратов на сегодня проводилось недостаточно.

По нашему мнению, было интересно сравнить эффективность комбинаций лозартан (Л) + гидрохлоротиазид (ГХТ) и бисопролол (Б) + гидрохлоротиазид (ГХТ) у пациентов с умеренной и тяжелой АГ, что стало основой для планирования и проведения исследования ЭЛИЗА (оценка Эффективности лечения на основе препарата ЛорИста HD – лозартан 100 мг+гидрохлоротиазид 25 мг в сравнении с комбинацией бисопролол 10 мг+гидрохлоротиазид 25 мг у пациентов с умеренной и тяжелой артериальной гипертензией). Особенности исследования были следующие: использование высоких доз препаратов (высокая доза Л, а также Б и гидрохлоротиазида (ГХТ), лечение было длительным (6 мес наблюдения) и довольно агрессивным (максимальная начальная доза, добавление других антигипертензивных препаратов до достижения целевого уровня АД); применяли несколько методов для оценки эффективности антигипертензивных средств – офисное измерение АД, суточное мониторирование АД (СМАД), неинвазивное измерение центрального систолического АД (цСАД) и, кроме того, оценивали влияние терапии на обмен веществ и жесткость артерий (скорость распространения пульсовой волны по артериям эластического (эСРПВ) и мышечного типов (мСРПВ), индекс аугментации (Ах). В отличие от большинства исследований, где использовали атенолол, мы сравнили эффективность лозартана с бисопрололом – одним из наиболее селективных бета-блокаторов. Его β_1/β_2 -блокирующее соотношение уступает только небивололу, а также бисопролол является относительно нейтральным метаболически по сравнению с остальными селективными β -блокаторами.

Материалы и методы исследования

Пациенты. В исследовании участвовали 60 пациентов с умеренной и тяжелой АГ (средний уровень систоли-

ческого АД (САД)/диастолического АД (ДАТ) – $173,3 \pm 1,7/98,4 \pm 1,2$ мм рт. ст.; средний возраст участников – $53,8 \pm 2,4$ года). Один пациент был исключен по причине неявки на последующие визиты.

Мужчин было 34, женщин – 25; средние значения АД соответствовали уровню, указанному в критериях включения (исходное САД $173,3 \pm 1,7$ мм рт. ст., исходное ДАД $98,4 \pm 1,2$ мм рт. ст.), большинство пациентов имели избыточную массу тела (ИМТ $30,0 \pm 1,4$ кг/м²). Кроме того, более чем у половины (57,6%) пациентов диагноз АГ был установлен впервые. Пациенты, ранее находившиеся на лечении, в основном, принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (44,1%). У большинства обследованных отмечалось повышение эСРПВ (средняя эСРПВ превысила 12 м/с), т.е. уже имелось повышение жесткости артерий, которое расценивалось как поражение органов-мишеней. Уровень центрального САД был ниже, чем офисного ($142,3 \pm 3,3$ мм рт. ст.).

Протокол исследования. У всех пациентов в начале и в течение всего периода лечения были проведены следующие диагностические процедуры: измерение роста и массы тела; офисного САД, ДАД и ЧСС, СМАД по стандартному протоколу с использованием устройства АВРМ-04 (Meditech, Венгрия) с определением утреннего подъема АД (УПАД), который рассчитывали как разницу между максимальным САД или ДАД в утренние часы (06:00–12:00) и, соответственно, минимальными САД или ДАД во время сна в соответствии со следующей формулой: УПАД = макс АД – мин АД (мм рт. ст.), скорость утреннего подъема АД (СУПАД) = (макс АД – мин АД)/макс t – мин t (мм рт. ст. в 1 ч), t – время, когда максимальный (в утренние часы с 6.00 до 12.00) или минимальный (во время сна) уровень АД был зарегистрирован; измерение цСАД, индекса аугментации (Ах) и скорости распространения пульсовой волны по артериям эластического (эСРПВ) и мышечного (мСРПВ) типов с использованием аппарата Sphygmocor-PVx (AtCor Medical Pty Ltd, Австралия); оценка биохимических показателей крови (калий, натрий, креатинин, мочевая кислота, АЛТ, АСТ, билирубин, глюкоза, общий холестерин, триглицериды, холестерин липопротеидов низкой и высокой плотности) при помощи фотометра «Livia» (Cormay, Польша). ЭКГ проводили с использованием 12-канального электрокардиографа «Unicard» (Украина), определяли наличие аритмии и общие признаки гипертрофии левого желудочка (индекс Соколова ($SV1+RV5/RV6 > 35$ мм), Корнельский вольтажный индекс ($R_{AVL}+SV3 > 28$ мм у мужчин и > 20 мм у женщин), Корнельский индекс продолжительности (вольтаж \times продолжительность) > 2400 мм/мс, индекс Romhilt–Estes > 5). Измерение САД и ДАД проводилось исходно, после 7-дневного периода «отмывания» (в случае необходимости) и при каждом из последующих визитов. Уровень офисного АД измеряли 3 раза в положении пациента сидя с интервалом в 1–2 мин, после чего определяли среднее значение. ЧСС оценивали после второго измерения АД.

Лечение. Если пациенты не принимали лечения на время визита скрининга, их рандомизировали на группы

или фиксированной комбинации Л 100 мг+25 мг ГХТ раз в сутки (Лориста HD, KRKA, Словения), или нефиксированной комбинации Б (Конкор® 10 мг раз в сутки, Nycomed, Германия)+ГХТ (25 мг раз в сутки, Sanofi-Aventis, Франция). Антигипертензивную эффективность оценивали через 1 мес лечения. Если уровень АД был >140/90 мм рт. ст., добавляли амлодипин 5 мг/сут (Тепох®, KRKA, Словения), а затем 10 мг, если на 2-м месяце лечения терапия оказалась неэффективной. Если на 3-м месяце лечения АД было >140/90 мм рт. ст., добавляли доказозин 2-4 мг в сутки (Кардура®, Pfizer, США). Если пациент принимал антигипертензивные препараты до включения в исследование, то до визита рандомизации выдерживали 7-дневный период «отмывания». В конце периода «отмывания» оценивали критерии включения. Группы были сопоставимы по сопутствующему лечению.

Результаты исследования и их обсуждение

Эффективность снижения офисного АД. Между группами не было никакой статистически достоверной разницы в демографических характеристиках, уровнях АД при скрининге и рандомизации, а также терапии, которую пациенты принимали до исследования и в ходе периода наблюдения (табл. 1). Снижение офисного уровня САД и ДАД было статистически достоверным в обеих группах. К 6-му месяцу лечения показатели офисного САД/ДАД снизились на 44,7±0,9/18,4±1,1 мм рт. ст. в группе Л+ГХТ и на 42,2±1,1/16,5±0,8 мм рт. ст. в группе Б+ГХТ (разница недостоверна). Кроме того, отмечалось значительное снижение ЧСС в группе Б+ГХТ уже после 1-го месяца лечения, а также в группе Л+ГХТ после 2-го.

В среднем, 34,4; 50,0; 90,6 и 96,9% пациентов в группе Л+ГХТ и 22,2; 48,1; 85,2 и 92,6% в группе Б+ГХТ достигли целевого уровня АД (<140/90 мм рт. ст.) к 1, 2, 3-му и 6-му месяцу лечения соответственно. Различия между группами в достижении целевого уровня АД в соответствующих периодах не были достоверными (рис. 1). Большинство пациентов в обеих группах также принимали амлодипин 5 мг (84,4 и 74,1% соответственно; р=НД), кроме того, более чем половине пациентов потребовалось повышение дозы амлодипина до 10 мг (50 и 59,3% соответственно; р=НД), что отражает тяжесть АГ у обследованных. Только

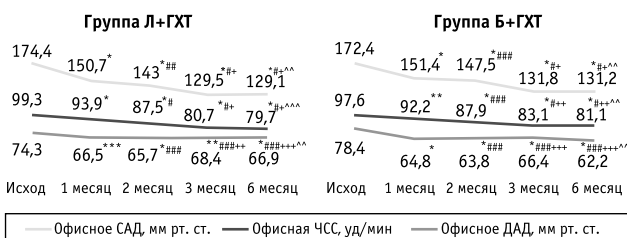


Рис. 1. Динамика изменений АД, ЧСС и достижение целевого уровня АД на протяжении исследования.

Примечания: * – достоверность по сравнению с рандомизацией; * – $p < 0,001$; ** – $p < 0,02$; *** – $p = \text{НД}$; # – достоверность сравнения с показателями 1-го месяца; # – $p < 0,001$; ## – $p < 0,01$; ### – $p = \text{НД}$; + – достоверность сравнения с показателями 2-го месяца; + – $p < 0,001$; ++ – $p < 0,05$; +++ – $p = \text{НД}$; ^ – достоверность сравнения с показателями 3-го месяца; ^ – $p = \text{НД}$

Таблица 1
Клиническая и демографическая характеристика групп

Показатель	Группа Л+ГХТ (n=32)	Группа Б+ГХТ (n=27)
Возраст, лет	56,2±2,04	51,3 ± 3,4
Женщины/мужчины, n (%)	16 (50)/16 (50)	9 (33,5)/18 (66,7)
Исходное САД, мм рт. ст.	169,3±2,2	164,5±2,4
Исходное ДАД, мм рт. ст.	97,3±1,1	97,7±1,2
ИМТ, кг/м ²	30,1±0,7	29,9±1,8
Офисное САД при рандомизации, мм рт. ст.	174,4±1,1	172,4±1,6
Офисное ДАД при рандомизации, мм рт. ст.	99,3±1,04	97,6±1,3
Впервые выявленная АГ, n (%)	17 (53)	17 (62,9)
Курящие, n (%)	9 (28,3)	3 (11,1)
Сердечно-сосудистые заболевания в семейном анамнезе, n (%)	13 (40,6)	9 (33,5)
Прием β-блокаторов ранее, n (%)	9 (28,1)	3 (11,1)
Прием иАПФ ранее, n (%)	15 (46,9)	9 (33,5)
Прием диуретиков ранее, n (%)	10 (31,3)	4 (14,8)
Прием антагонистов кальция ранее, n (%)	4 (12,5)	4 (14,8)
Добавление амлодипина 5 мг, n (%)	27 (84,4)	20 (74,1)
Добавление амлодипина 10 мг, n (%)	16 (50)	16 (59,3)
Добавление доказозина, n (%)	2 (6,3)	3 (11,1)

Примечание: между группами $p = \text{НД}$.

2 (6,3%) пациента в группе Л+ГХТ и 3 (11,1%) пациента в группе Б+ГХТ не достигли целевого уровня АД через 6 мес лечения. Их направили на дальнейшее дообследование с целью выявления этиологии резистентной АГ (стеноз почечной артерии, опухоли надпочечников и др.). Таким образом, обе схемы лечения были эффективными в плане снижения уровня офисного АД.

Эффективность терапии по данным амбулаторного мониторинга. Динамика САД, ДАД и ЧСС по данным суточного мониторинга на фоне лечения представлена на рис. 2.

Статистически достоверного и существенного снижения суточных САД/ДАД в группе Л+ГХТ удалось достичь уже на 3-м месяце лечения. В группе Б+ГХТ значительное снижение АД также было отмечено к 3-му месяцу, но оно не было достоверным. Через 6 мес терапии мы получили достоверное снижение САД/ДАД в обеих группах. Общее среднее снижение САД/ДАД составило 24,6±1,3/17,6±1,1 мм рт. ст. в группе Л+ГХТ и 24,1±1,8/16,9±1,2 мм рт. ст.

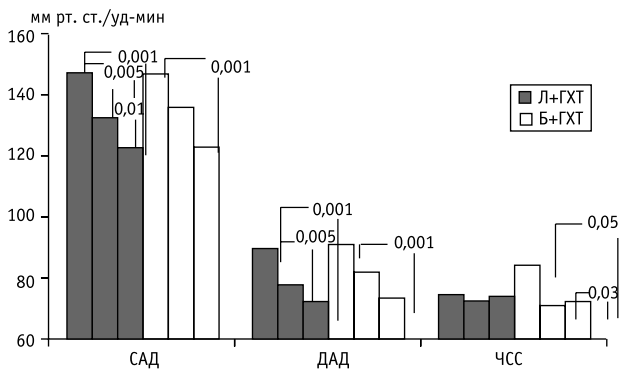


Рис. 2. Динамика суточных САД, ДАД и ЧСС на фоне лечения

в группе Б+ГХТ. По данным СМАД, среднесуточная ЧСС существенно не изменилась в группе Л+ГХТ, в то время как во второй группе среднесуточная ЧСС снизилась на 12 в 1 мин, что было статистически достоверным (как и ожидалось для β -блокаторов); 62,5 и 51,9% пациентов в группе Л+ГХТ и в группе Б+ГХТ достигли целевых уровней АД по данным СМАД к 3-му месяцу лечения, а 75 и 66,7% к 6-му месяцу соответственно (p =НД).

Изменения других показателей СМАД представлены в табл. 2. Уровень максимального САД достоверно снизился в обеих группах, но статистически значимое снижение максимального ДАД наблюдалось только в группе Л+ГХТ. Дневные уровни САД и ДАД, а также суточный уровень САД/ДАД значительно снизился в обеих группах к 6-му месяцу лечения, а в группе Л+ГХТ – к 3-му месяцу. Значительное снижение ночных САД и ДАД наблюдалось в обеих группах к 6-му месяцу терапии. В группе Л+ГХТ (но не в группе Б+ГХТ) отмечено значительное снижение дневного пульсового АД и вариабельности дневного САД. Снижение пульсового АД может косвенно указывать на улучшение упругоэластических свойств аорты [9]. Снижение вариабельности АД (которая изначально была выше обычной в обеих группах) может иметь положительное прогностическое значение, так как высокая вариабельность АД связана с возрастанием частоты осложнений [15].

Антигипертензивная эффективность этих режимов терапии подтверждалась также и значительным сокращением суточных индексов нагрузки временем и нагрузки площадью, снижением дневного и ночного уровней САД и ДАД. Очень важно, чтобы медикаментозные препараты при однократном приеме способствовали снижению показателей утреннего подъема и скорости утреннего подъема АД, что может оказывать положительное влияние на прогноз, т.к. считается, что степень утреннего подъема является предиктором возникновения сердечно-сосудистых событий в утренние часы [11].

Влияние терапии на биохимические показатели крови и уровень мочевой кислоты. В обеих группах не было никаких достоверных различий в изучаемых биохимических параметрах. При этом мы не наблюдали отрицательной динамики.

В данном исследовании мы отметили значительное снижение уровня мочевой кислоты к 3-му месяцу лечения в группе Л+ГХТ, которое сохранялось и на про-

тяжении всего дальнейшего периода наблюдения (6-й месяц) даже несмотря на то, что пациенты принимали ГХТ в высоких дозах, который также повышает уровень мочевой кислоты. В группе Б+ГХТ мы не наблюдали значительного изменения уровня мочевой кислоты даже у пациентов, которые принимали ГХТ по 25 мг/сут.

Далее мы изучили изменения уровня мочевой кислоты в зависимости от ее исходного уровня: повышенный (>415 мкмоль/л у мужчин и >350 мкмоль/л у женщин) или нормальный. Полученные данные представлены на рис. 3. В подгруппе пациентов с нормальным уровнем мочевой кислоты ($n=23$; группа Л+ГХТ) не наблюдалось достоверного снижения уровня мочевой кислоты ($343,8 \pm 13,5$ мкмоль/л исходно, $335,5 \pm 12,6$ мкмоль/л к 3-му и $326,8 \pm 20,6$ мкмоль/л к 6-му месяцу). В подгруппе пациентов (группа Л+ГХТ) с исходно повышенным уровнем мочевой кислоты отмечалось его достоверное снижение уже к 3-му месяцу исследования (с $508,0 \pm 18,1$ мкмоль/л до $363,1 \pm 42,9$ мкмоль/л; $p=0,009$). Это снижение сохранялось через 6 мес терапии – $333,3 \pm 35,0$ мкмоль/л ($p=0,007$). У пациентов, принимавших комбинацию Б+ГХТ, не наблюдалось достоверного снижения уровня мочевой кислоты ни в одной из подгрупп. В целом, снижение уровня мочевой кислоты в подгруппах пациентов с исходным повышенным ее уровнем составило 34,4% в группе терапии Лориста НД, и 11,1% в группе Б+ГХТ ($p=0,05$).

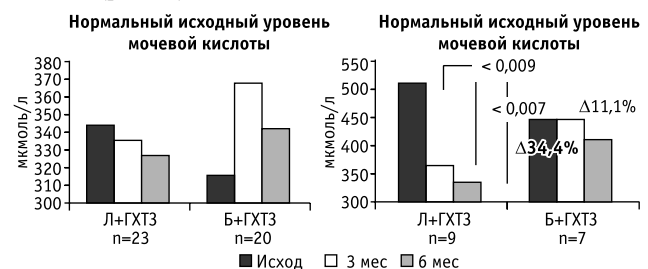


Рис. 3. Динамика уровня мочевой кислоты в плазме крови в зависимости от ее исходного уровня

Оценка жесткости артерий и изменений центрального АД. В целом, значительное снижение центрального САД наблюдалось у всех пациентов (в среднем на $19,2 \pm 1,3$ мм рт. ст.), но в группе Л+ГХТ это снижение было более выраженным, чем в общей группе, и статистически более достоверным, чем в группе Б+ГХТ (рис. 4). Разница уровня ρ САД между группами составила 6,5 мм рт. ст. Она была недостоверной ($p < 0,1$), вероятно, в связи с участием небольшого количества пациентов. В исследовании ASCOT приняли участие 2199 пациентов, при этом разница уровня ρ САД между группами составила только лишь 4,3 мм рт. ст., но с учетом большего количества пациентов она оказалась статистически достоверной [10].

Как ни удивительно, мы не обнаружили статистически достоверного снижения СРПВ и AIx в общей группе (рис. 5). Хотя снижение АД ведет к снижению давления растяжения и в результате этого должно снижать СРПВ. Возможно, такие результаты объясняются небольшим периодом наблюдения и тяжестью состояния пациентов с

Таблиця 2

Динамика показателей СМАД

Показатель	Л+ГХТ			Б+ГХТ		
	Исход	3 мес	6 мес	Исход	3 мес	6 мес
Макс. САД, мм рт. ст.	184,7±8,1	173,8±14,7	158,2±4,1*	188,8±6,4	174,8±6,8	161,7±6,7*
Макс. ДАД, мм рт. ст.	113,2±3,8	102,6±7,2***	103,3±2,9***	111,4±7,3	112,8±5,6	110,1±6,5
24 ПАД, мм рт. ст.	59,3±2,8	59,9±4,6	51,3±3,1	53,8±2,4	51,2±6,5	48,7±2,9
Суточный индекс САД, %	7,9±1,6	8,7±1,5	7,9±1,7	9,5±2,3	8,9±1,5	7,2±1,8
Суточный индекс ДАД, %	11,4±1,9	13,6±2,2	12,0±1,6	11,7±1,9	11,5±2,3	12,8±2,8
Индекс нагрузки давлением 24 САД, %	69,0±5,4	49,5±6,9***	23,7±4,5*	74,7±5,6	56,4±7,5*	25,9±7,4*
Индекс нагрузки давлением 24 ДАД, %	44,2±6,5	21,9±6,0**	13,1±2,8*	58,8±9,9	35,9±8,1**	15,1±6,1*
Индекс нагрузки площадью САД, мм рт. ст.·ч	361,5±78,7	222,7±22,5***	66,4±9,9*	308,9±87,3	118,7±36,2#	79,1±12,3*
Индекс нагрузки площадью, мм рт. ст.·ч	151,5±43,5	71,5±14,3	27,0±8,1^	212,5±40,5	90,2±34,9***	40,0±10,7*
дСАД, мм рт. ст.	148,9±3,5	137,3±3,1**	125,9±2,6^	151,1±4,2	140,3±4,1	125,8±4,1^^
дДАД, мм рт. ст.	97,1±2,6	80,9±2,9*	75,2±1,8*	95,2±4,0	85,7±3,5	78,4±2,7*
дЧСС, в 1 мин	72,9±2,0	77,3±2,9	78,0±2,5	83,9±3,5#	76,3±3,8	77,6±3,3
дПАД, мм рт. ст.	58,7±2,6	62,3±5,9	50,7±2,2***	54,6±2,6	54,6±3,4	47,4±2,0
Вариабельность дСАД, мм рт. ст.	16,7±0,9	13,2±0,8*	13,7±0,9***	16,6±1,3	13,8±1,0	14,5±1,8
Вариабельность дДАД, мм рт. ст.	12,3±0,7	10,9±0,7	10,7±0,7	11,6±1,1	10,4±0,6	12,4±1,2
Индекс нагрузки давлением дСАД, %	63,5±6,0	46,1±7,7	17,2±4,7^	68,9±6,7	47,9±8,1	20,7±8,4^^
Индекс нагрузки давлением дДАД, %	44,0±6,3	23,2±7,2***	12,3±2,9*	60,4±9,7	36,6±9,0	18,4±7,1*
нСАД, мм рт. ст.	136,5±4,5	125,8±3,1	117,3±3,5*	140,1±4,1	130,7±3,7	117,3±4,2^^
нДАД, мм рт. ст.	83,4±2,7	69,9±1,9*	66,0±1,5*	85,9±3,5	75,3±2,6***#	66,9±2,7*
нПАД, мм рт. ст.	60,1±3,7	56,4±3,1	51,3±2,7	52,0±2,9	55,4±3,4	50,4±2,6
нЧСС, в 1 мин	74,8±3,3	67,6±2,5	69,3±2,5	78,2±3,8	65,6±3,8	67,5±2,1***
Вариабельность нСАД, мм рт. ст.	15,9±1,5	12,7±1,3	13,6±1,1	11,9±1,3#	14,8±1,6	12,6±2,1
Вариабельность нДАД, мм рт. ст.	10,4±0,8	9,2±0,8	10,3±0,9	8,4±1,2	10,4±1,6	9,6±1,3
Индекс нагрузки давлением нСАД, %	73,5±6,2	54,1±7,6	37,4±6,5*	85,1±5,2	71,1±8,4	36,2±10,1*
Индекс нагрузки давлением нДАД, %	33,7±7,1	15,7±5,1***	11,7±3,2*	60,4±8,9	33,6±7,7***	10,6±6,7*
Утренний подъем САД, мм рт. ст.	65,6±6,6	43,6±5,5**	42,1±2,6*	67,7±6,5	48,3±5,6***	38,7±6,0**
Скорость утреннего подъема САД, мм рт. ст.·ч	16,2±2,4	7,8±1,1*	8,9±2,1***	16,9±1,5	9,5±1,4*	9,1±2,2*
Утренний подъем ДАД, мм рт. ст.	35,4±5,9	26,1±4,7	33,8±2,5	33,7±4,3	34,7±4,0	29,3±5,6
Скорость утреннего подъема ДАД, мм рт. ст.·ч	8,2±1,7	5,0±0,9	8,9±1,8	5,8±0,9	6,9±1,2	7,0±1,9
Целевое 24 АД, n (%)	–	20 (62,5)	24 (75)^	–	14 (51,9)	18 (66,7)^^

Примечания: 1. * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,02$; *** – $p < 0,05$ в сравнении с исходными в той же группе; 2. ^ – $p < 0,01$; ^^ – $p < 0,05$ в сравнении с 3-м месяцем лечения в той же группе; 3. # – $p < 0,05$ в сравнении с группой Л+ГХТ.

АГ, у которых на момент включения уже наблюдалось повышение СРПВ не только в связи с высокими цифрами АД, но и за счет наличия структурных изменений стенок артерий. При оценке показателей жесткости артерий оказалось, что в группе Л+ГХТ не наблюдалось достоверных изменений СРПВ, Δx , а также времени выбора. В то же время в группе Б+ГХТ отмечалось значительное уве-

личение Δx , что указывало на повышение дополнительной систолической нагрузки вследствие раннего суммирования отраженной и прямой пульсовых волн, что может объяснить разницу уровней Δx между группами Л+ГХТ и Б+ГХТ в конце исследования при практически одинаковом уровне брахиального АД. При сравнении динамики показателей, которые характеризуют жесткость

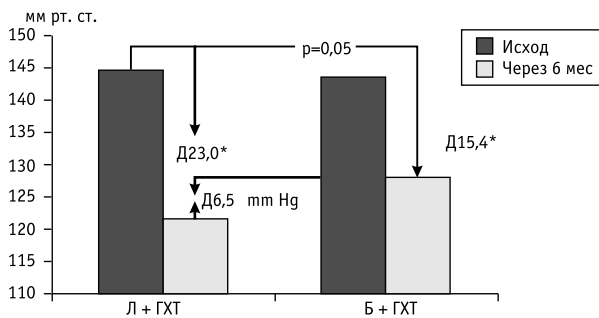


Рис. 4. Динамика центрального САД в группах терапии (* – достоверно по сравнению с исходным)

артерий, оказалось, что существует достоверная разница между группами в пользу комбинации Л+ГХТ. Кроме того, ДЭСРПВ, ДмСРПВ и ДАх в группе Л+ГХТ оказались достоверно выше, чем в группе Б+ГХТ: $0,63 \pm 0,09$ м/с, $0,46 \pm 0,08$ м/с и $1,2 \pm 0,5\%$ по сравнению с $0,1 \pm 0,1$ м/с, $-0,91 \pm 0,10$ м/с и $-4,7 \pm 0,4\%$ для этих групп соответственно ($p < 0,001$). Эти данные свидетельствуют, что терапия комбинацией Л+ГХТ оказывала более положительное влияние на эластические свойства артерий по сравнению с Б+ГХТ.

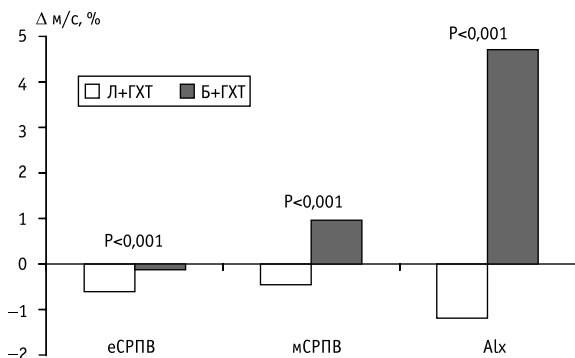


Рис. 5. Изменение показателей упругоэластических свойств артерий (Д) в группах

Оценка переносимости. Терапия хорошо переносилась. Частота появления побочных эффектов в группе Л+ГХТ составила 28,1%. В группе Б+ГХТ побочные реакции наблюдались у 10 (37%) пациентов.

Наше исследование подтвердило, что различные антигипертензивные препараты обеспечивают различное снижение центрального САД и влияние на упругоэластические свойства артерий при одинаковом снижении офисного АД. Исследование ASCOT показало, что терапия амлодипином при одинаковом с ателололом снижении уровня плечевого АД, оказалась более эффективной в снижении центральных САД и пульсового АД.

В последнее время появляется все больше исследований, в которых изучается воздействие блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) на упругоэластические свойства артерий и центральное АД, хотя о том, что БРА более эффективны в профилактике сердечно-сосудистых осложнений, сообщалось уже давно (исследования LIFE, MOSES, RENAAL, IDNT). Логично предположить, что препараты, которые снижают среднее АД и обладают ва-

зодилатирующими свойствами (БРА), могут улучшить эластичность артерий. Но в экспериментах было показано, что блокада рецепторов ангиотензина связана с ремоделированием крупных и мелких артерий, что обусловлено конкретными механизмами: противовоспалительное действие и предупреждение связывания $\alpha 5\beta 1$ -интегрина с фибронектином [14]. Это ведет к снижению жесткости артерий независимо от влияния на уровень АД. У крыс с АГ, которые находились на низкокалорийной диете, низкие дозы валсартана снижали уровень цСАД, не снижая при этом уровень АД [8]. G. London и соавт. и E. Agabiti-Rosei и соавт. сообщают, что блокада рецепторов ангиотензина-II улучшает или даже нормализует структуру резистентных сосудов и снижает отражение пульсовой волны [2, 12]. Y. Matsui и соавт. показали, что комбинация олмесартан+азелнидипин, независимо от степени снижения АД, вызвала более выраженное снижение эСРПВ по сравнению с олмесартан+ГХТ [6]. Исследование EXPLOR продемонстрировало, что назначение комбинации валсартан+амлодипин при эквивалентном снижении уровня плечевого АД приводит к более выраженному снижению цСАД и Ах, чем применение комбинации ателолол+амлодипин [3]. Эта разница сохраняется и после стандартизации по ЧСС. Некоторые авторы, например Y. Matsui, связывают эти различия в основном с изменением тонуса артерий: вазодилатация имеет благоприятное воздействие на конфигурацию пульсовой волны [6]. Очевидно, что бета-блокаторы не влияют на тонус артерий или же могут увеличить его, либо в сочетании с антагонистами кальция обеспечивают менее выраженную вазодилатацию, чем БРА. Поэтому добавление антагонистов кальция в наше исследование не повлияло на эффективность β -блокаторов в снижении цСАД или дополнительной сердечной нагрузки, вызванной ранним суммированием прямых и отраженных пульсовых волн.

Выводы

1. Обе схемы лечения оказались эффективными в плане снижения офисного АД. А это означает, что при назначении агрессивной антигипертензивной терапии мы можем достичь целевого уровня АД в большинстве случаев у пациентов с неосложненной умеренной и тяжелой АГ.

2. В группе Л+ ГХТ в отличие от Б+ ГХТ мы наблюдали достоверное снижение дневного пульсового АД и дневной вариабельности САД по данным амбулаторного мониторинга, что может оказывать положительное влияние на прогноз у таких пациентов.

3. На фоне равнозначного снижения уровня АД по данным амбулаторного мониторинга терапия Л+ГХТ привела к более выраженному снижению цСАД, улучшению упругоэластических свойств артерий, а также нейтрализовала негативное влияние повышения ЧСС и Ах на снижение цСАД.

4. Комбинация Л+ГХТ в отличие от Б+ГХТ обладает выраженными урикозурическими свойствами, которые более отчетливо прослеживались у пациентов с исходным увеличением уровня мочевой кислоты. Это означает,

что подобное сочетание можно рекомендовать пациентам с нарушениями метаболизма пуринов.

5. В течение 6 мес наблюдения оба режима терапии хорошо переносились, хотя частота побочных эффектов была 1,3 раза ниже в группе Л+ГХТ.

Список літератури

1. 2013 ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension // J. Hypertens. 2013 Oct; 31(10):1925–1938.
2. Agabiti-Rosei E. Effects of antihypertensive treatment on small artery remodeling / Agabiti-Rosei E., Heagerty A.M., Rizzoni D. // J. Hypertens. 2009; 27: 1107–1114.
3. Amlodipine-Valsartan Combination Decreases Central Systolic Blood Pressure More Effectively Than the Amlodipine-Atenolol Combination The EXPLOR Study / Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, Laurent S.; EXPLOR Trialist Group // Hypertension. 2010; 55: 1314–1322.
4. Central blood pressure and pulse wave velocity: relationship to target organ damage and cardiovascular morbidity-mortality in diabetic patients or metabolic syndrome. An observational prospective study. LOD-DIABETES study protocol / Gómez-Marcos M.A., Recio-Rodríguez J.I., Rodríguez-Sánchez E., Castaño-Sánchez Y., de Cabo-Laso A., Sánchez-Salgado B., Rodríguez-Martín C., Castaño-Sánchez C., Gómez-Sánchez L., García-Ortiz L. // BMC Public Health. 2010 Mar 18;10:143.
5. Central but not brachial blood pressure predicts cardiovascular events in an unselected geriatric population: the ICARE Dicomano Study / Pini R., Cavallini M.C., Palmieri V., Marchionni N., Di Bari M., Devereux R.B., Masotti G., Roman M.J. // J. Am. Coll. Cardiol. 2008 Jun 24; 51 (25):2432–2439.
6. Differential Effects Between a Calcium Channel Blocker and a Diuretic When Used in Combination With Angiotensin II Receptor Blocker on Central Aortic Pressure in Hypertensive Patients / Matsui Y., Eguchi K., O'Rourke M.F., Ishikawa J., Miyashita H., Shimada K., Kario K. // Hypertension. 2009; 54: 716–723.
7. Effects of nebivolol and atenolol on central aortic pressure in hypertensive patients: A multicenter, randomized, double-blind study. / Redon J., Pascual-Izuel J.M., Rodilla E., Vicente A., Oliván J., Bonet J., Torguet J.P., Calaforra O., Almirall J. // Blood Press. 2013 Sep 23. [Epub ahead of print].
8. Effects of valsartan on mechanical properties of the carotid artery in spontaneously hypertensive rats under high-salt diet. / Labat C., Lacolley P., Lajemi M., de Gasparo M., Safar M.E., Benetos A. // Hypertension. 2001; 38: 439–443.
9. Greenwald S. Pulse pressure and arterial elasticity / Greenwald S. // Q. J. Med. 2002; 95: 107–112.
10. Impact of Heart Rate on Central Aortic Pressures and Hemodynamics Analysis From the CAFE (Conduit Artery Function Evaluation) Study: CAFE-Heart Rate / Williams B., Lacy P. for the CAFE and the ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) Investigators // J. Am. Coll. Cardiol. 2009; 54: 705–713.
11. Kario K. Early morning risk management in hypertension / Kario K. // London: Science press, 2004.
12. Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol / London G.M., Asmar R.G., O'Rourke M.F., Safar M.E., REASON Project Investigators // J. Am. Coll. Cardiol. 2004; 43: 92–99.
13. Panjra G. Beta-blockers for primary prevention in hypertension: era bygone? / Panjra G., Messerli F. // Prog. Cardiovasc. Dis. 2006; 49: 76–87.
14. Selective reduction of central pulse pressure under angio-tensin blockage in SHR: role of the fibronectin – 5b1- integrin complex. / Kakou A., Bézie Y., Mercier N., Louis H., Labat C., Challande P., Lacolley P., Safar M.E. // Am. J. Hypertens. 2009; 22: 711–717.
15. White W. Blood pressure monitoring in Cardiovascular Medicine and Therapeutics / N.-Jersy: Humana Press, 2001.
16. Williams B. The Conduit Artery Functional Endpoint (CAFE) study in ASCOT / Williams B., O'Rourke M. // J. Hum. Hypertens. 2001 Aug;15 Suppl 1: S69–73.

Порівняння ефективності комбінацій лозартан+гідрохлоротіазид і бісопролол+гідрохлоротіазид у пацієнтів з помірною та важкою артеріальною гіпертензією: результати 6-місячного дослідження ЕЛІЗА

Г.Д. Радченко, Ю.Н. Сіренко, О.О. Торбас, С.Н. Кушнір, А.С. Доброход

РЕЗЮМЕ. Мета дослідження – порівняти антигіпертензивний ефект, вплив на метаболізм і жорсткість артерій комбінацій лозартан (Л) 100 мг+гідрохлоротіазид (ГХТ) 25 мг або бісопролол (Б) 10 мг+ГХТ 25 мг. Особливу увагу приділяли змінам показників жорсткості артерій.

Матеріали і методи. У дослідження включали пацієнтів з рівнем систолічного/діастолічного артеріального тиску (САТ/ДАТ) 173,3±1,7/98,4±1,2 мм рт. ст. 59 пацієнтів було рандомізовано у групи Л+ГХТ (n=32) або Б+ГХТ (n=27). Якщо не вдавалось досягти цільового рівня АТ через 1 міс терапії, то до схеми лікування додавали амлодипін і доксазозин (через 3 міс). На початку

дослідження і після 6 міс терапії оцінювали індекс маси тіла, рівні офісного та амбулаторного АТ, швидкість розповсюдження пульсової хвилі (a.carotis – a.femoralis (еШРПХ) і a.radialis (мШРПХ)), проводили також неінвазивне вимірювання центрального САТ (цСАТ), аналіз відображеної пульсової хвилі (АІх), лабораторні аналізи і електрокардіографію.

Результати. Комбінація Л+ГХТ за своєю антигіпертензивною ефективністю була подібна до комбінації Б+ГХТ: через 6 міс лікування цільового рівня офісного АТ було досягнуто у 96,9 і 92,6%, а цільового рівня АТ за даними амбулаторного моніторингу – у 75 і 66,7% пацієнтів відповідно (р=NS). Будь-яка ефективна комбінація препаратів при зниженні рівня АТ сприяла значному зниженню цСАТ. У групі Л+ГХТ зниження цСАТ виявилось достовірно більше ($-23,0 \pm 2,3$ проти $-15,4 \pm 2,9$ мм рт. ст.; $p < 0,05$), що привело до досягнення рівня цСАТ на 6,5 мм рт. ст. нижче, ніж у групі Б+ГХТ, незважаючи на еквівалентну ефективність у зниженні брахіального АТ. Комбінація Л+ГХТ достовірно не вплинула на показники жорсткості артерій, хоча у групі Б+ГХТ спостерігалось достовірне збільшення АІх. Ми виявили відмінності в ДеСРПВ, ДмСРПВ і ДАІх між групами на користь терапії Л+ГХТ.

Висновки. На фоні еквівалентного зниження рівня АТ за даними амбулаторного моніторингу терапія Л+ГХТ більш виражено знижувала цСАТ, справляла більш позитивний ефект на показники СРПВ і нейтралізувала негативний вплив підвищення ЧСС і АІх на зниження цСАТ.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, комбінована терапія, центральний артеріальний тиск, жорсткість артерій.

Comparative effectiveness of fixed dose combination losartan + hydrochlorothiazide versus bisoprolol+hydrochlorothiazide in patients with moderate-to-severe arterial hypertension: results of 6-month ELIZA trial

A.D. Radchenko, Y.N. Sirenko, E.A. Torbas, S.N. Kushnir, A.S. Dobrokhod

SUMMARY. The aim of study was to compare antihypertensive efficacy, influence on metabolism and arterial stiffness of treatment based on two combinations losartan (L) 100 mg+hydrochlorothiazide (HCT) 25 mg or Bisoprolol (B) 10 mg+HCT 25 mg. A special attention was paid to changes of arterial stiffness patterns.

Materials and methods. The study included patients with systolic/diastolic blood pressure (SBP/DBP) $173.3 \pm 1.7/98.4 \pm 1.2$ mmHg, 59 patients were randomized to A+HCTZ (n=32) or B+HCTZ (n=27) groups. If target blood pressure was not achieved at 1 month the amlodipine and doxazosin (after 3 month) were added. Body mass index, office and 24-h ambulatory blood pressure, pulse wave velocity (a.carotis – a.femoralis (СРПВЕ) and a.radialis (СРПВМ)), noninvasive central SBP (cSBP) measurements, pulse wave analysis (АІх), laboratory analysis, ECG were done baseline and on 6-month treatment.

Results. L+HCT based treatment was as antihypertensive effective as combination B+HCT based therapy: the target office BP was achieved in 96.9 and 92.6% and target 24-h BP – in 75 and 66.7% (p=NS) at 6 month respectively in L+HCT and B+HCT groups. Any effective due to BP decreasing treatment led to significant cSBP lowering. L+HCT based therapy decreased cSBP significantly more (-23.0 ± 2.3 vs -15.4 ± 2.9 mmHg; $p < 0.05$) and led to achieving on 6.5 mmHg less cSBP than B+HCT, in spite of equal brachial BP lowering. L+HCT did not change significant arterial stiffness patterns, but B+HCT significant increased АІх. We noted differences in ДеСРПВ, ДмСРПВ and ДАІх between groups in favour of L+HCT.

Conclusion. Finally, with equal decreasing office and 24-h BP, L+HCT decreased more significantly cSBP, more positive influenced on СРПВ and diminished negative effect of HR decreasing on АІх and cSBP.

Key words: arterial hypertension, combination therapy, central blood pressure, arterial stiffness.

Адрес для переписки:

Анна Дмитриевна Радченко
 ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. акад.Н.Д. Стражеско» НАМН Украины
 03151, Киев, ул. Народного ополчения, 5