

Фиксированная комбинация бисопролола и амлодипина нивелирует влияние β -адреноблокатора на показатели центральной пульсовой волны у больных артериальной гипертензией

Ж.Д. КОБАЛАВА, Ю.В. КОТОВСКАЯ, А.В. БОГОМАЗ

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», Москва

Контактная информация: Кобалава Ж.Д. E-mail: zkobalava@mail.ru

Целью данного исследования была оценка влияния β -адреноблокатора на характеристики центральной пульсовой волны и эффект перехода на фиксированную комбинацию бисопролола/амлодипина. **Материалы и методы.** 28 нелеченым пациентам с неосложненной артериальной гипертензией без сахарного диабета (возраст $53,6 \pm 5,7$ года, 19 мужчин) был назначен бисопролол 5–10 мг, через 4 нед при артериальном давлении (АД) $> 140/90$ мм рт.ст. путем перевода на фиксированную комбинацию к терапии был добавлен амлодипин 5 мг, доза которого в составе комбинации увеличивалась до 10 мг для достижения целевого АД. Длительность периода комбинированной терапии составила 8 нед. Контурный анализ центральной пульсовой волны и измерение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) между сонной и бедренной артериями оценивали до начала лечения, после периода монотерапии и периода терапии с применением фиксированной комбинации. **Результаты.** Через 4 нед монотерапии бисопрололом 5 пациентов достигли контроля АД, 23 пациента были переведены на фиксированную комбинацию бисопролола/амлодипина. Монотерапия бисопрололом привела к снижению преимущественно периферического АД, увеличению индекса прироста (ИП) пульсового давления в аорте, нормированного на частоту сердечных сокращений (ЧСС) 75 уд/мин (ИП@ЧСС 75 уд/мин). Переход на фиксированную комбинацию бисопролола/амлодипина привел к дальнейшему снижению периферического АД и значимо более выраженному снижению центрального систолического и пульсового АД, возврату ИП@ЧСС 75 уд/мин к исходным значениям, достоверному снижению СРПВ. **Выводы.** Переход на фиксированную комбинацию бисопролола/амлодипина устраняет потенциально нежелательное влияние β -адреноблокатора на параметры отраженной волны, в результате эффективно снижает центральное систолическое и пульсовое АД, уменьшает СРПВ.

Ключевые слова: центральное давление, фиксированная комбинация бисопролол/амлодипин, комбинированная терапия.

The Fixed Combination of Amlodipine and Bisoprolol Eliminates the Effect of β -Blockers on Central Pulse Wave in Patients With Arterial Hypertension

Zh.D. KOBALAVA, Yu.V. KOTOVSKAYA, A.V. BOGOMAZ

Peoples Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Contact information: Kobalava Zh.D. E-mail: zkobalava@mail.ru

Aim: to assess effect of β -blockers in the characteristics of the central pulse wave and the effect of switching to a fixed bisoprolol/amlodipine (B/A) combination. **Material and methods.** Untreated patients ($n=28$, age 53.6 ± 5.7 years, 19 men) with uncomplicated hypertension without diabetes were given bisoprolol 5–10 mg. After 4 weeks at blood pressure (BP) $> 140/90$ mmHg amlodipine (5 mg) was added by switching to a fixed B/A combination. The dose of amlodipine in this combination was increased to 10 mg in order to achieve target BP. The duration of combination therapy was 8 weeks. Analysis of the contour of central pulse wave and measurement of pulse wave velocity between carotid and femoral arteries (PWVCA) were evaluated before treatment, after monotherapy with bisoprolol, and after therapy with fixed B/A combination. **Results.** After monotherapy with bisoprolol 5 patients achieved BP control, 23 were switched to a fixed B/A combination. Monotherapy with bisoprolol reduced mainly peripheral BP and increased augmentation index (AI) of aortic pulse pressure, normalized to heart rate of 75 beats/min (AI-75). Switching to a fixed B/A combination resulted in further reduction of peripheral BP and significantly greater lowering of central systolic and pulse pressure, return of AI-75 to baseline values, significant decrease of PWVCA. **Conclusion.** Switching to a fixed B/A combination eliminates the potentially undesirable effects of β -blockers on the parameters of the reflected wave, thus resulting in effective lowering of central systolic and pulse BP, and reduction of PWVCA.

Key words: central blood pressure; fixed bisoprolol/amlodipine combination; combination therapy.

Накоплено большое количество данных о том, что центральное систолическое (САД) и пульсовое артериальное давление (ПД) являются более сильными предикторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений, чем периферическое артериальное давление (АД) [1–3]. Более того, появляются основания предполагать, что регресс органических поражений и улучшение прогноза на фоне антигипертензивной терапии в большей степени обусловлены снижением цСАД, чем периферического АД [4–6].

Среднее и диастолическое АД относительно постоянны на протяжении сосудистого русла от аорты к периферии, но САД и ПД в плечевой артерии значительно отличаются от САД и ПД в аорте. Это связывают с разным временем и величиной волны отражения вследствие различий импеданса и жесткости артериальной стенки разных участков сосудистого русла [7].

Жесткость артериальной стенки и параметры центральной гемодинамики рассматриваются в качестве потенциальной мишени для терапевтического воздействия. При этом установлено, что среди классов антигипертензивных препаратов существуют различия по воздействию на характеристики центральной пульсовой волны даже при достижении сопостави-

© Коллектив авторов, 2015

© Кардиология, 2015

Kardiologiya 2015; 12: 10–16

мых значений периферического АД [4, 5]. β -Адреноблокаторы активно используются для лечения больных артериальной гипертонией (АГ), однако в последние годы наметилась тенденция к понижению позиции этих классов препаратов в ряде рекомендаций [9]. Основанием для этого послужили результаты клинических исследований и мета-анализов, в соответствии с которыми β -адреноблокаторы показали меньшую способность по сравнению с другими препаратами уменьшать частоту развития инсультов [10, 11]. В качестве одного из объяснений этих данных указывается меньшая способность β -адреноблокаторов снижать уровень центрального САД за счет повышения индекса прироста — эффекта, который частично может быть следствием урежения частоты сердечных сокращений и повышения периферического сопротивления [11, 12]. В связи с этим возникают вопросы: зависит ли этот потенциально неблагоприятный эффект от селективности β -адреноблокаторов к β_1 -адренорецепторам, отличаются ли β -адреноблокаторы с вазодилатирующими свойствами от других β -адреноблокаторов, может ли этот потенциально неблагоприятный эффект быть устранен при комбинированном применении β -адреноблокатора и дигидропиридинового антагониста кальция?

Целью нашего исследования стало изучение влияния бисопролола в монотерапии на показатели центральной пульсовой волны и ригидность артериальной стенки, и их изменение при переходе на фиксированную комбинацию бисопролола и амлодипина (конкор АМ, «Такеда»).

Материал и методы

В исследование были включены мужчины и женщины моложе 60 лет, без сахарного диабета, не принимающие антигипертензивных препаратов в течение, по крайней мере, 2 нед. Ввиду назначения β -адреноблокаторов и перспективы перехода на комбинацию β -адреноблокатор/антагонист кальция отбирали пациентов с клиническим САД >150 мм рт.ст. и/или ДАД >95 мм рт.ст., частотой сердечных сокращений (ЧСС) >70 уд/мин. Не включали в исследование пациентов с противопоказаниями или анамнезом непереносимости бисопролола и амлодипина, а также больных с АД $>180/110$ мм рт.ст.; анамнезом инфаркта миокарда, инсульта или транзиторной ишемической атаки, сердечной недостаточностью II–IV функционального класса по NYHA и/или фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ) $<50\%$; с нарушениями ритма сердца, препятствующими адекватному выполнению аппланационной тонометрии; с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Общая характеристика группы приведена в табл. 1.

Всем пациентам назначали стартовую терапию бисопрололом 5 мг с возможным удвоением дозы через 2 нед при сохранении ЧСС >70 уд/мин и АД $>140/90$ мм рт.ст. Период монотерапии бисопрололом составил 4 нед, после которого пациентов с АД $>140/90$ мм рт.ст. переводили на конкор АМ с содержанием соответствующей дозы бисопролола и амлодипина 5 мг с возможностью увеличения дозы амлодипина через 2 нед. Период комбинированной терапии составил 8 нед. Описанный дизайн исследования был возможен ввиду доступности 4 дозировок конкора АМ — с содержанием бисопролола 5 мг и амлодипина 5 мг, бисопролола 5 мг и

амлодипина 10 мг, бисопролола 10 мг и амлодипина 5 мг, бисопролола 10 мг и амлодипина 10 мг.

Таблица 1. Характеристика группы наблюдения (n=28)

Показатель	Значение
Мужчины/женщины, абс. число	19/9
Средний возраст, годы	53,6 \pm 5,7
Курение, %	63
ИМТ, кг/м ²	29,8 \pm 4,7
Абдоминальное ожирение, %	56
Дислипидемия, %	42
САД в плечевой артерии, мм рт.ст.	153,9 \pm 9,1
ДАД в плечевой артерии, мм рт.ст.	93 \pm 7,5
ЧСС, уд/мин	79,2 \pm 4,7
САД в аорте, мм рт.ст.	132,5 \pm 11,2
ПД в аорте, мм рт.ст.	46,8 \pm 10,4
ИП@ЧСС 75 уд/мин, %	20,4 \pm 14,8
Амплификация ПД, %	134,8 \pm 6,2
Длительность систолы, мс	312,2 \pm 28,3
Время отраженной волны, мс	145,8 \pm 29,2
СРПВ, м/с	10,5 \pm 2,1

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; здесь и в табл. 2–4 САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ПД — пульсовое давление; ИП@ЧСС 75 уд/мин — индекс прироста пульсового давления в аорте, нормированный на частоту сердечных сокращений (ЧСС) 75 уд/мин; СРПВ — скорость распространения пульсовой волны.

Перед назначением бисопролола, после периода монотерапии и по окончании периода комбинированной терапии выполняли аппланационную тонометрию, суточное мониторирование АД (СМАД).

Клиническое измерение АД производили при каждом посещении клиники в положении пациента сидя после 10-минутного отдыха 3 раза с интервалом 1 мин. Каждый раз использовали один и тот же прибор (UA 787). ЧСС определяли как среднее 3 измерений в течение 1 мин после каждого измерения АД, каждое значение ЧСС перед включением в исследование и при решении вопроса о повышении дозы бисопролола должно было быть >70 уд/мин.

Анализ центральной пульсовой волны и скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) проводили с помощью аппланационной тонометрии прибором SphigmoCor по стандартной методике [13].

СМАД выполняли с использованием системы VPLab по рекомендуемой методике [14].

Статистический анализ данных проводили с использованием программы Statistica 7.0 с учетом характера распределения данных. Данные с нормальным распределением представлены в виде среднего \pm стандартное отклонение (SD). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Через 4 нед монотерапии бисопрололом 5 пациентов достигли целевого АД, а 23 были переведены на конкор АМ с содержанием соответствующей дозы бисопролола и амлодипина 5 мг. Через 2 нед у 6 пациентов сохранялось АД $>140/90$ мм рт.ст., и им был назначен конкор АМ с содержанием амлодипина 10 мг и прежней дозой бисопролола. Через

8 нед комбинированной терапии все пациенты достигли целевого АД <140/<90 мм рт.ст.

В табл. 2 представлена динамика показателей клинического АД в плечевой артерии и ЧСС. Через 4 нед монотерапии бисопрололом отмечены достоверное снижение САД на 11,2 мм рт.ст., ДАД на 7,6 мм рт.ст., урежение ЧСС на 15,7 уд/мин и тенденция к снижению ПД. Переход на фиксированную комбинацию бисопролол/амлодипин привел к дальнейшему снижению САД еще на 13,6 мм рт.ст. и ДАД на 11,1 мм рт.ст. без значимого изменения ЧСС. ПД также достоверно снизилось по сравнению с исходным. Следует отметить, что снижение САД, ДАД и ПД оказалось достоверным не только относительно исходных значений, но и по сравнению с уровнем, достигнутым на фоне монотерапии бисопрололом.

Изменение показателей СМАД (табл. 3) подтверждало динамику клинического АД: достоверное снижение САД и ДАД в дневное и ночное время на фоне приема бисопролола

со значительным усилением эффекта при переходе на фиксированную комбинацию бисопролола/амлодипина.

Монотерапия бисопрололом привела к сопоставимому снижению САД и ДАД, при этом эффект был в большей степени выражен в дневное время (–8,1 мм рт.ст. для САД и –8,3 мм рт.ст. для ДАД), чем в ночное (–6,4 и –6,0 мм рт.ст. соответственно). Добавление амлодипина привело к более значительному снижению САД (днем –18,2 мм рт.ст., ночью –7,5 мм рт.ст.), чем ДАД (днем –7,5 мм рт.ст., ночью –3,9 мм рт.ст.).

В табл. 4 показана динамика показателей контурного анализа центральной пульсовой волны и параметров ригидности артериальной стенки.

Монотерапия бисопрололом привела к недостоверному снижению центрального САД ($p=0,2$), повышению ИП@ЧСС 75 уд/мин ($p=0,09$) и удлинению длительности систолы ($p=0,7$). Переход на фиксированную комбинацию бисопролола/амлодипина привел к дальнейшему снижению аортального САД и

Таблица 2. Динамика показателей клинического АД в плечевой артерии и ЧСС

Показатель	Исходно	Бисопролол	Бисопролол/амлодипин
САД, мм рт.ст.	153,9±9,1	142,7±8,3*	129,1±5,6*^
ДАД, мм рт.ст.	93,0±7,5	85,4±6,3*	74,3±4,9*^
ПД, мм рт.ст.	58,6±7,9	54,6±6,7	52,7±6,4*
ЧСС, уд/мин	79,2±4,7	63,5±4,7*	62,8±4,9*

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4 различия достоверны ($p<0,05$) по сравнению * — с исходным значением, ^ — с периодом монотерапии.

Таблица 3. Динамика показателей суточного мониторинга артериального давления

Показатель	Исходно	Бисопролол	Бисопролол/амлодипин
САД-24 ч, мм рт.ст.	143,8±10,9	133,7±10,5	128,5±6,6
ДАД-24 ч, мм рт.ст.	84,8±8,5	76,7±5,6	73,6±4,5
ПД-24 ч, мм рт.ст.	59,3±10,8	56,9±10,7	55±8,1
САД день, мм рт.ст.	149,1±9,3	141,0±4,2*	122,8±6,3*^
ДАД день, мм рт.ст.	87,3±9,2	79,0±6,7*	71,6±4,3*^
ПД день, мм рт.ст.	61,6±9,6	59,0±11,2	51,2±8*^
ИВ САД день, мм рт.ст.	67,3±23,5	40,2±24,7*	19,3±9,8*^
ИВ ДАД день, мм рт.ст.	34,6±21,3	20,6±24,6*	7,4±6,3
Вариабельность САД день, мм рт.ст.	14,8±3,3	13,8±5,3	13,5±4,1*
Вариабельность ДАД день, мм рт.ст.	12,3±2,7	10,7±5,0	10±3,6*
САД ночь, мм рт.ст.	134,5±14,7	127,1±14,6*	119,6±9,0*^
ДАД ночь, мм рт.ст.	78,0±7,3	72,0±8,1*	68,1±6,0*
ПД ночь, мм рт.ст.	56,9±9,8	56,2±12,2	51,5±7,9*^
ИВ САД ночь, мм рт.ст.	69,1±31,6	48,8±34,1*	36±26,8*^
ИВ ДАД ночь, мм рт.ст.	53,8±28,1	39±32,4*	25,5±20,7*^
Вариабельность САД ночь, мм рт.ст.	12,8±4	12,7±5,9	13,4±6
Вариабельность ДАД ночь, мм рт.ст.	11,3±4,7	10,4±4,7	11,4±6,1

Примечание. АД — артериальное давление; САД — систолическое АД; ДАД — диастолическое АД; СМАД — суточное мониторирование АД; ПД — пульсовое давление; ИВ — индекс времени.

Таблица 4. Динамика показателей центральной гемодинамики и ригидности артериальной стенки

Показатель	Исходно	Бисопролол	Бисопролол/амлодипин
САД в аорте, мм рт.ст.	143,2±8,2	134,0±7,6	119,5±5,7*^
ПД в аорте, мм рт.ст.	46,8±4,4	45,2±4,3	40,4±3,3*
ИП@ЧСС 75 уд/мин, %	20,4±14,8	27,1±16,1	21,9±11,5
Амплификация ПД, %	135,8±6,2	133,3±5,7	132,2±5,2
Длительность систолы, мс	312,2±28,3	326,1±30,8	317,7±23,8
Время отраженной волны, мс	145,8±29,2	142,6±18,4	141,1±18,5
СРПВ, мм/с	10,5±2,1	10,0±1,6	9,6±1,0*^

ПД, изменение которых стало достоверным по сравнению с исходными значениями. Величина ИП@ЧСС 75 уд/мин практически вернулась к исходной. Длительность систолы уменьшилась, но осталась несколько больше, чем исходная.

Амплификация ПД достоверно не изменилась, однако имелась тенденция к ее уменьшению: если исходно различия между периферическим и центральным САД составляли 11,7 мм рт.ст., то после периода монотерапии — 8,7 мм рт.ст., а после периода комбинированной терапии — 9,6 мм рт.ст.

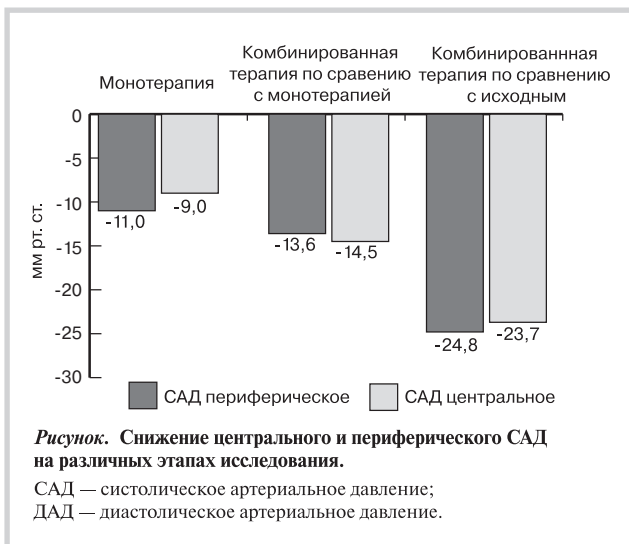
Важно отметить, что на фоне комбинированной терапии бисопрололом/амлодипином было зарегистрировано достоверное по сравнению с исходным снижение СРПВ.

Не было выявлено достоверной корреляции увеличения ИП@ЧСС 75 уд/мин на фоне терапии бисопрололом с урежением ЧСС или удлинением систолы. Не установлено достоверной корреляции между снижением периферического и центрального АД со снижением СРПВ.

Сопоставление влияния препаратов на уровень центрального и периферического САД (см. рисунок) показало, что эффект бисопролола был в большей степени выражен в отношении периферического САД. Добавление амлодипина оказало в большей степени влияние на центральное, чем периферическое САД. Суммарно эффект комбинации привел к относительно равномерному распределению снижения периферического и центрального САД.

Обсуждение

Настоящее исследование показало, что монотерапия β-адреноблокатором сопровождается увеличением ИП@ЧСС 75 уд/мин. Переход на фиксированную комбинацию бисопролола/амлодипина сопровождался снижением ИП@ЧСС 75 уд/мин с его возвратом к исходным значениям. Таким образом, потенциально нежелательный эффект β-адреноблокаторов, во многом объясняющий меньший эффект препаратов этого класса в отношении центрального САД и ПД, может быть нивелирован назначением комбинации с дигидропиридиновым антагонистом кальция. Переход на фиксированную комбинацию бисопролол/амлодипин привел к значительному снижению центрального САД и ПД.



Монотерапия бисопрололом в нашем исследовании сопровождалась разным эффектом в отношении периферического и центрального АД: через 4 нед отмечены достоверное снижение САД и ПД в плечевой артерии и отчетливая тенденция к снижению центрального САД и ПД. Возможно, недостоверный эффект мог быть связан с коротким периодом монотерапии. В исследованиях с более длительным сроком наблюдения (исследование КЛЮЧ) [15] показано, что бисопролол может достоверно снижать центральное САД и ПД. Более того, в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом перекрестном исследовании [16] сравнивалось влияние амлодипина 5 мг, доксазина 4 мг, лизиноприла 10 мг, бисопролола 5 мг и бендрофлуазид 2,5 мг на периферическое и центральное АД, статистически значимых различий по снижению центрального САД между препаратами не было, однако изменения индекса прироста на фоне приема β-адреноблокаторов повышались, в отличие от других. Данный эффект β-адреноблокаторов связывают с урежением ЧСС. Это позволяет отраженной волне возвращаться в восходящую часть аорты раньше — в систолу, приводя к его аугментации. Эффект является универсальным для всех представителей класса, не зависит от фармакологических свойств представителей этого класса и может быть причиной недостаточного снижения центрального САД и ПД на фоне β-адреноблокаторов [17–19].

Избавляет ли применение β-адреноблокаторов с вазодилатирующим эффектом от повышения индекса аугментации и меньшего эффекта в отношении центрального, чем периферического САД? Ответ на этот вопрос неоднозначен [20–27]. Например, в исследовании с прямым сравнением атенолола и карведилола препараты сопоставимо влияли на индекс прироста, но по-разному — на амплификацию САД (карведилол увеличивал, атенолол — снижал) [23]. Ретроспективный анализ данных у больных АГ, получавших лечение антигипертензивными препаратами разных классов, в том числе блокаторами рецепторов 1-го типа к ангиотензину II (БРА), атенололом и β-адреноблокаторами с вазодилатирующими свойствами, показал, что последние могут обладать профилем эффектов, более благоприятным в отношении центрального АД, чем атенолол, но тем не менее уступают таковому у БРА [27]. Двойное слепое многоцентровое исследование подтвердило, что небиволол в меньшей степени, чем атенолол, может увеличивать аугментацию САД [28]. Наиболее полным сравнением эффектов β-адреноблокаторов с вазодилатирующими свойствами и без таковых в настоящее время является моделирование с непрямым сопоставлением эффектов в мета-анализе, представленном в 2014 г. на ежегодном конгрессе международного общества по изучению структуры, физиологии и функции артерий (ARTERY). Этот мета-анализ включал 22 Российских клинических исследования с участием 1225 больных АГ, у которых использовались β-адреноблокаторы без вазодилатирующих свойств (14 РКИ, снижение периферического САД на фоне терапии с 147 до 133 мм рт.ст.) и β-адреноблокаторы с вазодилатирующими свойствами (11 РКИ, снижение периферического САД на фоне терапии с 148 до 134 мм рт.ст.), показало, что все β-адреноблокаторы снижают центральное САД меньше, чем предполагается исходя из снижения периферического САД. При этом β-адреноблокаторы с вазодилатирующими свойствами, возможно, обладают погранично менее выраженным

неблагоприятным эффектом в отношении амплификации, но не аугментации ПД [24].

Нами тестировалась гипотеза, согласно которой переход с монотерапии бисопрололом на фиксированную комбинацию бисопролол/амлодипин (конкор АМ, «Такеда») нивелирует неблагоприятное влияние β -адреноблокаторов на индекс прироста (ИП). Результаты исследования подтвердили это предположение: после изменения режима лечения ИП снизился, вернувшись к исходным значениям, а центральное САД и ПД достоверно снизились. Таким образом, комбинированное применение бисопролола (высокоселективного β -адреноблокатора, селективность которого в отношении β_1 -адренорецепторов существенно превосходит таковую у метопролола и атенолола) и амлодипина (мощного вазодилататора) позволило нивелировать увеличение ИП, вызванное β -адреноблокатором. Важным результатом исследования представляется то, что при переходе на фиксированную комбинацию бисопролола/амлодипина было достигнуто уменьшение СРПВ — прямой характеристики ригидности артериальной стенки. Важность такого эффекта подчеркивается, например, результатами исследования REASON [5], в котором при пошаговом регрессионном анализе было показано, что основным параметром, определяющим центральное АД, была СРПВ, а ИП имел второстепенное значение, и снижение центрального, но не периферического АД было фактором, определившим регресс гипертрофии ЛЖ.

Полученные нами данные об отсутствии у комбинации β -адреноблокатор/дигидропиридиновый антагонист кальция неблагоприятного эффекта в отношении ИП согласуются с результатами недавно опубликованного мета-анализа [19], который показал, что этот терапевтический режим снижает аугментацию центрального ПД на 2,8 (при 95% доверительном интервале — ДИ от 1,16 до 4,46), что ниже, но достоверно не отличается, например, от комбинации БРА + диуретик (3,46 при 95%ДИ от 1,66 до 5,27).

В нашем исследовании не отмечено достоверных изменений амплификации ПД, однако имелась тенденция к ее уменьшению: если исходно различия между периферическим и центральным САД составляли 11,7 мм рт.ст., то после периода монотерапии — 8,7 мм рт.ст., а после периода комбинированной терапии — 9,6 мм рт.ст. Феномен амплификации отражает повышение САД и ПД от аорты к периферическим артериям, различия между их уровнем в аорте и в плечевой

артерии могут достигать 20 мм рт.ст. Амплификация САД и ПД уменьшается с возрастом по мере старения и нарастания ригидности артериальной стенки. Прогностическое значение этого параметра остается неясным, однако его увеличение на фоне лечения можно рассматривать как потенциально благоприятный эффект [25]. Как упоминалось ранее, β -адреноблокаторам свойственно уменьшение амплификации САД и ПД, и этот эффект отражает их менее выраженное влияние на центральное, чем периферическое АД [26]. Комбинированная терапия бисопрололом/амлодипином позволила увеличить амплификацию ПД и САД, снизившуюся на фоне монотерапии бисопрололом.

Обсуждая другие результаты, полученные в нашем исследовании, следует отметить высокую антигипертензивную эффективность фиксированной комбинации бисопролол/амлодипин. Результаты клинического измерения и СМАД свидетельствуют о значимом снижении АД в дневное и ночное время без признаков скрытой неэффективности лечения при условии, что этот феномен оценивается по традиционным критериям (клиническое АД <140/90 мм рт.ст. в сочетании с СМАД >130/80 мм рт.ст. и/или дневное АД >135/85 мм рт.ст.). В то же время должно быть привлечено внимание к тому, что для выявления скрытой неэффективности антигипертензивной терапии следует оценивать не только среднесуточное и дневное АД, но и уровень ночного АД, который остался повышенным у 4 из 23 пациентов. Сохранение повышенного ночного АД может быть причиной высокого остаточного риска и, возможно, требует целенаправленной коррекции.

Заключение

Проведенное исследование показало, что применение фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина (конкор АМ, «Такеда») позволяет нивелировать ряд потенциально неблагоприятных эффектов монотерапии β -адреноблокатором — повышение аугментации центрального систолического артериального давления и пульсового давления и, как следствие, его недостаточное снижение, уменьшение амплификации систолического артериального давления от аорты к периферическим артериям. Эти эффекты комбинации представляются клинически значимыми и желательными ввиду растущего количества доказательств в пользу важности снижения центрального систолического артериального давления.

Сведения об авторах:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», Москва

Кафедра пропедевтики внутренних болезней

Кобалава Ж.Д. - д.м.н., проф., зав. кафедрой.

Котовская Ю.В. - д.м.н., проф., проф. кафедры.

Богомаз А.В. - аспирант кафедры.

E-mail: zkobalava@mail.ru

Information about the author:

Peoples Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Kobalava Zh.D. - MD, professor.

E-mail: zkobalava@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

- Moiseev V.S., Kotovskaya Y.V., Kobalava Zh.D. Central blood pressure: necessary measure to assess cardiovascular risk and evaluating the effectiveness of antihypertensive therapy? *Cardiology* 2007;9:15–23. Russian (Моисеев В.С., Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д. Центральное артериальное давление: необходимый показатель для оценки сердечно-сосудистого риска и оценки эффективности антигипертензивной терапии? *Кардиология* 2007;9:5–23);
- Kobalava Zh.D., Kotovskaya Y.V. Central blood pressure in clinical practice: current state of the problem. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2009;4:8–13. Russian (Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Центральное давление в клинической практике: современное состояние проблемы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2009;4:8–13).
- Laurent S., Boutouyrie P., Asmar R., Gautier I., Laloux B., Guize L., Ducimetiere P., Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37(5):1236–1241.
- Dahlöf B., Sever P., Poulter N., Wedel H., Beevers D., Caulfield M., Collins R., Kjeldsen S., Kristinsson A., McInnes G., Mehlsen J., Nieminen M., O'Brien E., Ostergren J. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial — blood pressure lowering arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366:895–906.
- London G.M., Asmar R.G., O'Rourke M.F., Safar M.E.; REASON Project Investigators. Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(1):92–99.
- Trudeau L. Central Blood Pressure as an Index of Antihypertensive Control: Determinants and Potential Value. *Canadian J Cardiol* 2014;30: S23eS28.
- Kotovskaya Y.V., Kobalava Zh.D. **ТРАНСЛИТЕРАЦИЯ?!!** Russian (Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д. Аортальное давление: современные представления о клиническом и прогностическом значении его показателей. *Медицинский совет* 2013;9:26–33.)
- Khan N., McAlister F.A. Re-examining the efficacy of beta-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *CMAJ* 2006;174:1737–1742.
- Zanchetti A., Mancia G. Longing for clinical excellence: a critical outlook into the NICE recommendations on hypertension management: is nice always good? *J Hypertens* 2012;30:660–668.
- Lindholm L.H., Carlberg B., Samuelsson O. Should b-blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005;366:1545–1553.
- Ripley T.L., Saseen J.J. β -Blockers: A Review of Their Pharmacological and Physiological Diversity in Hypertension. *Ann Pharmacother* 2014;48(6): 723–733.
- Williams B., Lacy P.S. Impact of heart rate on central aortic pressures and hemodynamics: analysis from the CAFE (Conduit Artery Function Evaluation) study: CAFE-Heart Rate. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:705–713.
- Townsend R.R., Wilkinson I.B., Schiffrin E.L., Avolio A.P., Chirinos J.A., Cockcroft J.R., Heffernan K.S., Lakatta E.G., Mceniery C.M., Mitchell G.F., Najjar S.S., Nichols W.W., Urbina E.M., Weber T. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2015;66(3):698–722.
- Rogoza A.N., Nikol'skij V.P., Oshhepkova E.V., Epifanova O.N., Runihina N.K., Dmitriev V.V. Ambulatory blood pressure monitoring in arterial hypertension (Methodological issues) M. 1997;45p. Russian (Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В., Епифанова О.Н., Рунихина Н.К., Дмитриев В.В. Суточное мониторирование артериального давления при гипертензии (Метод. вопросы). М. 1997; 45с).
- Orlova Ja.A., Mihajlov G.V., Hezheva F.M., Vicenja M.V., Ageev F.T. Effect of treatment with bisoprolol on the peripheral and central blood pressure, arterial stiffness, left ventricular diastolic function and quality of life in patients with arterial hypertension (study KEY). *Serdtshe* 2012;1(6):342–350. Russian (Орлова Я.А., Михайлов Г.В., Хежева Ф.М., Виценя М.В., Агеев Ф.Т. Влияние терапии бисопрололом на показатели периферического и центрального артериального давления, жесткость артерий, диастолическую функцию левого желудочка и качество жизни у больных с артериальной гипертензией (исследование КЛЮЧ). *Сердце* 2014;11 (6):342–350.)
- Deary A.J., Schumann A.L., Murfet H., Haydock S., Foo R.S., Brown M.J. Influence of drugs and gender on the arterial pulse wave and natriuretic peptide secretion in untreated patients with essential hypertension. *Clin Sci (Lond)* 2002;103(5):493–499.
- Aparicio L.S., Alfie J., Barochiner J., Cuffaro P.E., Giunta D.H., Elizondo C.M., Tortella J.J., Morales M.S., Rada M.A., Waisman G.D. Comparison of atenolol versus bisoprolol with noninvasive hemodynamic and pulse wave assessment. *J Am Soc Hypertens* 2015;9(5):390–396.
- Manisty C.H., Hughes A.D. Meta-analysis of the comparative effects of different classes of antihypertensive agents on brachial and central systolic blood pressure, and augmentation index. *Br J Clin Pharmacol* 2012;75(1):79–92.
- McGaughy T.J., Fletcher E.A., Shah S.A. Impact of Antihypertensive Agents on Central Systolic Blood Pressure and Augmentation Index: A Meta-Analysis *Am J Hypertens* 2015;Aug 19;pii:hpv134 [Epub ahead of print]
- Kampus P., Serg M., Kals J., et al. Differential Effects of Nebivolol and Metoprolol on Central Aortic Pressure and Left Ventricular Wall Thickness. *Hypertension* 2011;57:1122–1128.
- Mahmud A., Feely J. Beta-blockers reduce aortic stiffness in hypertension but nebivolol, not atenolol, reduces wave reflection. *Am J Hypertens* 2008;21(6):663–667.
- Kelly R., Daley J., Avolio A., O'Rourke M. Arterial dilation and reduced wave reflection. Benefit of diltiazem in hypertension. *Hypertension* 1989;14(1):14–21.
- Shah N.K., Smith S.M., Nichols W.W., Lo M.C., Ashfaq U., Satish P., Johnson J.A., Epstein B.J. Carvedilol reduces aortic wave reflection and improves left ventricular/vascular coupling: a comparison with atenolol (CENTRAL Study). *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011;13(12):917–924.
- Pucci G., Ranalli M., Battista F., Crapa M., Schillaci G. Effects of beta-blockers with or without vasodilating properties on central blood pressure: A meta-analysis of randomized trials in hypertension. *Artery Res* 2014;8(4):126.
- Benetos A., Thomas F., Joly L., Blacher J., Pannier B., Labat C., Salvi P., Smulyan H., Safar M.E. Pulse Pressure Amplification. A Mechanical Biomarker of Cardiovascular Risk. *Am Coll Cardiol* 2010;55:1032–1037.
- Avolio A.P., Van Bortel L.M., Boutouyrie P., Cockcroft J., McEniery C.M., Protogerou A.D., Roman M.J., Safar M.E., Segers P., Smulyan H. Role of Pulse Pressure Amplification in Arterial Hypertension. Experts' Opinion and Review of the Data. *Hypertension* 2009;54:375–383.
- Polónia J., Barbosa L., Silva JA, Bertoquini S. Different patterns of peripheral versus central blood pressure in hypertensive patients treated with β -blockers either with or without vasodilator properties or with angiotensin receptor blockers. *Blood Press Monit* 2010;15(5):235–239.
- Redón J., Pascual-Izuel J.M., Rodilla E., Vicente A., Oliván J., Bonet J., Torguet J.P., Calaforra O., Almirall J. Effects of nebivolol and atenolol on central aortic pressure in hypertensive patients: a multicenter, randomized, double-blind study. *Blood Press* 2014;23(3):181–188.

Поступила 10.08.15 (Received 10.08.15)