Влияние фиксированной комбинации амлодипина и бисопролола на сосудистую эластичность у пациентов с артериальной гипертензией

С.В.Недогода, А.С.Саласюк✉, В.В.Цома, Е.В.Чумачек

ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России. 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1

Цель исследования. Оценка антигипертензивной эффективности и влияния на состояние сосудистой эластичности и метаболические показатели фиксированных комбинаций бисопролола с амлодипином и эналаприла с гидрохлоротиазидом у больных артериальной гипертензией.
Материалы и методы. В слепое рандомизированное контролируемое сравнительное исследование в параллельных группах препаратов бисопролол (5 мг) и амлодипин (5 мг), эналаприл (10 мг) и гидрохлоротиазид (12,5 мг) были включены 60 больных артериальной гипертензией, у которых исходно и через 12 нед лечения оценивались показатели эластичности центральных и периферических артерий.
Результаты. Достоверных различий между препаратами по антигипертензивной эффективности выявлено не было. На показатели ангиопротекции и липидного и углеводного обмена более выраженное положительное влияние оказала комбинация бисопролола и амлодипина. Степень положительного влияния была наибольшей у пациентов с исходной частотой сердечных сокращений выше 75 уд/мин.
Ключевые слова: артериальная гипертензия, сосудистая эластичность, бисопролол, амлодипин, эналаприл, гидрохлоротиазид.
✉solarheart7@gmail.com
Для цитирования: Недогода С.В., Саласюк А.С., Цома В.В., Чумачек Е.В. Влияние фиксированной комбинации амлодипина и бисопролола на сосудистую эластичность у пациентов с артериальной гипертензией. Consilium Medicum. 2015; 17 (10): 19–22.

The influence of fixed-dose combination of amlodipine and bisoprolol on vascular elasticity in patients with arterial hypertension

S.V.Nedogoda, A.S.Salasiuk✉, V.V.Tsoma, E.V.Chumachek

Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 400131, Russian Federation, Volgograd, pl. Pavshikh bortsov, d. 1

The aim of the study is to evaluate antihypertensive efficacy and effects on the vascular elasticity and metabolic indicators in case of application of two fixed-dose combinations of bisoprolol and amlodipine and enalapril and hydrochlorothiazide in patients with arterial hypertension.
Materials and methods. 60 patients suffering from arterial hypertension were included in reference-controlled, randomized blind study among parallel group of drugs: bisoprolol (5 mg) and amlodipine (5 mg), enalapril (10 mg) and hydrochlorothiazide (12.5 mg); all 60 patients were examined initially and after 12 weeks of the treatment for central and peripheral arterial elasticity.
Results. There was no significant difference in the antihypertensive efficacy between the drugs. The combination of bisoprolol and amlodipine showed significant positive effect on the indices of angioprotection and lipid and carbohydrate metabolism. The degree of positive effect was highest in patients with baseline heart rate over 75 beats per minute.
Key words: arterial hypertension, vascular elasticity, bisoprolol, amlodipine, enalapril, hydrochlorothiazide.
✉solarheart7@gmail.com
For citation: Nedogoda S.V., Salasiuk A.S., Tsoma V.V., Chumachek E.V. The influence of fixed-dose combination of amlodipine and bisoprolol on vascular elasticity in patients with arterial hypertension. Consilium Medicum. 2015; 17 (10): 19–22.

Изменения механических свойств артерий усугубляет как функциональные (изменение активности эндотелия, микроальбуминурия), так и органические изменения сердечно-сосудистой системы (гипертрофия левого желудочка). В настоящее время для оценки эластических свойств магистральных артерий используются следующие показатели: растяжимость, жесткость, податливость, эластичность, а также скорость пульсовой волны (СПВ). Все они рассматриваются в качестве независимых факторов риска сердечно-сосудистых осложнений. При этом установлено, что повышение жесткости и увеличение СПВ регистрируются на ранних стадиях сердечно-сосудистых заболеваний. Так, на сегодняшний день известно, что СПВ коррелирует с уровнем смертности от любых причин, в том числе и от сердечно-сосудистых заболеваний.

После окончания исследования ASCOT (**A**nglo-**S**candinavian **C**ardiac **O**utcomes **T**rial) и публикации результатов субисследования CAFÉ (**C**onduit **A**rtery **F**unctional **E**valuation), в котором были проанализированы изменения эластичности крупных сосудов на фоне гипотензивной терапии, стало очевидным, что положительное влияние комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и антагониста кальция на конечные точки по сравнению с комбинацией β-адреноблокатора – β-АБ (атенолола) и тиазидного диуретика в значительной мере было обусловлено тем, что первая из них оказывала более выраженное положительное влияние на эластичность артерий.

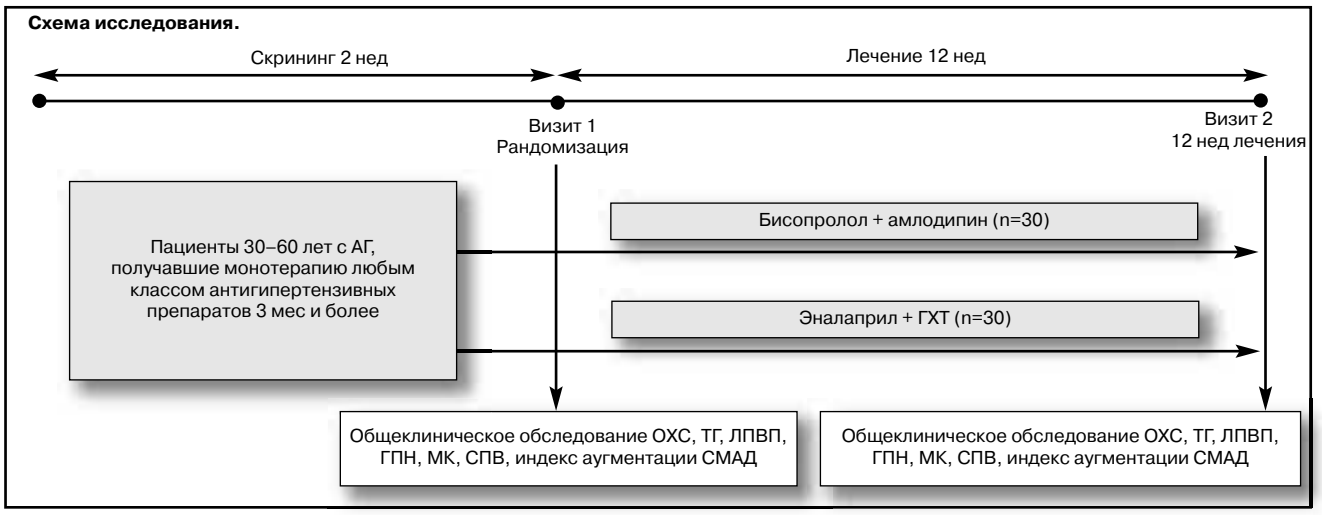
Проблема негативного влияния β-АБ на инсулинорезистентность [1], липидный обмен [2] и сосудистую эластичность стала одним из мотивов их исключения из ряда рекомендаций в качестве препаратов 1-й линии при лечении артериальной гипертензии (АГ) и объяснением их меньшей эффективности в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений по данным метаанализа [3–5]. Более того, пульсурежающая терапия при повышенном артериальном давлении (АД) стала рассматриваться как причина повышения центрального систолического АД (САД) и индекса аугментации [6, 7].

В связи с этим возникает вполне логичный вопрос о том, как можно избежать указанных нежелательных эффектов при использовании β-АБ у пациентов с АГ. Возможны два решения проблемы: использование β-АБ с вазодилатирующими свойствами (карведилол и небиволол) или использование комбинации β-АБ с артериолярным вазодилататором (амлодипин).

В этой связи было проведено исследование, целью которого стала оценка влияния фиксированной комбинации бисопролола (5 мг) и амлодипина (5 мг) и эналаприла (10 мг) с гидрохлоротиазидом – ГХТ (12,5 мг) на показатели эластичности крупных сосудов у пациентов с АГ.

Материалы и методы

В слепое рандомизированное исследование были включены 60 больных АГ, у которых не был достигнут це-



левой уровень АД в течение не менее 3 мес предшествующей антигипертензивной монотерапии.

Больные были рандомизированы на 2 группы в соотношении 1:1. Рандомизация – «методом конвертов». В итоге по 30 пациентов получали терапию фиксированной комбинацией бисопролола и амлодипина (Конкор АМ, «Такеда») и комбинацией эналаприла и ГХТ. Эффективность терапии оценивалась через 3 мес. Режим дозирования препаратов за это время не изменялся.

Пациент включался в исследование при соблюдении правил GCP – Good clinical practice (Качественная клиническая практика), при условии подписания информированного согласия и соответствия критериям включения, а также при отсутствии критериев исключения.

Критерии включения

1. Возраст – пациенты в возрасте от 30 до 60 лет (включительно).
2. Наличие АГ с уровнем САД>140–160 мм. рт. ст. и предшествующее проведение монотерапии любым классом антигипертензивных препаратов не менее 3 мес.

Критерии исключения

Пациенты, имеющие по крайней мере один из нижеперечисленных признаков, не могли быть включены в исследование:

1. Возраст моложе 30 лет и старше 60 лет.
2. Наличие противопоказаний или отмеченной ранее непереносимости β-АБ, ИАПФ, тиазидных диуретиков или антагонистов кальция.
3. Симптоматическая АГ.
4. Заболевания, нарушающие кишечную проходимость и/или абсорбцию.
5. Сахарный диабет типа 1 или 2.
6. Любые тяжелые заболевания с развитием печеночно-почечной недостаточности.
7. Злокачественные новообразования.
8. Клинически значимая бронхиальная обструкция.
9. Неспособность понять суть программы и дать обоснованное согласие на участие.

Схема исследования

Схема программы представлена на рисунке.

На исходном визите были проведены оценка клинического состояния больных, критериев включения и исключения, оценка регулярности антигипертензивной терапии и подписано согласие на участие в исследовании. Дозы антигипертензивных препаратов были постоянны на протяжении всего 2-недельного периода скрининга.

После периода скрининга больные были рандомизированы на 2 группы: 1-я группа – на терапии комбинации би-

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Комбинация бисопролола и амлодипина (n=30)	Комбинация эналаприла и ГХТ (n=30)
Возраст, лет	51,5±7,7	50,85±8,99
Мужчины/женщины, число	16/14	15/15
ИМТ, кг/м^2	31,1±4,8	31,2±3,9

$^{\#}p$>0,05 – при сравнении групп между собой.

Таблица 2. Динамика показателей АД и ЧСС через 12 нед терапии в исследуемых группах по данным СМАД

Показатель	Комбинация бисопролола и амлодипина Исходно/12 нед	Процент изменения	Комбинация эналаприла и ГХТ Исходно/12 нед	Процент изменения
САД суточное, мм рт. ст	147,2±8,2/132,2±5,6	-10,2*	149,1±7,1/135,4±3,5	-9,1*
ДАД суточное, мм рт. ст.	92,5±5,3/83,1±5,3	-10,1*	93,1±5,9/84,9±4,8	-8,8*
ЧСС, уд/мин	77,9±8,2/63,6±3,0	-18,3*#	76,3±8,1/73,4±6,9	-3,8*#

Здесь и в табл. 3: *p<0,05 – по сравнению с исходными показателями; #p<0,05 – при сравнении групп между собой

Таблица 3. Динамика показателей эластичности сосудов через 12 нед терапии

Показатель	Комбинация бисопролола и амлодипина Исходно/12 нед	Процент изменения	Комбинация эналаприла и ГХТ Исходно/12 нед	Процент изменения
СПВкф, м/с	10,9±2,8/8,9±2,3	-18,3	10,7±3,1/9,9±2,7	-7,4#
Центральное САД, мм рт. ст.	147,7±8,2/142,5±7,4	-3,5*#	145,6±9,9/144,9±8,3	-0,5#
Индекс аугментации	19,9±3,1/17,3±2,8	-13,1*#	19,4±3,2/17,7±3,1	-8,7#

сопролола и амлодипина, 2-я группа – на терапии эналаприлом и ГХТ.

Всем пациентам было проведено общеклиническое обследование, включающее физикальный осмотр, анализ жалоб, анамнеза, выяснялось наличие наследственности и вредных привычек, фиксировались все принимаемые лекарственные препараты. Оценивался биохимический анализ крови (общий холестерин – ОХС, триглицериды – ТГ, липопротеиды высокой плотности – ЛПВП, глюкоза плазмы натощак – ГПН, мочевая кислота – МК). Оценка состояния сосудов (скорость распространения пульсовой волны на каротидно-феморальном участке – СПВкф, центральное САД, индекс аугментации) осуществлялась на аппарате SphygmoCor. Суточное мониторирование АД (СМАД) проводили с помощью BR-102 plus (Schiller AG). Перечисленные показатели оценивались исходно и через 12 нед лечения.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программ Statistica 10.0, «StatSoft, Inc» и Microsoft Excel 2010. Проверка нормальности распределения проводилась методом Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Непрерывные количественные данные выражались в виде M±SD, где M – среднее арифметическое, SD – среднеквадратическое отклонение. Для сравнения двух независимых групп использовали t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

Результаты исследования

Клинико-демографические характеристики больных, включенных в исследование, представлены в табл. 1. Как видно из представленных данных, по основным показателям сравниваемые группы между собой достоверно не различались.

Пациенты считались «достигшими целевого уровня», если удавалось снизить уровень АД<140/90 мм рт. ст. В группе бисопролола и амлодипина целевых уровней АД через 12 нед терапии достигли 79% пациентов, в группе эналаприла и ГХТ – 65%.

В табл. 2 представлены данные о динамике АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) через 12 нед лечения на разных режимах терапии.

Как видно из представленных данных, достоверных различий между группами фиксированных комбинаций препаратов по снижению САД и диастолического АД (ДАД) выявлено не было. При терапии фиксированной комбинацией бисопролола и амлодипина по сравнению с фиксированной комбинацией эналаприла и ГХТ было выявлено достоверное снижение ЧСС.

Под влиянием лечения обнаружены положительные сдвиги в показателях суточного профиля АД. Так, до лечения у больных в группе бисопролола и амлодипина наблюдали следующие профили САД: «dipper» – 35%; «non-dipper» – 52%; «nigth-peaker» – 12%; «over-dipper» – 1%. Через 24 нед терапии этим препаратом обнаружено двухкратное достоверное снижение частоты «ночной гипертензии», двухкратное достоверное увеличение частоты профиля «dipper», а также достоверное снижение частоты профиля «nigth-peaker»: «dipper» – 69% ($p<0,05$); «non-dipper» – 23% ($p<0,05$); «nigth-peaker» – 8% ($p<0,05$); «over-dipper» – 0%. В группе эналаприла и ГХТ исходно наблюдались следующие профили САД: «dipper» – 25%, «non-dipper» – 44%, «over-dipper» – 7%, «nigth-peaker» – 24%. После терапии структура данной группы изменилась: «dipper» – 42%, «non-dipper» – 27%, «over-dipper» – 2%, «nigth-peaker» – 13%. Целевых уровней АД в дневные часы по данным СМАД (<130/85 мм рт. ст.) в группе бисопролола и амлодипина достигли 72% пациентов, в группе эналаприла и ГХТ – 63%, в ночные часы (<120/70 мм рт. ст.) – 61 и 49% пациентов соответственно.

Таблица 4. Динамика показателей эластичности сосудов через 12 нед терапии в подгруппах бисопролола и амлодипина в зависимости от исходной ЧСС (процент к исходному уровню)

Показатель	Подгруппа с исходной ЧСС<75 уд/мин	В среднем по группе	Подгруппа с ЧСС>75 уд/мин
Изменение СПВкф, %	-10,1#	-18,3	-26,5#
Изменение центрального САД, %	-0,4#	-3,5	-6,6#
Изменение индекса аугментации, %	-3,1#	-13,1	-23,1#

#*p*<0,05 – при сравнении групп со средним значением ЧСС и между собой.

Таблица 5. Изменение биохимических показателей при разных вариантах лечения

Показатель	Комбинация бисопролола и амлодипина Исходно/12 нед	Процент изменения	Комбинация эналаприла и ГХТ Исходно/12 нед	Процент изменения
ОХС, ммоль/л	5,9±1,3/5,4±1,2	-8,4#	5,8±1,2/5,7±1,2	-1,7#
ЛПВП, ммоль/л	0,84±0,16/0,89±0,13	5,9#	0,89±0,26/0,87±0,22	-2,2*#
ТГ, ммоль/л	2,3±0,9/1,9±0,8	-17,3*#	2, 2±0,8/2,3±0,7	4,5#
Глюкоза, ммоль/л	5,9±1,1/5,4±0,9	-8,4*#	5,8±1,1/5,9±1,1	1,7#
МК, мкмоль/л	372,5±56,7/349,7±49,8	-6,1#	371,5±63,1/399,4±68,6	7,5#

**p*<0,05 – по сравнению с исходными показателями; #*p*<0,05 – при сравнении групп между собой.

Динамика показателей центрального АД и упругоэластических свойств артерий на фоне лечения представлена в табл. 3. Только в группе бисопролола и амлодипина отмечалось достоверное снижение всех трех показателей от исходного уровня. Различия между группами также были статистически достоверными и выявили лучшее влияние на показатели эластичности у группы бисопролола и амлодипина.

Специально было проанализировано влияние исходной ЧСС в группе фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина на показатели эластичности сосудов. Для этой цели были выделены две подгруппы пациентов с ЧСС более и менее 75 уд/мин. Полученные данные убедительно свидетельствуют, что положительное влияние препарата Конкор АМ на эластичность сосудов зависит от исходной ЧСС и оно тем больше, чем выше ЧСС (табл. 4).

Был проведен анализ динамики изменений биохимических показателей при разных вариантах лечения (табл. 5).

Сравнение двух режимов терапии выявило положительное влияние фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина на показатели углеводного и липидного обмена и отрицательное – у комбинации эналаприла и ГХТ.

Обсуждение результатов

Наличие гиперсимпатикотонии и повышения ЧСС>80 уд/мин у пациентов с АГ и метаболическим синдромом диктует необходимость применения у этой категории больных β-АБ как при моно-, так и при комбинированной терапии. Появление новых β-АБ с вазодилатирующими свойствами и комбинаций с артериодилататорами позволяет решить проблему негативного влияния этого класса препаратов на сосудистую эластичность.

В проведенном исследовании было показано, что фиксированная комбинация бисопролола и амлодипина оказывает положительное влияние на эластичность как крупных, так и амортизирующих сосудов. При этом положительный эффект более выражен у лиц с исходной ЧСС>75 уд/мин, что, вероятно, обусловлено тем, что при более низких значениях ЧСС и происходит интерференция основной и возвратной пульсовой волны. Естественно, что сказывается и положительное влияние амлодипина на эластичность артерий. Более того, эта комбинация по положительному влиянию на показатели сосудистой эластичности превосходит тиазидсодержащую комбинацию с ИАПФ.

Отдельно необходимо обратить внимание, что даже при 3-месячной терапии тиазидсодержащая комбинация начинает оказывать негативное влияние на углеводный, липидный и пуриновый обмен.

Таким образом, фиксированная комбинация бисопролола и амлодипина (Конкор АМ, «Такеда») при АГ оказывает положительное влияние на эластичность артерий разного калибра и улучшает показатели обмена.

Выводы

1. Комбинация бисопролола и амлодипина оказывает положительное влияние на сосудистую эластичность у пациентов с АГ.
2. Наиболее выраженное положительное влияние на сосудистую эластичность комбинации бисопролола и амлодипина наблюдается у пациентов с исходным ЧСС>75 уд/мин.
3. Комбинация бисопролола и амлодипина не оказывает негативного влияния на показатели углеводного, липидного и пуринового обмена в отличие от комбинации эналаприла и ГХТ у пациентов с АГ и ожирением.

Литература/References

1. Kaplan NM. Effects of antihypertensive therapy on insulin resistance. Hypertension 1992; 19 (Suppl. I): I-116–I-118.
2. Kasiske B, Ma JZ, Kalil RSN, Louis TA. Effects of antihypertensive therapy on serum lipids. Ann Intern Med 1995; 122: 133–41.
3. Конради А.О., Бернгардт Э.Р., Смирнова Е.Н. β-Адреноблокаторы при артериальной гипертонии: взгляд третьего тысячелетия. Consilium Medicum. 2005; 11 (1): 13–6. / Konradi A.O., Berngardt E.R., Smirnova E.N. β-Adrenoblokatory pri arterial'noi gipertonii: vzgliad tret'ego tysiacheletiia. Consilium Medicum. 2005; 11 (1): 13–6. [in Russian]
4. Маколкин В.И. Определено ли место β-адреноблокаторов при лечении артериальной гипертонии. Consilium Medicum. 2006; 4: 43–7. / Makolkin V.I. Opredeleno li mesto β-adrenoblokatorov pri lechenii arterial'noi gipertonii. Consilium Medicum. 2006; 4: 43–7. [in Russian]
5. Bangalore S, Sawhney S, Messerli F. Relation of Beta-Blocker-Induced Heart Rate Lowering and Cardioprotection in Hypertension. JACC 2008; 52: 1482–9.
6. Palatini P, Benetos A, Julius S. Impact of increased heart rate on clinical outcomes in hypertension: implications for antihypertensive drug therapy. Drugs 2006; 66: 133–44.
7. Safar M, Protogerou F, Blacher J. Statins, Central Blood Pressure, and Blood Pressure Amplification Circulation. 2009; 119: 9–12.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Недогода Сергей Владимирович – д-р мед. наук, проф., проректор по лечебной работе, зав. каф. терапии и эндокринологии ФУВ ГБОУ ВПО ВолгГМУ

Саласюк Алла Сергеевна – аспирант, ассистент каф. терапии и эндокринологии ФУВ ГБОУ ВПО ВолгГМУ. E-mail: solarheart7@gmail.com

Цома Вера Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии и эндокринологии ФУВ ГБОУ ВПО ВолгГМУ

Чумачек Елена Валерьевна – аспирант, ассистент каф. терапии и эндокринологии ФУВ ГБОУ ВПО ВолгГМУ. E-mail: elena-chumachek@yandex.ru