

КУЗНЕЦОВА

ИРИНА ВЛАДИМИРОВНА

**АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ И ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ МОНО-
И КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ОЖИРЕНИЕМ**

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2018

Работа выполнена в отделе реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии с лабораторией профилактики атеросклероза и тромбоза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Бубнова Марина Геннадьевна

Официальные оппоненты:

Профессор кафедры факультетской терапии и профболезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Остроумова Ольга Дмитриевна

Профессор кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Гиляревский Сергей Руджерович

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2019 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.016.01 на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России по адресу: 101990, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр.3.

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России и на сайте: www.gnicpm.ru.

Автореферат разослан «_____» _____ 2018 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Бочкарева Елена Викторовна

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

А-референтный – амлодипин референтный (оригинальный)	МТ – масса тела
А-воспроизведённый – амлодипин воспроизведённый (генерик)	нд – недостоверно
А+Л – комбинация амлодипина и лизиноприла	НЯ – нежелательные явления
А+К – комбинация амлодипина и карведилола	ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов
АГ – артериальная гипертония	ОТ – окружность талии
АГТ – антигипертензивная терапия	ОХС – общий холестерин
АГП – антигипертензивный(е) препарат(ы)	РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
АД – артериальное давление	РКИ – рандомизированное клиническое исследование
АДФ – аденозиндифосфат	САД – систолическое АД
АО – абдоминальное ожирение	САС – симпатико-адреналовая система
АК – антагонисты кальция	СД – сахарный диабет
БАБ – бета-адреноблокаторы	СМАД – суточное мониторирование АД
ДАД – диастолическое АД	СНС – симпатическая нервная система
ДП – двойное производство	ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	ССО – сердечно-сосудистые осложнения
ИБС – ишемическая болезнь сердца	ССС – сердечно-сосудистая система
ИМ – инфаркт миокарда	ТГ – триглицериды
ИМТ – индекс массы тела	Тр – тромбоциты
ИФН – изометрическая физическая нагрузка	ФР – факторы риска
КЖ – качество жизни	ЧСС – частота сердечных сокращений
ЛВП – липопротеины высокой плотности	ХС – холестерин
ЛНП – липопротеины низкой плотности	Δ – изменение значения показателей
ЛОНП – липопротеины очень низкой плотности	р – достоверность различий
м/гр. – между группами	

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. АГ – один из основных ФР развития серьезных ССО (Mancia G., et al., 2013; Weber M.A., et al., 2014), распространенность которого в России составляет 44% (исследование «ЭССЕ-РФ») (Бойцов С.А. и др., 2014). По данным Фрамингемского исследования у 80% мужчин и 61% женщин АГ сочетается с избыточной МТ или ожирением (Vasan R.S., et al., 2001). Распространенность ожирения с 2003 по 2013 гг. в России выросла в 2,3 раза у мужчин и в 1,3 раза у женщин (Шальнова С.А. и др., 2017). Вероятность развития АГ увеличивается с ростом частоты ожирения у лиц обоего пола в 4,5-11,8 раза. В литературе активно обсуждаются патофизиологические механизмы, потенцирующие неблагоприятное воздействие АГ и ожирения на функцию и структуру сердца и артерий, факторы атеро- и тромбогенеза, метаболические показатели (Jordan J., et al., 2015). Известно, что нарастание МТ у больных АГ может снижать активность АГП и даже ограничивать их применение, часто требует назначение больших доз препаратов, что может увеличивать вероятность развития НЯ (Mancia G., et al., 2013; Jordan J., et al., 2015; Grassi G., 2016). В этой связи проблемы улучшения качества медикаментозного лечения АГ при ожирении, поиска оптимального стартового АГП и выбора наиболее рациональных комбинаций препаратов с позиции выраженности антигипертензивного эффекта и многогранности их плеiotропной активности остаются актуальными (Mancia G., et al., 2013; Hall J.E., et al., 2015).

В настоящее время для лечения АГ широко используют дигидропиридиновый АК III поколения – амлодипин, в том числе в составе комбинаций (Остроумова О.Д., 2017; Mason R.P., 2003; Owen A.J., et al., 2012). Самостоятельная клиническая полезность АК в лечении АГ, ассоциированной с ожирением, требует дальнейшего уточнения, особенно в условиях замены референтного препарата на его копию (Недогода С.В. и др., 2009; Кутишенко Н.П., 2009). Появление любого нового воспроизведённого препарата ставит перед врачом вопрос о взаимозаменяемости референтного препарата в клинической практике. Проблема сопоставимости антигипертензивных и плеiotропных эффектов АГП и их переносимости остается одной из обсуждаемых в медицинском сообществе и решается в рамках сравнительных РКИ.

Актуальным представляется проведение дальнейших РКИ по прямому сравнению эффектов (антигипертензивного, метаболического и противоатеротромбогенного) комбинированной терапии у пациентов с АГ и ожирением. Решение вопроса о приоритетности разных комбинаций АГП (например, комбинаций амлодипина с ИАПФ – лизиноприлом или неселективным БАБ с блокирующим действием α_1 -адренорецепторов – карведилолом) в лечении АГ у тучных пациентов является своевременным из-за недостаточного количества данных. Доказано, что ИАПФ подавляют активность РААС и

САС, а также уменьшают частоту развития такого НЯ амлодипина как отечность лодыжек. В тоже время повышение активности САС и её роль в нарушении суточного ритма АД с недостаточным его снижением ночью и резким подъемом в утренние часы у тучных пациентов дает основание для включения БАБ в состав комбинированной АГТ.

Определено, что у пациентов с АГ и ожирением уже в покое выявляется гиперсимпатикотония, но, особенно, она усиливается при стресс-тестировании (Шевченко О.П. и др., 2004; Остроумова О.Д. и др., 2016; Pierce G.L. et al., 2016; Sharmanet J.E. et al., 2018). В связи с этим интерес вызывает оценка антигипертензивного эффекта АГП на фоне провокационных тестов, моделирующих гипертензивную реакцию, например, в условиях физических нагрузок (Jae S.Y., et al., 2006; Shim C.Y., et al., 2008; Chaitman B.R., 2018). Показано, что степень роста САД в ответ, например, на динамическую физическую нагрузку связано не только с исходными величинами АД и ЧСС, но и зависит от присутствия фактора «курения», величины МТ и отношения ОХС/ХС ЛВП, пульсового давления и выраженности дисфункции эндотелия (Jae S.Y. et al., 2012; Thanassoulis G. et al., 2012). Изометрические нагрузки провоцируют резкое повышение АД и рост постнагрузки на сердце в условиях практически не меняющегося ОПСС (Perez-Conzales J.F., et al., 1981; Wilke N.A., 1989; Vitcenta M.S., 1990). Насколько анализ гипотензивной активности разных АГП и их комбинаций в условиях ручной ИФН может оказаться полезным при выборе эффективной АГТ и контроле АД, в том числе у тучных пациентов, требует изучения.

Цель исследования. Изучить в сравнительную антигипертензивную эффективность, в том числе при пробе с ручной ИФН, плеiotропные эффекты и переносимость двух препаратов (референтного и воспроизведённого) амлодипина при монотерапии и в составе комбинаций с лизиноприлом или карведилолом у больных АГ и ожирением.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительное изучение влияния референтного и воспроизведённого амлодипина при монотерапии, комбинаций воспроизведённого амлодипина с лизиноприлом или карведилолом на офисные и суточные показатели АД у больных АГ и ожирением.

2. Сопоставить эффект референтного и воспроизведённого амлодипина, комбинаций воспроизведённого амлодипина с лизиноприлом или карведилолом на выраженность гипертензивной реакции, индуцированной ручной ИФН, при АГ, ассоциированной с ожирением.

3. Исследовать динамику липидов крови, параметров углеводного обмена (глюкозы, инсулина) и тромбоцитарного гемостаза при моно- и комбинированной АГТ у больных АГ и ожирением.

4. Оценить влияние моно- и комбинированной АГТ на показатели качества жизни и психологический статус, а также её переносимость у больных АГ и ожирением.

5. Определить критерии эффективности АГТ, основываясь на результатах пробы с ручной ИФН, и выяснить возможность прогнозирования показателей суточного профиля АД по данным СМАД посредством использования этой нагрузочной пробы на примере больных АГ 1-2 степени и ожирением.

Научная новизна работы

Впервые в рамках перекрестного рандомизированного клинического исследования у больных АГ 1-2 степени и ожирением проведено сравнение антигипертензивной и плейотропной активности двух препаратов амлодипина – референтного (Норваск) и воспроизведённого (Амлотоп). Показано их сопоставимое влияние в эквивалентных средних дозах на динамику основных фармакодинамических показателей – САД, ДАД и ЧСС, измеряемых в положениях больного сидя, стоя и при СМАД. Впервые сравнительная оценка антигипертензивного эффекта препаратов амлодипина проводилась с использованием теста с ручной ИФН. Выявлена разная способность референтного и воспроизведённого амлодипина влиять на выраженность гипертензивной реакции при нагрузочной пробе.

Впервые показано, что изучаемый воспроизведённый амлодипин усиливал агрегационную способность Тр в отличие от референтного амлодипина, который, напротив, снижал её. Обнаружено, что два препарата амлодипина имели различный профиль переносимости.

Впервые у больных АГ 1-2 степени и ожирением в сравнительном РКИ двух комбинаций воспроизведённого амлодипина с ИАПФ - лизиноприлом или БАБ - карведилолом изучено антигипертензивное действие при офисном измерении АД, СМАД и пробе с ручной ИФН, а также их плейотропная активность (влияние на липиды, глюкозу, инсулин и агрегацию Тр).

Обосновано назначение низко- и среднедозовых комбинаций при стартовом лечении АГ 1-2 степени у тучных больных. Впервые при проведении РКИ установлено, что комбинации амлодипина с лизиноприлом или карведилолом обеспечивали сопоставимое снижение АД при его офисном измерении и суточном мониторинге, но по-разному влияли на выраженность гипертензивной реакции при пробе с ручной ИФН. Комбинация амлодипина с карведилолом имела доказанный приоритет в снижении «нагрузочной гипертонии».

Выявлены преимущества комбинированной АГТ (низко- и среднедозовой) по сравнению с монотерапией: возможность дополнительного снижения уровней АД, позитивное влияние на атеротромбогенные и метаболические параметры, а также

нивелирование возможных отрицательных последствий монотерапии средними и максимальными дозами.

Исследованы корреляционные связи уровня АД на пике изометрического напряжения и величины его прироста с уровнями АД при офисном измерении (сидя и стоя) и СМАД. Установлена взаимозависимость гипертензивной реакции при пробе с ручной ИФН и показателей АО (ОТ), инсулинемии и агрегационной способности Тр и ожирения.

Впервые предложены критерии «нагрузочной гипертонии», индуцированной ручной ИФН (на примере больных АГ 1-2 степени и ожирением). Впервые с учетом результатов пробы с ручной ИФН предложены критерии эффективности АГТ, продемонстрирована возможность прогнозирования показателей СМАД.

Практическая значимость

Определены преимущества использования в клинической практике разных препаратов (референтного и воспроизведённого) амлодипина при монотерапии, комбинаций воспроизведённого амлодипина с лизиноприлом или карведилолом с позиции их антигипертензивного эффекта и плейотропных свойств у больных АГ 1-2 степени, страдающих ожирением.

Полученные в исследовании результаты показывают рациональность использования низко- и среднедозовой комбинированной терапии (амлодипина с лизиноприлом или карведилолом) при стартовом лечении больных АГ 1-2 степени и ожирением. При этом обозначены особенности влияния изучаемых комбинаций и их преимущества перед монотерапией. Это позволяет определить позиции исследуемых препаратов в современной АГТ и показания к их выбору в клинической практике у конкретного тучного пациента с АГ.

Установлено, что для оценки эффективности АГП, выявления «скрытой неэффективности» лечения (например, у больных с достигнутым целевым значением офисного АД) и оптимизации терапии дополнительно к анализу динамики уровней клинического и амбулаторного АД целесообразно исследовать изменения АД в условиях провокационных тестов, например, при пробе с ручной ИФН.

Результаты выполненного исследования дают основание применять простой и доступный тест с ручной ИФН при «гипертонии белого халата» и, очевидно, для выявления скрытой АГ. Применение перспективных уравнений, предложенных в исследовании, позволяет без фактического проведения СМАД прогнозировать уровни среднего САД в дневное время и полные сутки, выполняя только тест с ручной ИФН.

Внедрение в практику. Результаты работы внедрены в научно-практическую деятельность ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России.

Апробация диссертации состоялась на заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России 1 марта 2018 г.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 4 научные работы: 3 статьи в журналах, входящих в Перечень рецензируемых научных журналов, рекомендуемых ВАК, и 1 тезисы. Материалы диссертационной работы были также представлены: на XI Российской научно-практической конференции РосОКР с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии» (23-24 апреля 2015 г., Москва); IV Международном форуме кардиологов и терапевтов (30 марта - 1 апреля 2015 г., Москва); XII Российской научно-практической конференции (РосОКР) с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии» (20-21 апреля 2017 г., Москва).

Структура и объем диссертации. Диссертация представлена на 163 страницах компьютерной верстки, состоит из введения, четырех глав, включающих: обзор литературы, материал и методы, результаты исследования, обсуждение; выводы, практические рекомендации и список литературы, состоящий из 82 отечественных и 242 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 16 таблицами и 17 рисунками.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 44 пациента (15 мужчин и 29 женщин) в возрасте от 37 до 72 лет (средний возраст $56,6 \pm 7,9$ лет), страдающих АГ 1-2 степени и ожирением.

Критерии включения: мужчины и женщины от 18 до 75 лет; САД 140-179 и ДАД 90-109 мм рт.ст.; отсутствие приема АГТ в течение 2 нед. до включения; наличие ожирения ($ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$) в сочетании с АО: ОТ ≥ 94 см для мужчин и ≥ 80 см для женщин; подписание добровольного информированного согласия.

Критерии исключения: тяжелая (САД ≥ 180 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 110 мм рт.ст.) и вторичная АГ; первые 6 месяцев после инсульта, ИМ; клинически выраженная ИБС; тяжелые сопутствующие заболевания (СД, патология органов дыхания, почек, печени); известные противопоказания к назначениям АК, ИАПФ и БАБ; ЧСС < 60 уд./мин; морбидное ожирение ($ИМТ \geq 40 \text{ кг/м}^2$).

Исследование состояло из 2 частей. **I часть исследования** – этап монотерапии; сравнительное, перекрестное РКИ (рисунок 1). Включено 30 пациентов (11 мужчин и 19 женщин, средний возраст $55,6 \pm 7,4$ лет) с АГ и ожирением. Рандомизация проводилась «методом закрытых конвертов» в соотношении 1:1 в 2 группы. Между группами не выявлено достоверных различий по основным характеристикам (таблица 1).

Согласно протоколу РКИ, каждый пациент проходил два курса монотерапии амлодипином: референтным амлодипином – препаратом Норваск® (Pfizer, США) и

воспроизведённым амлодипином – препаратом Амлотоп® (ЗАО «МАКИЗ-ФАРМА», Россия) (рисунок 1).

Таблица 1

Исходная характеристика больных АГ и ожирением в I части исследования

Показатели (% или M±SD)	1 группа А-референтный, n=15	2 группа А-воспроизведённый, n=15	P
Возраст, лет	55,6±7,4	55,3±6,7	нд
Пол (женщины/мужчины), n (%)	9/6 (60/40)	10/5 (66,7/33,3)	нд
Длительность АГ, годы	12,6±5,9	8,0±6,4	нд
АГ степень 1/2, n (%)	10/5 (66,7/33,3)	10/5 (66,7/33,3)	нд
Курение, n (%)	4 (26,7)	5 (33,3)	нд
ИМТ, кг/м ²	31,5±2,9	31,3±2,9	нд
ОТ, см	98,4±6,7	98,2±6,9	нд
ЧСС, уд./мин	73,9±7,9	73,6±9,4	нд
САД, мм рт.ст.	158,3±9,9	154,7±5,6	нд
ДАД, мм рт.ст.	96,1±6,3	93,2±4,7	нд

Последовательность назначения курсов определялась рандомизацией. Каждому курсу лечения предшествовал период «отмывания» продолжительностью 2 недели (пациенты не получали постоянной АГТ, но при повышении АД принимали короткодействующие АП, например, каптоприл).

I часть исследования

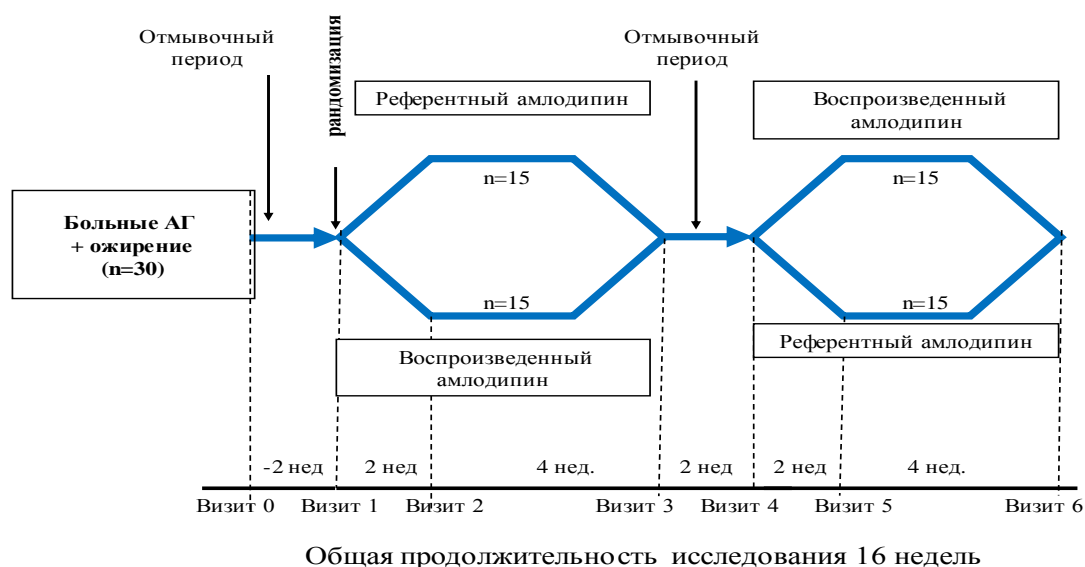


Рис. 1 Протокол I части исследования – этап монотерапии.

Были сформированы две группы: *в 1 группу* (n=15) вошли больные, исходно получавшие референтный амлодипин с последующим переходом на воспроизведенный амлодипин; *во 2 группу* (n=15) – с обратной последовательностью назначения препаратов.

Период лечения каждым из препаратов продолжался 6 нед. Начальная доза амлодипина составляла 5 мг/сут. (*визит 1*), через 2 нед. (*визит 2*) при АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. доза увеличивалась до 10 мг/сут. Через 6 нед. терапии был 2-ой период «отмывания» и повторный курс АГТ, но уже с другим препаратом по указанной выше схеме. Результаты были проанализированы у 30 пациентов, последовательно получавших референтный (n=30) и воспроизведенный амлодипин (n=30).

II часть исследования – этап комбинированной терапии; сравнительное РКИ в параллельных группах. Включено 28 пациентов (9 мужчин и 19 женщин, средний возраст $57,8 \pm 6,4$ лет) с АГ и ожирением. Пациенты после 6 нед. монотерапии воспроизведенным амлодипином (средняя доза амлодипина – $8,1 \pm 1,9$ мг/сут.) рандомизировались «методом закрытых конвертов» в соотношении 1:1 в две группы: *в 3 группу* (n=14) вошли больные, получавшие комбинацию амлодипина (препарат Амлотоп®) с лизиноприлом (препарат Лизиноприл® ЗАО «МАКИЗ-ФАРМА», Россия) – *группа А+Л*; *в 4 группу* (n=14) вошли больные, лечившиеся комбинацией амлодипина (Амлотоп®) с карведилолом (препарат Карведилол® ЗАО «МАКИЗ-ФАРМА», Россия) – *группа А+К*. Период лечения на комбинации препаратов продолжался 6 нед. Характеристика групп представлена в таблице 2.

Таблица 2

Исходная характеристика больных АГ и ожирением во II части исследования

Показатели (% или $M \pm SD$)	3 группа А+Л, n=14	4 группа А+К, n=14	P
Возраст, лет	$55,4 \pm 9,7$	$60,8 \pm 8,4$	нд
Пол (женщины/мужчины), n (%)	10/4 (60/40)	9/5 (64,3/35,7)	нд
Длительность АГ, годы	$7,3 \pm 4,0$	$16,2 \pm 7,2$	<0,05
Курение, n (%)	2 (14,3)	3 (21,4)	нд
ИМТ, $кг/м^2$	$32,3 \pm 3,0$	$32,5 \pm 3,2$	нд
ОТ, см	$98,6 \pm 5,8$	$100,9 \pm 7,2$	нд
ЧСС, уд./мин	$67,2 \pm 9,7$	$78,2 \pm 7,2$	<0,05
САД, мм рт.ст.	$151,9 \pm 5,6$	$154,4 \pm 5,9$	нд
ДАД, мм рт.ст.	$93,3 \pm 4,4$	$94,8 \pm 3,6$	нд

Стартовая доза комбинаций: амлодипин – 2,5 мг/сут., лизиноприл – 10 мг/сут. и карведилол – 25 мг/сут. Через 2 недели при АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. пациенты переводились на среднедозовую комбинацию АГП: амлодипин 5 мг/сут., лизиноприл 20 мг/сут. и карведилол 50 мг/сут., с ее сохранением в последующие 4 недели. Средние дозы АГП составляли: в

группе А+Л – амлодипин $3,9 \pm 1,4$ мг/сут. и лизиноприл $12,7 \pm 4,7$ мг/сут.; в группе А+К – амлодипин $3,8 \pm 1,3$ мг/сут. и карведилол $37,5 \pm 13,4$ мг/сут.

Методы исследования

Общеклиническое обследование: сбор анамнеза, физикальный осмотр, измерение роста и веса с расчетом ИМТ, ОТ, АД и ЧСС сидя и через 2 мин. в положении стоя, регистрация ЭКГ в 12 стандартных отведениях; СМАД (аппарат CardioTens, Meditech, Венгрия).

ИФН: ручная изометрическая проба с помощью динамометра – исходное определение максимальной силы в «доминантной» руке пациента; далее сжатие динамометра в течение 3-х минут с силой, составляющей 30% от максимальной; регистрация АД и ЧСС перед пробой и в конце 3-й минуты непрерывного сжатия динамометра (на пике нагрузки); прирост (Δ) параметров представлял разницу между значениями на пике и перед ИФН.

Оценка КЖ по методике Аронова Д.М. и Зайцева В.П. (2002); психологического статуса по Госпитальной шкале депрессии и тревоги (HADS): симптоматику диагностировали при 11 баллов и выше, а субклинические симптомы – при 8-10 баллах.

Оценка переносимости терапии (боли в грудной клетке, сердцебиение, перебои в работе сердца, тошнота, рвота, запоры, головокружение, парестезии, сонливость, бессонница, заложенность носа, насморк, сухой кашель, бронхоспазм, фарингит, зуд, крапивница, покраснение кожных покровов, неприятный привкус во рту, ощущение жжения во рту, глоссит, нарушение зрения, боли в суставах): 0 баллов – нет симптомов, 1 балл – легкая их выраженность, 2 балла – умеренная выраженность и 3 балла – сильная выраженность.

Биохимическое исследование крови:

- Концентрация ОХС и ТГ (в ммоль/л) в сыворотке крови определялась на автоанализаторе «Airone-200» фирмы "Crony S.r.l.» (Италия) диагностическими наборами фирмы «DiaSys Diagnostic Systems» (Германия), концентрация ХС ЛВП – тем же методом после осаждения из сыворотки апо-В-содержащих ЛНП и ЛОНП; ХС ЛНП вычислялся по формуле Friedwald W.T. et al. (1972 г.).

- Содержание глюкозы в сыворотке крови (в мг/дл) определялось глюкозооксидазным методом на автоанализаторе «Airone-200» (Италия) диагностическими наборами Диаком Глюкоза ГО 200 ЗАО «Диаком ВНЦМДЛ».

- Уровень иммунореактивного инсулина (в мкЕ/мл) определялся радиоиммунологическим методом стандартными наборами «РИО-ИНС-ПГ 12-5 I» производства «ХОПИБОХ» (Беларусь) на гамма-счетчике «Minigamma 1275» фирмы «ЛКВ».

• Агрегация Тр регистрировалась графически на автоматическом двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов (модель 220А НПФ БИОЛА). Изучали агрегацию Тр спонтанную, АДФ-индуцированную при трех разведениях АДФ (0,5, 1 и 2 мкМ) и индуцированную адреналином в концентрациях 0,5, 2,5 и 5,0 мкМ. Оценивалась максимальная агрегация тромбоцитов (в %).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерной программы SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute, США). Непрерывные количественные показатели представлены в виде средних по группе и значений стандартного отклонения ($M \pm SD$). Достоверность различий оценивалась параметрическими (t-критерия Стьюдента в сочетании с F-критерием Фишера) и непараметрическими (критерий знаков, Манна-Уитни, критерий Вилкоксона, критерий хи-квадрат Пирсона и др.) критериями. Достоверность различий бинарных показателей по модифицированному t-критерию Стьюдента. Корреляционные связи оценивались с помощью коэффициентов линейной корреляции r по Пирсону, ранговой корреляции R по Спирмену и Tau-b по Кендаллу. Различия, при которых $p < 0,05$, рассматривали как статистически значимые. С целью прогноза показателей АД при офисных измерениях и при проведении СМАД в условиях динамического наблюдения на основе таких предикторов, как данные АД при ИФН использовались методы многомерного пошагового регрессионного моделирования с расчетом соответствующих регрессионных уравнений. При этом оценки статистической значимости полученных моделей выполняли в SAS на основе соответствующих результатов дисперсионного анализа ANOVA.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнение антигипертензивного эффекта двух препаратов амлодипина в виде монотерапии у больных АГ и ожирением (I часть исследования)

Средняя доза референтного препарата была $7,1 \pm 2,1$ мг/сут. и воспроизведенного - $7,2 \pm 2,2$ мг/сут. Доза амлодипина до 10 мг/сут. была увеличена 12 пациентам (40%) из группы референтного и 13 пациентам (43,3%) из группы воспроизведенного амлодипина. Увеличение дозы амлодипина было связано как с уровнями САД при офисном измерении, СМАД и на пике ИФН, так и с выраженностью АО – величиной ОТ: для А-референтного $r=0,41$ ($p=0,03$) и А-воспроизведенного $r=0,58$ ($p=0,0002$).

Достоверное и сопоставимое снижение уровней АД наблюдалось через 2 нед. на обоих препаратах амлодипина и к 6-ой нед. составило: в группе референтного САД $-21,7 \pm 8,2$ мм рт.ст. ($p < 0,001$) и ДАД $-12,3 \pm 4,6$ мм рт.ст. ($p < 0,001$) и в группе воспроизведенного амлодипина $-18,8 \pm 5,8$ мм рт.ст. ($p < 0,001$) и $-11,3 \pm 5,6$ мм рт.ст. ($p < 0,001$) без достоверных

различий между группами. Целевой уровень АД (<140/90 мм рт.ст.) через 6 нед. достигли 26 пациентов (86,7%) на референтном и 25 пациентов (83,3%) на воспроизведенном препарате.

Динамика показателей АД при СМАД. Лечение двумя препаратами амлодипина привело к позитивным изменениям в суточном профиле АД: достоверное снижение уровней САД и ДАД выявлялось за 24 часа, в дневной и ночной периоды (таблица 3).

Таблица 3

Показатели СМАД и их динамика на монотерапии препаратами амлодипина

Показатель, M±SD		А-референтный (n=30)			А-воспроизведенный (n=30)			р 6 нед. м/гр.
		Исходно	6 нед.	Δ	Исходно	6 нед.	Δ, р	
АД максимальное, мм рт.ст.								
сутки	САД	171,5±18,3	160,9±18,3	-10,6±14,6***	173,6±17,8	161,7±17,9	-11,9±14,5***	нд
	ДАД	110,5±11,1	103,3±11,0	-7,2±10,1***	110,6±12,3	102,2±7,5	-7,3±11,5***	нд
день	САД	169,4±17,8	158,3±15,1	-11,1±13,4***	170,3±14,4	158,3±17,4	-11,9±17,2***	нд
	ДАД	104,4±11,4	102,1±10,4	-7,3±10,5***	108,6±12,6	100,9±7,6	-7,7±13,1**	нд
ночь	САД	161,2±18,5	154,2±18,1	-7,0±14,3*	164,5±16,6	154,4±15,6	-10,1±16,0***	нд
	ДАД	104,0±13,5	97,8±11,4	-6,2±9,9**	103,1±11,0	96,0±9,4	-7,1±7,9***	нд
АД среднее, мм рт.ст.								
сутки	САД	136,6±14,9	129,8±10,8	-6,8±10,5**	137,6±10,5	128,6±10,8	-9,1±7,8***	нд
	ДАД	84,3±11,7	79,5±8,4	-4,8±7,3**	84,1±8,3	78,6±7,2	-5,5±5,7***	нд
день	САД	139,2±14,5	132,2±11,1	-7,1±10,3***	139,9±10,8	130,6±11,4	-9,4±8,2***	нд
	ДАД	87,6±11,3	82,5±8,9	-5,1±7,3**	86,9±8,5	81,2±7,4	-5,7±6,5***	нд
ночь	САД	132,2±16,2	126,8±11,5	-6,4±12,0**	134,8±11,0	126,1±11,4	-8,7±9,5***	нд
	ДАД	80,1±12,7	75,6±8,7	-4,6±7,6**	80,9±8,7	75,5±7,9	-5,5±6,6***	нд

Примечание: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 – сравнение показателей исходно и через 6 нед. терапии внутри каждой группы.

Динамика АД и ЧСС в условиях ручной ИФН. Исходно у больных АГ и ожирением в ответ на ИФН наблюдался рост уровня АД, ЧСС и величины ДП. Через 6 нед. монотерапии амлодипином не зафиксировано большего прироста средней ЧСС на пике ИФН на обоих препаратах (таблица 4). Отмечено достоверное снижение средних преднагрузочных и пиковых уровней АД и величины ДП, косвенно отражающей потребление миокардом кислорода. В тоже время через 6 нед. приема воспроизведенного амлодипина в ответ на ручную ИФН показан дополнительный прирост САД, ДАД и величины ДП (рисунок 2). Напротив, после терапии референтным амлодипином в ответ на ИФН не наблюдалось дополнительного прироста САД и даже имелось благоприятное снижение прироста ДАД и ДП.

Таким образом, уменьшение гемодинамической нагрузки в ответ на стресс-тест – ручную ИФН у больных АГ и ожирением наблюдалось только на референтном амлодипине.

Влияние препаратов амлодипина на ЧСС и уровни АД при ИФН

Показатель, M±SD	Точка оценки	А-референтный (n=30)		А-воспроизведенный (n=30)		p 6 нед. м/гр
		Перед ИФН	на пике ИФН	Перед ИФН	на пике ИФН	
ЧСС, уд/мин.	исходно	75,3±8,2	90,7±8,5***	72,9±8,5	88,9±11,8***	нд
	6 нед.	71,9±7,6	86,5±8,4***	70,1±7,3	85,4±8,8***	нд
	Δ, %	-4,4 (p=0,009)	-4,6 (p=0,002)	-3,8 (p=0,01)	-4,4 (p=0,0004)	нд
САД, мм рт.ст.	исходно	151,0±8,4	169,7±11,9***	149,3±5,2	169,2±9,5***	нд
	6 нед.	131,7±8,2	149,5±8,7	135,2±7,2	154,5±8,8***	<0,05
	Δ, %	-12,8 (p<0,001)	-11,9 (p<0,001)	-11,3 (p<0,001)	-8,8 (p<0,001)	<0,05
ДАД, мм рт.ст.	исходно	94,6±5,2	101,6±6,4***	93,8±4,9	100,0±5,7***	нд
	6 нед.	81,7±6,4	91,3±6,5***	81,9±5,4	90,8±11,9***	нд
	Δ, %	-13,6 (p<0,001)	-10,0 (p<0,001)	-12,6 (p<0,001)	-10,1 (p<0,001)	нд
ДП, усл.ед.	исходно	113,7±10,3	53,9±15,1***	108,9±4,8	148,6±13,1***	нд
	6 нед.	94,7±6,7	107,5±8,5***	94,8±6,4	130,2±11,5***	<0,05
	Δ, %	-16,7 (p<0,05)	-30,2 (p<0,05)	-12,9 (p<0,05)	-12,4 (p<0,05)	<0,05

Примечание: * p<0,05 – сравнение показателей до и после терапии внутри каждой группы;
- p<0,05 – сравнение показателей между группами.

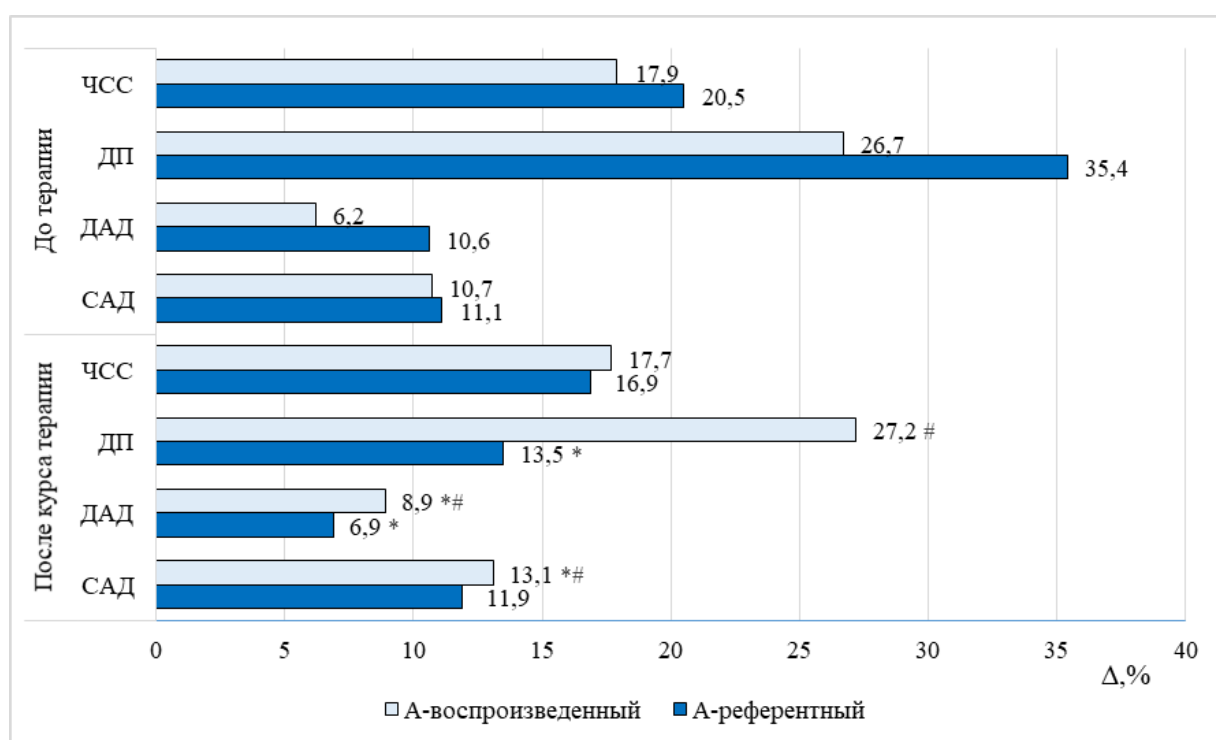


Рис. 2 Изменения (Δ, %) прироста ЧСС, АД и ДП в ответ на ИФН до и после 6 нед. терапии препаратами амлодипина.

Примечание: * p<0,05 – сравнение показателей до и конце периода терапии внутри каждой группы;
p<0,05 – сравнение показателей между группами.

Эффективность доз воспроизведенного препарата референтному препарату на основании изучения зависимости «доза-эффективность» с расчетом коэффициента соотношения доз оценивалась по методике, предложенной Кутишенко Н.П. (2009 г.). Такой

подход позволяет выявить различия между оригинальным препаратом и его воспроизведённой формой даже в случаях, когда по средним данным значимые различия в эффективности не получены. Выполненные расчеты показали, что для получения равнозначного с референтным амлодипином антигипертензивного эффекта коэффициент соответствия дозы воспроизведенного амлодипина составляет 1,2 при измерении АД в покое и при измерении в условиях нагрузочной пробы 1,4.

Сравнение антигипертензивного эффекта комбинаций амлодипина с лизиноприлом и карведилолом (II часть исследования)

Перевод больных со средней и высокой доз амлодипина на низко- или среднедозовые комбинации АГП позволил не только сохранить достигнутый антигипертензивный эффект на монотерапии, но и обеспечил дополнительное снижение уровней АД. В итоге (от исходного значения, т.е. до монотерапии) снижение САД составило 14,5% ($p < 0,001$) в группе А+Л и 15,6% ($p < 0,001$) в группе А+К, а ДАД - 17,1% и 15,4%, соответственно (рисунок 3).

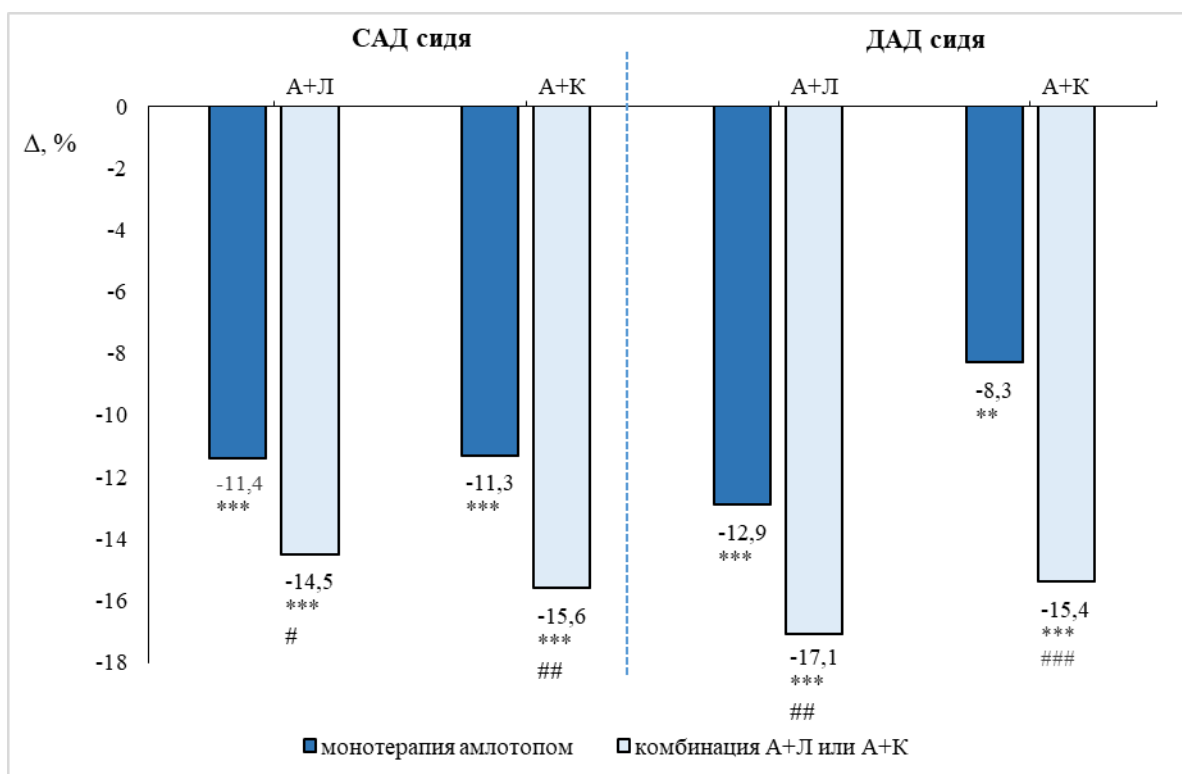


Рис. 3 Изменение (Δ , %) уровней САД и ДАД в конце периода монотерапии амлодипином и периода комбинированной терапии.

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – относительно исходного значения внутри каждой группы; # $p < 0,05$; ## $p < 0,01$; ### $p < 0,001$ – моно- vs комбинированная терапия внутри каждой группы.

При межгрупповом сравнении статистически значимой разницы не выявлено. Целевой уровень АД ($< 140/90$ мм рт.ст.) был достигнут у 100% пациентов в каждой группе (на предшествующей монотерапии амлодипином только у 83,3% пациентов).

Большее снижение ЧСС на терапии А+К было зафиксировано как в положении пациента сидя на 8,9% (с 74,3±7,2 до 67,6±6,5 уд/мин., $p<0,01$), так и в положении стоя на 9,1% (с 83,4 до 75,9 уд/мин., $p<0,05$). В группе А+Л некоторое снижение ЧСС на 3,1% (с 66,6±7,4 до 64,6±6,3 уд/мин., $p<0,05$) выявлялось только при измерении в положении больного сидя.

Динамика показателей АД при СМАД. Через 6 недель комбинированной АГТ снижение уровней АД (максимального и среднего) за 24 часа, в дневной и ночной периоды не только сохранялось, но и было усилено: на комбинации А+Л дополнительно снижалось максимальное САД за день и на комбинации А+К - максимальное САД за ночной период и ДАД за 24 часа и в дневной период (рисунок 4).

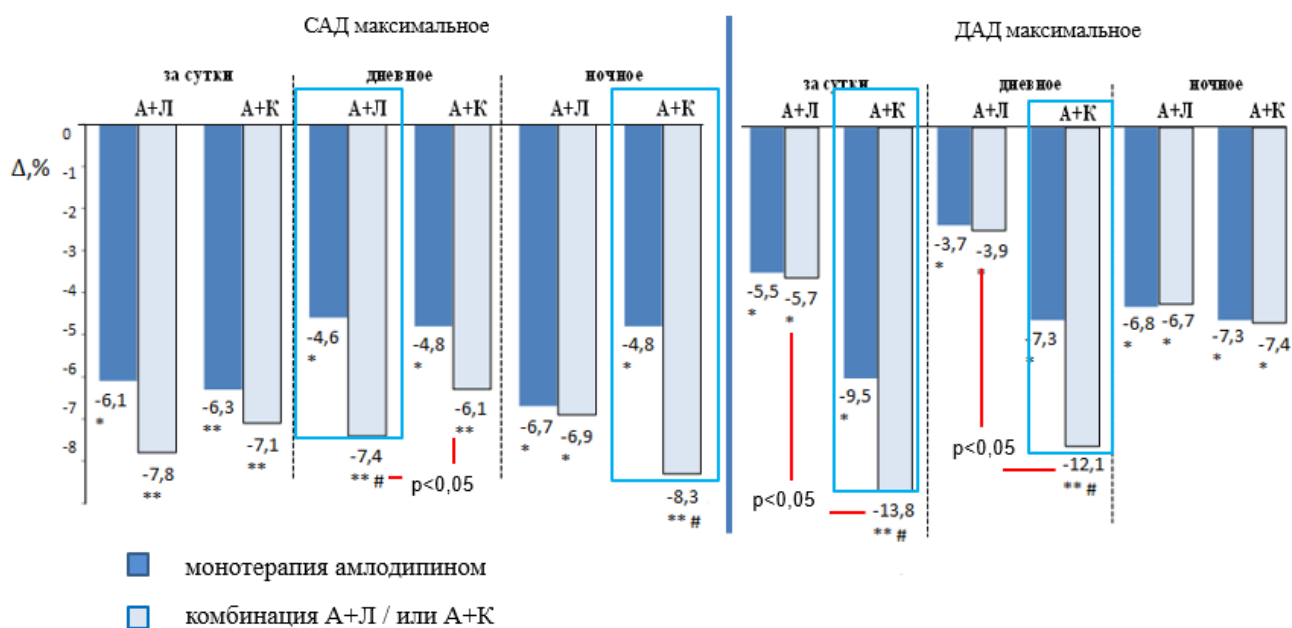


Рис. 4 Динамика (Δ , %) показателей СМАД (САД и ДАД максимального) в конце периода монотерапии амлодипином и комбинированной терапии.

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – относительно исходного значения внутри каждой группы; # $p < 0,05$; ## $p < 0,01$; ### $p < 0,001$ – моно- vs комбинированная терапия внутри каждой группы.

Снижение среднего САД и ДАД за 24 часа, в дневной и ночной периоды оказалось сопоставимым на двух типах комбинированной терапии, за исключением дополнительного снижения среднего САД в дневное время на комбинации А+Л против монотерапии (рисунок 5).

Динамика АД и ЧСС в условиях ручной ИФН. По сравнению с периодом монотерапии на комбинации А+К снижался преднагрузочный уровень ЧСС (на 6,4±4,2 уд/мин., -8,6%, $p<0,01$) в отличие от пациентов на комбинации А+Л, где ЧСС не изменялась. ЧСС на пике ИФН после приема комбинации А+Л была сравнима с показателем при

монотерапии амлодипином. В конце периода приема комбинации А+К среднее значение пиковой ЧСС снижалось на $-8,6 \pm 4,8$ уд/мин. ($-9,7\%$, $p < 0,01$) по сравнению с монотерапией.

Назначение комбинированной АГТ обеспечило не только стабильность достигнутых после монотерапии уровней АД на пике ИФН, но способствовало на комбинации А+Л достижению более низкого нагрузочного уровня САД (снижение на $6,1 \pm 7,8$ мм рт.ст., $p < 0,05$) и на комбинации А+К – нагрузочных уровней САД (снижение на $6,2 \pm 3,6$ мм рт.ст., $p < 0,01$) и ДАД (снижение на $3,1 \pm 3,2$ мм рт.ст., $p < 0,05$).

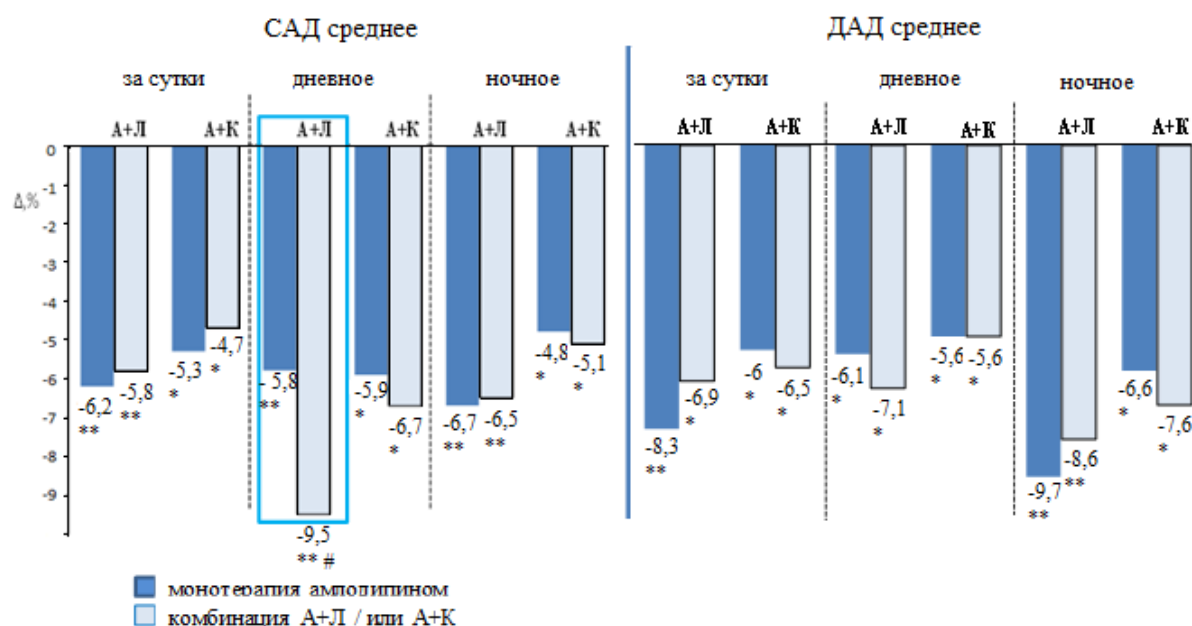


Рис. 5 Динамика (Δ , %) показателей СМАД (среднего САД и ДАД) на фоне монотерапии амлодипином и комбинированной терапии.

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – относительно исходного значения внутри каждой группы; # $p < 0,05$; ## $p < 0,01$; ### $p < 0,001$ – моно- vs комбинированная терапия внутри каждой группы.

Выявлены различия между двумя комбинациями АГП в динамике прироста АД в ответ на ИФН (таблица 5). В конце курса терапии А+Л прирост САД на пике ИФН был сопоставим с таковым при монотерапии амлодипином, но продолжался прирост ДАД. Напротив, в конце курса терапии А+К в ответ на ИФН достоверно снижался прирост САД и ДАД, что сочеталось с благоприятным снижением прироста величины ДП (на $-13,3\%$, $p < 0,05$).

Взаимосвязь уровней офисного и суточного АД, метаболических параметров с выраженностью гипертензивной реакции при пробе с ручной ИФН

Уровни САД и ДАД, измеряемые перед ИФН в положении сидя и стоя, были статистически достоверно связаны с САД и ДАД на высоте ИФН. При этом уровень САД, измеряемый сидя перед ИФН, в большей степени определял прирост ДАД в ответ на ИФН

($r=0,39$ $p=0,04$), а САД и ДАД, измеряемые в положении больного стоя, - прирост САД ($r=0,46$ $p=0,005$ и $r=0,41$ $p=0,016$). Более сильные корреляционные связи с приростом САД при ИФН выявлялись при СМАД - с максимальным уровнем САД за день ($r=0,57$ $p=0,0008$) и средним САД в дневной период ($r=0,61$ $p=0,005$).

Таблица 5

Прирост САД и ДАД в ответ на ИФН до монотерапии, через 6 нед. монотерапии и 6 нед. комбинированной терапии

Группа	Показатели, М±SD (мм рт.ст.)			Δ (мм рт.ст.), p		
	исходно	6 нед. монотерапии	6 нед. комбинации	исходно vs монотерапии	моно- vs комбинации	исходно vs комбинации
Прирост САД, мм рт.ст.						
А+Л	15,1±6,6	21,4±4,9	18,9±5,3	6,3±5,3 $p<0,01$	-2,5±6,8 $p=0,25$	3,8±1,9 $p<0,05$
А+К	18,1±7,1	20,6±5,6	13,8±4,8	2,5±5,1 $p=0,28$	-6,8±3,4 $p<0,05$	-4,3±3,4 $p<0,05$
Прирост ДАД, мм рт.ст.						
А+Л	5,6±3,3	10,4±5,4	13,3±7,1	4,8±5,8 $p<0,05$	2,9±4,0 $p<0,05$	7,7±4,3 $p<0,01$
А+К	7,2±2,4	9,8±3,3	5,8±3,1	2,6±1,4 $p<0,05$	-4,1±2,4 $p<0,05$	-1,4±0,8 $p<0,05$

С целью изучения возможности прогнозирования показателей СМАД посредством использования пробы с ручной ИФН (например, при невозможности применения метода СМАД) было проведено линейное регрессионное моделирование, позволившее выделить два перспективных уравнения. Их применение позволяет без фактического проведения СМАД предсказать уровни среднего САД в дневной период и за 24 часа, выполняя только тест с ИФН.

Прогнозирование САД среднего дневного: $САД_{ср.дн.-2} = 1,001 \times САД_{доИФН-1} + 1,088 \times \Delta САД_{доИФН-1,2} + 0,316 \times \Delta САД_{ИФН-1} + 0,202 \times \Delta САД_{ИФН-1,2} - 4,776$, где

$САД_{ср.дн.-2}$ - САД среднее дневное по данным СМАД, на фоне лечения;

$САД_{доИФН-1}$ - САД до ИФН, до лечения;

$\Delta САД_{доИФН-1,2}$ - разница показателей САД до ИФН, определяемых в период до и на фоне лечения;

$\Delta САД_{ИФН-1}$ - разница между показателями САД до ИФН и на пике ИФН, определяемых до лечения;

$\Delta САД_{ИФН-1,2}$ - разница прироста САД в ответ на ИФН, определяемых до и на фоне лечения.

Прогнозирование САД среднего за 24 часа: $САД_{ср.сут.-2} = 0,704 \times \Delta САД_{доИФН-1,2} + 0,920 \times САД_{пикИФН-1} + 0,300 \times \Delta САД_{пикИФН-1,2} - 0,543 \times \Delta САД_{ИФН-1} + 2,554$, где:

$САД_{ср.сут.-2}$ - САД среднее за 24 часа по данным СМАД, на фоне лечения;

$\Delta САД_{доИФН-1,2}$ - разница показателей САД до ИФН, определяемых до и на фоне лечения;

$САД_{пикИФН-1}$ - САД на пике ИФН, до лечения;

$\Delta САД_{пикИФН-1,2}$ - разница показателей САД на пике ИФН, определяемых до и на фоне лечения;

$\Delta САД_{ИФН-1}$ - разница между показателями САД до ИФН и на пике ИФН, определяемых до лечения.

Для определения возможности использования теста с ручной ИФН для оценки эффективности назначаемой АГТ изучался характер реакции САД в ответ на ИФН с учетом значений САД при клиническом измерении АД и СМАД. В анализ включались все проводимые измерения АД (общее количество тестов с ИФН составило 165). Было сформировано три подгруппы больных (таблица 6):

Таблица 6

Уровни САД при клиническом измерении, пробе с ИФН и СМАД в зависимости от достижения целевых значений на фоне АГТ

Параметры, мм рт.ст.	1 подгруппа - нет целевого САД по 4-м показателям, n=93	2 подгруппа достижение целевого САД только по СМАД, n=26	3 подгруппа достижение целевого САД по 4-м показателям, n=46
<i>Клиническое измерение АД</i>			
САД сидя	146,1±10,5	144,0±7,4	124,2±3,2***###
САД стоя	149,4±10,2	144,9±5,3*	128,4±4,1***###
<i>Изометрическая нагрузка</i>			
САД до пробы	144,8±9,3	142,4±7,2	124,9±3,1***###
САД на пике ИФН	164,2±11,5	159,3±10,4	143,1±4,2***###
Прирост САД на ИФН	19,4±6,6	15,9±6,9**	12,2±4,4***###
<i>СМАД</i>			
САД среднее дневное	143,6±8,8	124,8±5,2***	122,0±6,2***
САД среднее за сутки	141,1±5,2	123,1±4,1***	121,7±5,4***

Примечание. * -p<0,05, ** -p<0,01; ***- p<0,001 – сравнение с показателями 1 подгруппы;
-p<0,05; ## -p<0,01; ### -p <0,001 – сравнение показателей 2-3 подгрупп.

- 1 подгруппа: пациенты (n=93) с отсутствием антигипертензивного эффекта по 4 показателям - клиническое САД ≥ 140 мм рт.ст. и перед ИФН ≥ 140 мм рт.ст., среднее САД в дневное время > 135 и среднее САД за 24 часа > 130 мм рт.ст. по данным СМАД;

- 2 подгруппа: пациенты (n=26), у которых на фоне терапии не был зафиксирован достаточный гипотензивный эффект – САД клиническое и перед ИФН было ≥ 140 мм рт.ст., но по данным СМАД среднее значение САД за день ≤ 135 мм рт.ст. и за сутки ≤ 130 мм рт.ст. (норма);

- 3 подгруппа: пациенты (n=46), у которых на фоне терапии были достигнуты целевые уровни САД по всем 4-м показателям.

В результате были предложены критерии достаточности антигипертензивного эффекта по данным ИФН, принятые эмпирически:

«Определенный антигипертензивный эффект»:

$САД_{пикИФН-2} < САД_{пикИФН-1}$, $САД_{пикИФН-2} \leq САД_{доИФН-1}$, $САД_{доИФН-2} \leq 130$ мм рт.ст.

«Неопределенный антигипертензивный эффект»:

$САД_{пикИФН-2} < САД_{пикИФН-1}$, $САД_{пикИФН-2} \leq САД_{доИФН-1}$, $САД_{доИФН-2} > 130$ мм рт.ст.

«Отсутствие антигипертензивного эффекта»:

$САД_{пикИФН-2} \geq САД_{пикИФН-1}$, $САД_{доИФН-2} > 130$ мм рт.ст. где:

$САД_{пикИФН-2}$ - САД на пике ИФН, на фоне лечения; $САД_{пикИФН-1}$ - САД на пике ИФН, до лечения; $САД_{доИФН-1}$ - САД до ИФН, до лечения; $САД_{доИФН-2}$ - САД до ИФН, на фоне лечения.

В спорных случаях приоритет отдавался критерию $САД_{доИФН-2} \leq 130$ мм рт.ст.

Результаты исследования позволили предложить критерии «нагрузочной гипертонии» (на примере больных АГ 1-2 степени с ожирением): это САД клиническое и перед проведением ИФН ≥ 130 мм рт.ст. и на пике ИФН ≥ 150 мм рт.ст.

У больных АГ и ожирением выявлены достоверные корреляционные связи уровней САД на пике ИФН и его прироста при нагрузочном тесте, с ИМТ ($r=0,87$, $p=0,02$ и $r=0,88$, $p=0,001$, соответственно); выраженностью АО – величиной ОТ ($r=0,51$, $p=0,002$ и $r=0,48$, $p=0,004$); агрегацией Тр спонтанной ($r=0,64$, $p=0,013$ и $r=0,63$, $p=0,014$), с индуктором АДФ 2,0 мкМ/л ($r=0,57$, $p=0,03$ и $r=0,66$, $p=0,011$) и адреналином 2,5 мкМ/л ($r=0,74$, $p=0,003$ и $r=0,72$, $p=0,004$). Установлена связь инсулинемии с приростом САД в ответ на ИФН ($r=0,55$, $p=0,039$).

Плейотропные эффекты монотерапии амлодипином и его комбинации с лизиноприлом и карведилолом у больных АГ и ожирением

Проведено сравнительное изучение плейотропных эффектов АГП в условиях моно- и комбинированной терапии. Величина ОТ на терапии обоими препаратами амлодипина и при приеме обеих комбинаций АГП оставалась стабильной.

На фоне монотерапии референтным амлодипином выявлено небольшое, но достоверное снижение уровня ОХС сыворотки крови на -9,5% ($p=0,03$) и ХС ЛНП на -13,6% ($p=0,03$). Такая же закономерность отмечена и на воспроизведённом амлодипине на -7,8% ($p=0,03$) и -9,1% ($p=0,04$) соответственно. При терапии референтным амлодипином достоверно снижался показатель атерогенности сыворотки крови – величина отношения ХС ЛНП/ХС ЛВП на -14,7% ($p=0,04$). На фоне комбинации А+Л сохранялось достигнутое после монотерапии небольшое достоверное (от значения до монотерапии) снижение ОХС на -6,9% ($p < 0,05$), и ХС ЛНП на -10,3% ($p < 0,05$), а также достоверной значимости достигло снижение концентрации ТГ на -20% ($p < 0,05$) по сравнению с периодом до монотерапии. При терапии А+К сохранялось достигнутое при монотерапии амлодипином снижение уровней ОХС на -13,4% ($p < 0,05$) и ХС ЛНП на -23,4% ($p < 0,05$) без изменения уровня ТГ.

Концентрации глюкозы и инсулина в сыворотке крови при монотерапии обоими препаратами амлодипина и на комбинации А+К не изменялись относительно исходных значений, но достоверно снизились при приеме комбинации А+Л на -7,0% ($p<0,05$) и на -15,6% ($p<0,05$) соответственно.

Тромбоцитарная дисфункция, рассматривается в качестве одного из механизмов формирования и прогрессирования атеротромбогенеза при АГ и ожирении. Выявлено разнонаправленное влияние препаратов амлодипина на агрегацию Тр с индукторами АДФ и адреналином: референтный амлодипин достоверно уменьшал, а воспроизведённый амлодипин усиливал её (рисунок 6). После перехода с монотерапии воспроизведённым амлодипином на прием комбинации А+Л или А+К с уменьшенной дозой воспроизведенного амлодипин, произошло нивелирование гиперактивности Тр. В целом эффект комбинаций на функциональную активность Тр у больных АГ и ожирением оказался нейтральным.

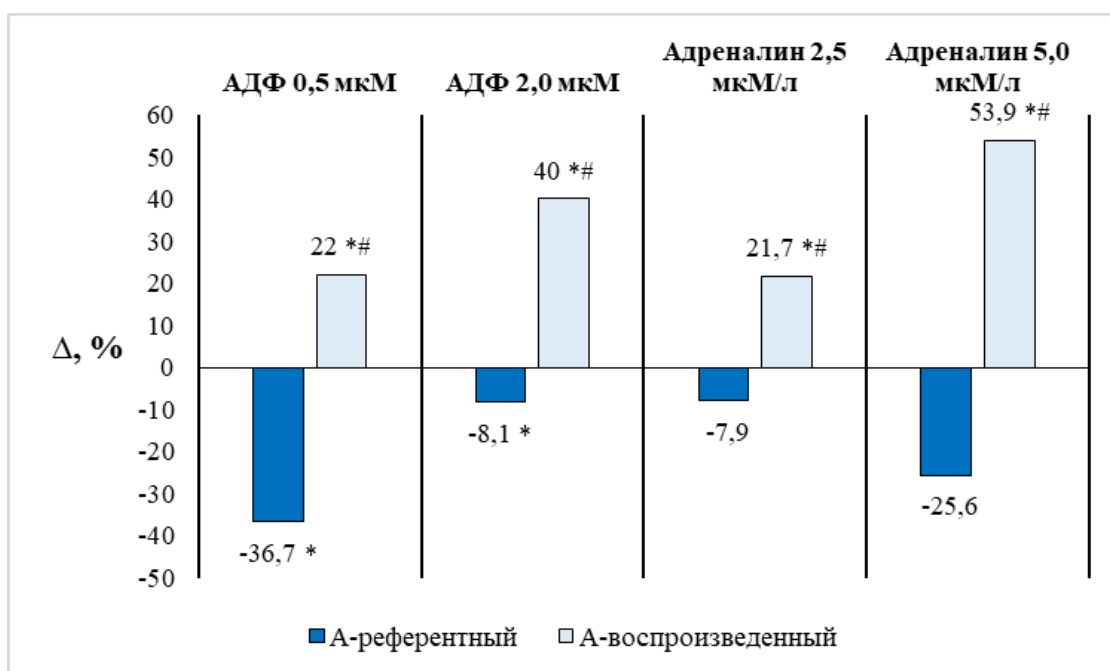


Рис. 6 Изменения (%) агрегационной способности Тр через 6 нед. монотерапии референтным и воспроизведенным амлодипином.

Примечание: * - $p<0,05$ – относительно исходного значения внутри каждой группы; # - $p<0,05$ – сравнение между группами.

Влияние моно- и комбинированной АГТ на КЖ и психологической статус пациента

Лечение обоими препаратами амлодипина улучшало показатели КЖ больных АГ и ожирением, о чем свидетельствовало увеличение количества баллов на референтном амлодипине на 8,1% ($p<0,05$) и воспроизведённом на 8,8% ($p<0,05$). Переход на комбинацию АГП не влиял на показатели КЖ.

У пациентов с АГ и ожирением средний балл по шкале тревоги исходно и после 6-ти недельной терапии амлодипином оставался в пределах нормы: в группе референтного амлодипина $6,9 \pm 5,1$ балла и $6,8 \pm 4,8$ балла соответственно ($p > 0,05$) и в группе воспроизведенного амлодипина $7,8 \pm 4,5$ и $6,7 \pm 5,2$ балла ($p > 0,05$). Средний балл по шкале тревоги также оставался в нормальных пределах независимо от типа комбинации АГП.

Средний балл по шкале депрессии исходно и на фоне терапии обоими препаратами амлодипина соответствовал норме: в группе референтного амлодипина $5,3 \pm 4,5$ балла и $4,9 \pm 4,2$ балла ($p > 0,05$) и в группе генерика $5,1 \pm 3,4$ и $5,1 \pm 4,0$ балла соответственно ($p > 0,05$). На фоне комбинированной АГТ двух типов средние баллы, характеризующие уровень депрессии по шкале HADS, оставались в пределах нормы.

Переносимость терапии в исследовании

На этапе монотерапии двумя препаратами амлодипина было зафиксировано 26 случаев НЯ: 10 на оригинальном и 16 на воспроизведенном амлодипине ($p < 0,05$). При приеме воспроизведённого амлодипина они возникали достоверно чаще (в 53,3%), чем при приеме референтного амлодипина (в 33,3%). Средний балл переносимости препаратов (градация от 0 до 3-х) составлял на референтном препарате $0,4 \pm 0,5$ и на воспроизведенном $0,4 \pm 0,5$ ($p > 0,05$). У 1 пациента на генерике амлодипина наблюдались выраженные отеки, из-за которых в дальнейшем препарат был отменен. В конце периода комбинированной АГТ средний балл выраженности симптомов составил 0 баллов в группе «А+Л» и $0,25 \pm 0,5$ балла в группе «А+К». Очевидно, что комбинация А+Л переносилась лучше, чем комбинация А+К ($p = 0,04$).

ВЫВОДЫ

1. Воспроизведенный амлодипин при сравнении с референтным амлодипином в эквивалентных средних дозах у больных артериальной гипертензией 1-2 степени и ожирением обладает сопоставимым антигипертензивным действием при офисном измерении и суточном мониторинговании артериального давления, но достоверно меньше снижает уровни артериального давления при пробе с ручной изометрической физической нагрузкой; для получения равнозначного с референтным амлодипином антигипертензивного эффекта в покое коэффициент соответствия дозы воспроизведенного амлодипина составляет 1,2 и в условиях нагрузочной пробы 1,4.

2. Перевод больных с монотерапии воспроизведенным амлодипином на его комбинацию с лизиноприлом или карведилолом обеспечивает дополнительное снижение уровней артериального давления, при этом на комбинации амлодипина с карведилолом достоверно больше снижается максимальное систолическое артериальное давление в ночной период, диастолическое артериальное давление за 24 часа и в дневное время, а на

комбинации амлодипина с лизиноприлом - максимальное систолическое артериальное давление в дневное время. При пробе с изометрической физической нагрузкой комбинация амлодипина с карведилолом достоверно снижала величину прироста артериального давления, частоту сердечных сокращений и «двойное произведение» на пике нагрузки.

3. Воспроизведенный и референтный амлодипин оказывали сопоставимый умеренный гипохолестеринемический эффект и нейтральное влияние на метаболические параметры; перевод больных артериальной гипертонией 1-2 степени и ожирением на комбинацию воспроизведенного амлодипина с лизиноприлом приводил к достоверному снижению концентрации триглицеридов, глюкозы и инсулина; на фоне приема комбинации воспроизведённого амлодипина с карведилолом содержание липидов, глюкозы и инсулина в сыворотке крови не изменялось.

4. Выявлено разнонаправленное влияние двух препаратов амлодипина на агрегационную способность тромбоцитов: референтный амлодипин достоверно снижал её, а воспроизведённый амлодипин увеличивал. Переход на низко- и среднедозовую комбинацию воспроизведенного амлодипина с лизиноприлом или карведилолом нивелировал гиперагрегацию тромбоцитов, провоцируемую средними и высокими дозами воспроизведенного амлодипина.

5. Монотерапия обоими препаратами амлодипина в равной степени улучшала показатели качества жизни больных артериальной гипертонией с ожирением. Зарегистрированные нежелательные явления в целом характерны для дигидропиридиновых антагонистов кальция, но при приеме воспроизведённого амлодипина они возникали достоверно чаще (в 53,3%), чем при приеме референтного амлодипина (в 33,3%). При переводе на комбинированную терапию количество побочных эффектов и выраженность симптомов уменьшалась, при этом переносимость комбинации воспроизведённого амлодипина с лизиноприлом была лучше.

6. Разработанные на основании результатов пробы с ручной изометрической физической нагрузкой критерии достаточности антигипертензивного эффекта у больных артериальной гипертонией 1-2 степени и ожирением позволяют оценить эффективность назначаемой АГТ и выявлять «скрытую неэффективность» лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При изучении эффективности антигипертензивных препаратов в научно-исследовательской практике, выборе схемы лечения, подборе доз препаратов и оценке «скрытой неэффективности лечения» в клинической практике рекомендуется применять провокационные тесты, например, пробу с ручной изометрической физической нагрузкой интенсивностью 30% от максимальной, моделирующую гипертензивную реакцию. Предложенные критерии «нагрузочной гипертонии» (на примере больных артериальной гипертонией 1-2 степени и ожирением): это повышение уровня систолического артериального давления на пике изометрической физической нагрузки ≥ 150 мм рт.ст., при клиническом измерении в покое и перед изометрической физической нагрузкой ≥ 130 мм рт.ст.

2. Для комплексной оценки терапевтической эффективности новых воспроизведенных антигипертензивных препаратов, например, применяемых у больных артериальной гипертонией и ожирением, целесообразно исследовать их влияние на липиды, углеводные параметры и агрегацию тромбоцитов.

3. С учетом продемонстрированного выраженного антигипертензивного эффекта, в том числе в условиях нагрузочного теста, гипохолестеринемической и антиагрегационной активности, хорошей переносимости у больных артериальной гипертонией 1-2 степени и ожирением в качестве монотерапии предпочтительно назначение референтного амлодипина.

4. У больных артериальной гипертонией 1-2 степени и ожирением низко- и среднедозовая комбинированная терапия имеет приоритет перед монотерапией амлодипином вследствие более заметного антигипертензивного эффекта, позитивного влияния на биохимические маркеры атеротромбогенеза и лучшей переносимости. Комбинацию амлодипина с лизиноприлом можно рекомендовать, в том числе при сопутствующей гиперлипидемии и нарушениях углеводного обмена, а комбинацию амлодипина с карведилолом, имеющую преимущества в снижении «нагрузочной гипертонии», при сопутствующей тахикардии, ишемической болезни сердца, преобладании в жизни и на работе пациента изометрических нагрузок и стрессовых влияний.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Красницкий В.Б. Современные антагонисты кальция: органопротективные и сердечно-сосудистые профилактические эффекты. /Красницкий В.Б., **Кузнецова И.В.**, Бубнова М.Г.// Эффективная фармакотерапия в кардиологии и ангиологии. – 2011. – №1. – С. 52-59.
2. Бубнова М.Г. Изучение клинической эффективности двух препаратов амлодипина (оригинального и воспроизведенного) у больных артериальной гипертонией и ожирением: результаты рандомизированного перекрестного исследования. /Бубнова М.Г., **Кузнецова И.В.**, Аронов Д.М., Выгодин В.А., Красницкий В.Б.// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – № 5. – С.17-27.
3. Бубнова М.Г. Гипотензивная и плейотропная активность антагониста кальция амлодипина у больных артериальной гипертонией и ожирением. /Бубнова М.Г., Аронов Д.М., **Кузнецова И.В.**, Выгодин В.А. // CardioСоматика. – 2016. – № 2. – С.5-13.
4. Бубнова М.Г. Гипотензивная и плейотропная активность антагониста кальция амлодипина у больных артериальной гипертонией и ожирением. /Бубнова М.Г., **Кузнецова И.В.**, Выгодин В.А.// Тезисы XII Научно-практической конференция (РосОКР) с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии», 20-21 апреля 2017 г., Москва. CardioСоматика. – 2017. – № 1. – С.17.