

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ АМЛОДИПИНОМ С РАМИПРИЛОМ НА ПОКАЗАТЕЛИ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО КРОВОТОКА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

И. Запесочная¹, кандидат медицинских наук,
А. Автандилов², доктор медицинских наук, профессор,
А. Тимофеева², кандидат медицинских наук,
М. Чубаров², доктор медицинских наук

¹Нижевартовская городская поликлиника

²РМАПО, Москва

E-mail: zapesochnaya.irina@bk.ru

Оценено влияние 6-месячной комбинированной антигипертензивной терапии антагонистом кальция с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (амлодипином с рамиприлом) на показатели церебрального кровотока у больных артериальной гипертензией, работающих на Крайнем Севере.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, амлодипин, комбинированная антигипертензивная терапия, Крайний Север, рамиприл, толщина комплекса интима-медиа, церебральный кровоток.

В структуре причин смерти в Российской Федерации 1-е место (49,9%) по-прежнему занимают болезни системы кровообращения, частота которых в 2014 г. составила 653,7 случая на 100 тыс. населения. Ведущим фактором риска развития мозгового инсульта (МИ), инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, кардиальной смерти является артериальная гипертензия (АГ). Она становится причиной около 70% всех типов нарушений мозгового кровообращения [1].

Ежегодно в мире МИ переносят около 10 млн человек, а в России – более 450 тыс., причем отмечена тенденция к «омоложению» МИ и увеличению его распространенности среди лиц трудоспособного возраста. Цереброваскулярные осложнения приводят к стойкой утрате трудоспособности и летальному исходу у больных АГ [2].

Контроль артериального давления (АД) и удержание его на целевом уровне с целью снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений становятся первоочередной задачей [3, 4]. При низкой приверженности длительной антигипертензивной терапии (АГТ) на 41% повышается опасность потери контроля АД [5], на 15% – риск развития инфаркта миокарда и на 22–28% – риск возникновения МИ [6].

Монотерапия АГ эффективна не более чем у половины пациентов даже с умеренным повышением АД [7]. Комбинированная АГТ усиливает степень снижения АД намного значительнее, чем повышение дозы одного антигипертензивного препарата (АГП), а также в наибольшей степени позволяет воздействовать на несколько звеньев патогенеза АГ. Сочетание ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и антагонистов кальция (АК) является рациональной комбинацией, результаты последних исследований (ACTION,

ACCOMPLISH, EUROPA) свидетельствуют о ее перспективности и эффективности [8, 9, 10].

В основе антигипертензивного действия всех АК дигидропиридинового ряда, к которым относится амлодипин, лежит их способность вызывать выраженную артериальную вазодилатацию в результате инактивации потенциалзависимых кальциевых каналов сосудистой стенки и тем самым уменьшать общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС). Амлодипин продемонстрировал большой протективный потенциал [8]. Результаты некоторых метаанализов позволяют предполагать, что АК обладают свойством улучшать перфузию мозга и могут быть эффективными для профилактики инсульта [11].

ИАПФ снижают вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений, наиболее изученным представителем этого класса, имеющим великолепную доказательную базу при АГ, инфаркте миокарда, хронической сердечной недостаточности, диабетической и недиабетической нефропатии является рамиприл [12, 13].

Нашей целью было оценить влияние 6-месячной комбинированной АГТ со старта АК с ИАПФ (амлодипином с рамиприлом) на показатели церебрального кровотока у больных АГ, работающих на Крайнем Севере (Ханты-Мансийский автономный округ – Югра).

Этическим комитетом одобрен протокол исследования. До включения в исследование от всех участников получено письменное информированное согласие. Под наблюдением исходно находились 130 пациентов с АГ II–III степени (по классификации ВНОК, 2010 и рекомендаций ESH/ESC, 2013) с преобладанием II степени повышения АД. Обследованные были разделены на 2 группы в зависимости от графика их работы: 1-я группа – 67 занятых только в дневную смену (далее – дневная смена); 2-я – 63 работающих посменно, т.е. в дневную и ночную смены (далее – ночная смена). Средний возраст больных АГ составил $44,7 \pm 3,3$ года (у мужчин – $43,4 \pm 5,8$ года, у женщин – $45,9 \pm 3,9$ года), длительность АГ – $8,3 \pm 2,7$ года.

Информацию об исходной АГТ сообщили: в 1-й группе – 38, во 2-й – 41 пациент (β-блокаторы получали соответственно 25 и 20% больных, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – 43 и 46%, АК – 18 и 21%, комбинированную терапию – 14 и 13%). Для больных АГ, ранее не получавших АГТ, длительность наблюдения составила 24 нед, для получавших АГТ – 25 нед (с учетом недельного периода «отмывания»).

Критериями исключения были: симптоматическая АГ; гемодинамически значимый стеноз аорты; непереносимость любого из АГП, используемых в исследовании; ангионевротический отек в анамнезе; злокачественная АГ; ишемическая болезнь сердца (стенокардия); хроническая болезнь почек ≥III стадии; сахарный диабет; беременность.

Пациенты с АГ получали со старта комбинацию АГП – амлодипин (АК) и рамиприл (ИАПФ) – препарат Хартил (ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия). Титрование АГП до конечной эффективной дозы осуществляли в течение 4–6 нед. Целевой уровень АД составил для систолического АД (САД) <140 мм рт. ст., для диастолического (ДАД) – <90 мм рт. ст. [14]. Конечные среднесуточные дозы амлодипина/рамиприла составили: в 1-й группе – $8,3 \pm 1,3/16,5 \pm 2,9$ мг/сут, во 2-й – $9,5 \pm 1,5/26,8 \pm 1,5$ мг/сут. В анализ конечных результатов включали лишь пациентов, прошедших все 6 мес исследования (n=118). После завершения 6-месячной АГТ все больные отмечали приверженность проводимой терапии.

Показатели гемодинамического и структурно-функционального состояния миокарда исследовали методом эхокардиографии с доплерографией на УЗИ-аппарате (GE Vinqmed Sistem Five, США) исходно, через 12 нед и через 6 мес терапии. Работающие в ночную смену приходили к врачу в выходной день. В день очередного контрольного визита пациенты принимали изучаемые препараты до определения офисного АД. Помимо этого проводились: домашний самоконтроль АД (в течение всего периода наблюдения); суточное амбулаторное мониторирование АД (исходно, через 4 нед и через 6 мес терапии) с помощью портативного монитора Tonoport (Marguette Hellige GmbH, США).

Всем больным АГ выполняли ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДГ) брахиоцефальных и транскраниальных артерий в В-режиме на УЗ-сканере Toshiba-Nemio SSA-550A (Япония) линейным датчиком с частотой 7,5–10,0 МГц по стандартным методикам. Методика исследования включала визуализацию, а также оценку доплеровского спектра общей сонной, внутренней сонной и позвоночной артерий (соответственно ОСА, ВСА и ПА). Показатели церебрального кровотока исследовали исходно, через 12 нед и через 6 мес терапии. Вычисляли линейные и объемные параметры церебрального кровотока:

- пиковую систолическую скорость кровотока (V_{ps}), характеризующую амплитуду систолического пика, см/с;
- максимальную конечную диастолическую скорость кровотока (V_{ed}), см/с;
- усредненную по времени максимальную скорость кровотока (T_{AMX}), которая является результатом усреднения скоростных составляющих огибающей доплеровского спектра за один или несколько сердечных циклов, см/с;
- индекс периферического сопротивления (RI), косвенно характеризующий состояние периферического сопротивления в бассейне лоцируемой артерии и рассчитываемый по формуле: $RI = \frac{V_{ps} - V_{ed}}{V_{ps}}$;
- пульсационный индекс (PI), косвенно характеризующий состояние периферического сопротивления в исследуемом сосудистом бассейне и рассчитываемый по формуле: $PI = \frac{V_{ps} - V_{ed}}{T_{AMX}}$.

Толщину комплекса интима-медиа (ТИМ) артерии измеряли в зонах стандартизированной оценки: по задней стенке (относительно датчика) ОСА проксимальнее бифуркации на 1 см. Нормальными значениями ТИМ считали <0,9 мм, умеренным утолщением – 1,0–1,2 мм, выраженным – >1,2 мм. О наличии бляшки свидетельствовали показатели ТИМ >1,5 мм или локальное увеличение толщины на 0,5 мм или на 50% по сравнению со значением ТИМ в прилежащих участках ОСА.

Статистическую обработку материала проводили с использованием статистического пакета Statistica 7,0 (StatSoft, США). Количественные признаки с нормальным распределением представлены как $M \pm m$. Корреляционный анализ проводили с использованием корреляционного критерия Пирсона и Спирмена. Для выявления многомерных зависимостей между различными признаками использовали процедуры многофакторного пошагового регрессионного анализа. Для всех проведенных анализов различия считались достоверными при 0,95 вероятности безошибочного суждения.

Исходно в группах наблюдения выявлены умеренное снижение скоростных показателей церебрального кровотока – V_{ps} , V_{ed} , T_{AMX} в ОСА, ВСА и ПА, обусловленное ремоделированием сосудов, обеспечивающих поступление

основного объема крови в головной мозг, а также повышенное сопротивление в экстракраниальных сосудах, более выраженное у работающих в ночную смену (2-я группа). Более выраженные нарушения скоростных показателей церебрального кровотока отмечались у больных АГ с повышенным ($\geq 167,03$ г/м²) показателем индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и отношением максимальных скоростей раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ (Е/А) <0,80. Выявлены отрицательные корреляционные связи между ИММЛЖ и V_{ps} в ВСА, ПА (соответственно $r = -0,57$, $p < 0,002$; $r = -0,41$, $p < 0,001$), относительной толщиной стенок миокарда (ОТС) и V_{ps} в ОСА, ВСА ($r = -0,47$, $p < 0,001$ и $r = -0,42$, $p < 0,001$); прямые – между Е/А и V_{ps} в ОСА, ВСА, ПА (соответственно $r = 0,45$, $p < 0,001$; $r = 0,47$, $p < 0,001$ и $r = 0,38$, $p < 0,01$). Таким образом, увеличение ИММЛЖ и ОТС, а также уменьшение показателя Е/А сопряжено с ухудшением притока крови к голове по магистральным артериям.

В 1-й группе завершили наблюдение 61 больной АГ. По данным УЗДГ-обследования у 2 (2,9%) пациентов в начале исследования были выявлены стенотические изменения ПА. Наиболее выраженные атеросклеротические изменения магистральных сосудов головы наблюдались при исследовании ВСА у 4 (5,9%) пациентов. Неврологические жалобы (в виде головной боли, ощущения тяжести в голове, повышенной утомляемости, эмоциональной лабильности) в начале исследования наблюдались у 15 (22%), к концу 6-го месяца терапии – у 6 (9%). Гипотензивный эффект применяемой терапии развивался постепенно, в течение 4–6 нед и, достигнув целевых значений АД, сохранялся до конца лечения у 94,4% больных АГ. К 12-й неделе терапии офисные значения САД и ДАД достоверно уменьшились – соответственно на 10,7 и 13,9%, через 6 мес терапии – на 13,2 и 18,4%. Выявлено достоверное снижение ОПСС с исходного $2514,2 \pm 35,3$ до $2244,8 \pm 22,3$ дин/с/см⁵ через 12 нед (на 10,7%; $p < 0,05$) и до $2059,4 \pm 31,5$ дин/с/см⁵ через 6 мес (на 18,1%; $p < 0,01$). ИММЛЖ снизился с $142,7 \pm 10,3$ до $136,1 \pm 8,8$ г/м² (на 4,7%) через 12 нед ($p = 0,34$) и до $128,3 \pm 9,2$ г/м² (на 10,8%) – через 6 мес терапии ($p < 0,05$).

Через 12 нед применения комбинированной терапии отмечалась тенденция к улучшению скоростных показателей церебральной гемодинамики и снижению сосудистого сопротивления во всех исследуемых экстракраниальных сосудах с достоверным повышением пульсационного индекса в ОСА и ВСА (что свидетельствует об улучшении упругоэластических свойств артерий); 6-месячная терапия способствовала дальнейшему улучшению церебрального кровотока: показатель V_{ps} , отражающий органические изменения в церебральных сосудах и являющийся наиболее чувствительным и информативным, не достиг достоверности в ОСА и повысился на 4,8% ($p = 0,15$); в ВСА и ПА он достоверно повысился по сравнению с исходным на 6,8 и 6,42%. Отмечалось значимое увеличение конечной диастолической скорости в ОСА, ВСА и ПА (соответственно на 6,3; 11,3 и 8,1%), что связано с улучшением кровотока, так как данный показатель находится в обратной пропорциональной зависимости от индекса циркуляторного сопротивления. По сравнению с исходными данными, выявлено достоверное снижение RI в ОСА, ВСА и ПА – соответственно на 7,9; 9,5 и 8,2%. Отмечалось значимое увеличение T_{AMX} в ОСА, ВСА и ПА, более выраженное для ВСА (соответственно на 7,3; 7,8 и 6,45%; табл. 1).

Во 2-й группе АГ исследование завершили 57 человек. В начале исследования у 3 (4,7%) пациентов были выявлены

стенотические изменения ПА, у 6 (9,5%) – атеросклеротические изменения магистральных сосудов. У 21 (33,3%) пациента с АГ в этот период отмечались неврологические жалобы на головную боль, ощущение тяжести в голове, повышенную утомляемость, к концу 6-го месяца терапии они сохранились у 7 (12,2%).

Целевого уровня АД достигли 94,7% больных АГ. К 12-й неделе терапии офисные значения САД и ДАД достоверно уменьшились соответственно на 13,2 и 14,0%, через 6 мес терапии – на 16,3 и 17,1%. Выявлено достоверное снижение ОПСС с исходного $2902,3 \pm 34,5$ до $2605,4 \pm 23,8$ дин/с/см⁻⁵ (на 10,2%) через 12 нед ($p < 0,01$) и до $2341,6 \pm 20,7$ дин/с/см⁻⁵ (на 19,3%) – через 6 мес терапии ($p < 0,01$). ИММЛЖ понизился с исходного $154,4 \pm 10,4$ до $144,8 \pm 8,6$ г/м² (на 6,6%) через 12 нед ($p = 0,23$) и до $138,8 \pm 7,6$ (на 11,6%) – через 6 мес терапии ($p < 0,05$).

Через 12 нед терапии наметилась тенденция к снижению циркуляторного индекса сопротивления во всех исследуемых сосудах: в ОСА – на 6,6% ($p = 0,34$), в ВСА – на 8,0% ($p = 0,14$), в ПА – на 6,8% ($p = 0,29$). Значимые изменения скоростных характеристик кровотока были зарегистрированы только в ВСА: отмечалось повышение на 5,4% показателя V_{ps} (с $41,69 \pm 1,15$ до $44,08 \pm 1,11$ см/с), на 11,6% – V_{ed} (с $10,22 \pm 1,03$ до $11,56 \pm 0,29$ см/с) и на 5,6% – T_{AMX} (с $18,46 \pm 1,08$ до $19,56 \pm 0,09$ см/с; $p < 0,05$). В ОСА и ПА также отмечалась тенденция к повышению скоростных показателей церебрального кровотока. На фоне 6-месячной терапии отмечалось значительное улучшение церебрального кровотока, о чем свидетельствует положительная динамика в виде достоверного снижения в ОСА, ВСА и ПА показателя RI (соответственно на 7,9; 11,9 и 8,2%), увеличения V_{ps} в ОСА, ВСА и ПА (на 6,1; 9,3 и 7,6%) и увеличения V_{ed} в ВСА (на 14,77%). Таким образом, более выраженная положительная

динамика в улучшении показателей мозгового кровотока отмечалась в ВСА (табл. 2).

Таблица 1

Динамика показателей церебрального кровотока у больных АГ, работающих в дневную смену (1-я группа) на фоне терапии амлодипином с рамиприлом (M±m)

Показатель	Исходно (n=67)	Через 12 нед (n=65)	Через 6 мес (n=61)	Δ%	
				через 12 нед	через 6 мес
V_{ps} ОСА, см/с	63,30±1,37	64,39±1,21	66,48±1,03	+1,7	+4,8
V_{ps} ВСА, см/с	43,75±1,25	45,89±1,29	46,93±1,14*	+4,7	+6,9
V_{ps} ПА, см/с	39,25±1,26	40,87±1,22	41,94±1,15*	+4,0	+6,4
V_{ed} ОСА, см/с	15,16±1,03	15,65±0,09	16,18±1,05*	+3,1	+6,3
V_{ed} ВСА, см/с	11,54±1,09	12,78±1,02	13,01±1,10*	+9,7	+11,3
V_{ed} ПА, см/с	14,01±1,17	14,87±0,09	15,25±0,07*	+5,8	+8,1
RI ОСА	1,51±0,05	1,61±0,04*	1,71±0,03**	+6,2	+11,7
RI ВСА	1,53±0,06	1,62±0,04*	1,72±0,05**	+5,6	+11,1
RI ПА	1,44±0,05	1,51±0,06	1,67±0,05**	+4,7	+13,8
RI ОСА	0,76±0,04	0,72±0,05	0,70±0,03*	-5,3	-7,9
RI ВСА	0,74±0,03	0,70±0,04	0,67±0,03*	-5,4	-9,5
RI ПА	0,73±0,03	0,69±0,03	0,67±0,02*	-5,548	-8,2
T_{AMX} ОСА, см/с	26,22±1,18	27,78±1,01	28,29±1,02*	+5,6	+7,3
T_{AMX} ВСА, см/с	19,66±1,12	20,65±1,13	21,15±1,01*	+4,8	+7,8
T_{AMX} ПА, см/с	19,01±0,09	19,95±0,09	20,32±1,03*	+4,7	+6,5

Примечание. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ – различия между показателями исходно и зарегистрированными через 12 нед и 6 мес терапии достоверны; Δ% – изменение показателя (%) относительно исходного значения (здесь и в последующих таблицах).

Таблица 2

Динамика показателей церебральной гемодинамики у больных АГ, работающих в ночную смену (2-я группа), на фоне терапии амлодипином с рамиприлом (M±m)

Показатель	Исходно (n=63)	Через 12 нед (n=60)	Через 6 мес (n=57)	Δ%	
				через 12 нед	через 6 мес
V_{ps} ОСА, см/с	58,49±1,22	60,95±1,09	62,26±0,68*	+3,4	+6,1
V_{ps} ВСА, см/с	41,69±1,15	44,08±1,11*	46,98±0,49**	+5,3	+9,3
V_{ps} ПА, см/с	37,94±1,24	40,94±1,09	41,07±0,67*	+5,1	+7,6
V_{ed} ОСА, см/с	17,11±1,09	18,19±1,07	18,93±0,69	+6,4	+9,6
V_{ed} ВСА, см/с	10,22±1,03	11,56±0,29*	12,99±0,38*	+11,6	+14,8
V_{ed} ПА, см/с	12,15±1,04	13,28±0,68	13,50±0,77	+7,8	+10,0
RI ОСА	1,48±0,04	1,56±0,07	1,62±0,06*	+5,1	+8,6
RI ВСА	1,44±0,06	1,53±0,06*	1,63±0,05*	+5,9	+11,7
RI ПА	1,39±0,04	1,47±0,09	1,52±0,03*	+5,5	+9,8
RI ОСА	0,76±0,040	0,71±0,06	0,69±0,03*	-6,6	-7,9
RI ВСА	0,75±0,05	0,71±0,05	0,67±0,04*	-8,0	-11,9
RI ПА	0,73±0,04	0,68±0,07	0,67±0,03*	-6,9	-8,2
T_{AMX} ОСА, см/с	27,67±1,14	29,18±0,08	29,82±1,21	+4,8	+7,2
T_{AMX} ВСА, см/с	18,46±1,08	19,56±0,09*	20,13±0,68*	+5,6	+7,8
T_{AMX} ПА, см/с	16,55±1,03	17,45±0,68	17,93±0,77	+5,2	+7,7

УЗИ сонных артерий с измерением ТИМ и оценкой наличия бляшек позволяет прогнозировать как МИ, так и инфаркт миокарда, независимо от традиционных сердечно-сосудистых факторов риска [15]. Нами исходно у больных АГ отмечалось умеренное увеличение ТИМ, более выраженное в группе работающих в ночную смену (см. рисунок). Значимое снижение ТИМ выявлено в обеих группах наблюдения к 6-му месяцу терапии амлодипином с рамиприлом: в 1-й группе – на 10,3%, во 2-й – на 10,0% (табл. 3).

Нарушения стенки магистральных сосудов головы при АГ включают развитие дисфункции эндотелия, увеличение ТИМ прежде всего сонных артерий и, как следствие, прогрессирование атеросклероза и формирование атеротромбоза. ТИМ $OSA > 0,9$ мм считается консервативным показателем существующих аномалий. Увеличение ТИМ служит одним из проявлений поражения артерий как органа-мишени при АГ, при этом повышается риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Атеросклеротическая бляшка является сильным независимым предиктором сердечно-сосудистых событий [15]. Чем больше толщина сосудистой стенки, тем выше вероятность развития МИ. В связи с этим одной из задач современной терапии АГ является уменьшение ТИМ. В проведенном исследовании выявлено положительное влияние комбинированной АГТ амлодипином с рамиприлом на снижение увеличенной ТИМ.

Адекватный контроль АД важен для предупреждения как первичных, так и повторных нарушений мозгового кровообращения. Ремоделирование сердечно-сосудистой системы является с одной стороны, осложнением АГ, а с другой – важным механизмом, ответственным за изменение

сосудистого резерва и ауторегуляции церебрального кровотока, развитие атеросклероза.

Известно несколько основных механизмов влияния АГ на риск возникновения цереброваскулярной патологии: формирование гипертонической микроангиопатии, дестабилизация атеросклеротических бляшек, истончение сосудистой стенки (формирование аневризм), усугубление атеротромботического поражения артерий крупного калибра. При АГ отмечается уменьшение просвета сосудов вследствие утолщения их стенок с последующей облитерацией части артериол и разрушением сети сосудов микроциркуляции, что приводит к локальной гипоксии и ишемии мозга. АГ изменяет способность эндотелиальных клеток высвобождать вазоактивные факторы и повышает сократительный тонус системных и церебральных артерий. К первичным деструктивным изменениям в церебральных сосудах при АГ относят плазматическое пропитывание сосудистой стенки. Результатом массивных плазморрагий, приводящих к набуханию стенки с резким сужением или облитерацией просвета сосуда, становится гипертонический стеноз. В бассейне стенозированного или облитерированного сосуда резко снижается кровоток, что приводит к развитию очаговой ишемии мозга и формированию малых глубинных (лакунарных) инфарктов или зон неполного некроза ткани мозга.

Ауторегуляция мозгового кровообращения определяется как способность поддерживать адекватный уровень мозгового кровообращения путем развития вазодилатации и вазоконстрикции. Вазопротективные эффекты ИАПФ, сопровождающиеся положительной динамикой реактивности как периферических, так и церебральных артерий, создают предпосылку для сохранения кровотока в белом веществе головного мозга, которое наиболее подвержено редификации сосудистой сети. ИАПФ позитивно влияют на состояние артериальной стенки у больных АГ [16]. Рамиприл в большей степени обладает этими свойствами, так как доказан прямой антисклеротический эффект при его применении.

Способность АГП усиливать вазодилатирующие свойства сосудов связывают с их влиянием на функцию эндотелия, который является источником мощных сосудорасширяющих веществ (NO, простациклина). ИАПФ способны стимулировать синтез NO и простациклина эндотелием. Это действие опосредовано брадикинином. Повышение уровня брадикинина в крови и тканях и опосредованное им образование эндотелиальных релаксирующих факторов является универсальным свойством ИАПФ.

АК благотворно влияют на агрегацию тромбоцитов и возможность замедлять темп развития атеросклероза [17, 18]. Именно этим эффектом объясняется снижение частоты МИ у больных АГ на фоне лечения АК. Механизмы антиатеросклеротического эффекта при применении АК заключаются в замедлении пролиферации гладкомышечных клеток путем подавления высвобождения соответствующего фактора роста, ингибировании гиперплазии интимы сосудов, уменьшении адгезии моноцитов и захвата макрофагами эфиров холестерина, ингибировании экспрессии гена ГМГ-КоА-редуктазы, благоприятном влиянии на холестериновый обмен, стабилизации

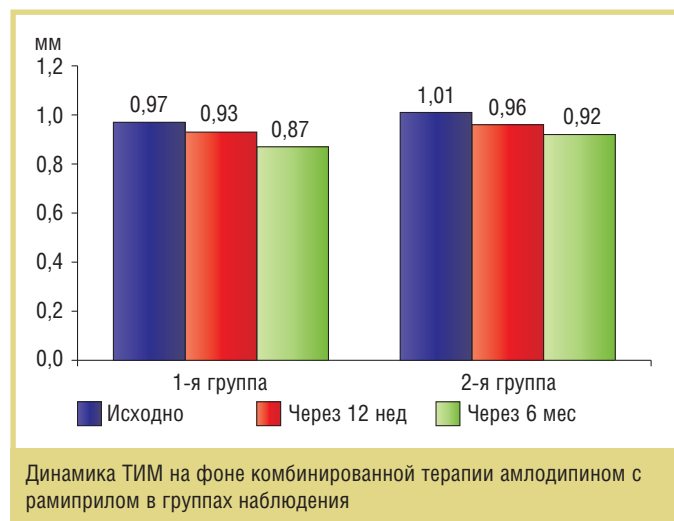


Таблица 3

Изменение ТИМ на фоне терапии амлодипином с рамиприлом (M±m)					
Показатель	Исходно (n=67)	Через 12 нед (n=65)	Через 6 мес (n=61)	Δ%	
				через 12 нед	через 6 мес
<i>1-я группа</i>					
ТИМ, мм	0,97±0,03	0,93±0,02	0,87±0,04*	-4,1	-10,3
<i>2-я группа</i>					
ТИМ, мм	1,01±0,02	0,96±0,03	0,92±0,03*	-4,9	-10,0

плазматической мембраны (что препятствует проникновению свободного холестерина в стенку сосуда) и антиоксидантного действия АК [18].

В проведенном нами исследовании у больных АГ исходно (до начала АГТ) отмечались закономерные нарушения кровоснабжения головного мозга, что проявилось выраженным нарушением реактивности церебральных сосудов и снижением линейной скорости церебрального кровотока. Это, очевидно, обусловлено нарушениями в системе ауторегуляции, которые усугубляются с увеличением тяжести течения и длительности АГ. Отмечаются ухудшение доставки крови к головному мозгу в каротидной системе и появление начальных признаков атеросклероза сонных артерий. При длительном течении АГ даже незначительные колебания АД могут приводить к срыву ауторегуляторных механизмов. Снижение мозгового кровотока может спровоцировать различные нарушения мозгового кровообращения. Поэтому следует отдавать предпочтение препаратам, снижающим АД, но не нарушающим мозговой кровоток.

Установлено, что комбинированная АГТ амлодипином и рамиприлом (Хартилом) со старта оказывает положительное влияние на мозговой кровоток: увеличивает исходно умеренно пониженную (по сравнению с возрастными физиологическими показателями) систолическую скорость кровотока, пульсационный индекс, что свидетельствует об улучшении упругоэластических свойств артерий и снижает индекс сопротивления церебральных сосудов. Улучшение фоновых показателей УЗДГ может быть связано с уменьшением в ходе терапии АД, а также ИММЛЖ и регионального сопротивления.

Литература

1. Erbel R., Lehmann N., Möhlenkamp S. et al. Subclinical coronary atherosclerosis predicts cardiovascular risk in different stages of hypertension: result of the Heinz Nixdorf Recall Study // *Hypertension*. – 2012; 59 (1): 44–53.
2. Redon J., Olsen M., Cooper R. et al. Stroke mortality trends from 1990 to 2006 in 39 countries from Europe and Central Asia: implications for control of high blood pressure // *Eur. Heart J.* – 2011; 32: 1424–31.
3. Rothwell P., Howard S., Dolan E. et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension // *Lancet*. – 2010; 375: 895–905.
4. Сорокин Е.В., Карпов Ю.А. Комбинированная антигипертензивная терапия – ключ к повышению эффективности сердечно-сосудистой профилактики // *Рус. мед. журн.* – 2012; 25: 91–100.
5. Breekveldt-Postma N., Penning-van Beest F., Siiskonen S. et al. Effect of persistent use of antihypertensives on blood pressure goal attainment // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2008; 24: 1025–31.
6. Kettani F., Dragomir A., Cote R. et al. Impact of a better adherence to antihypertensive agents on cerebrovascular disease for primary prevention // *Stroke*. – 2009; 40: 213–20.
7. Шальнова С.А., Кукушкин С., Маношкина Е. и др. Артериальная гипертензия и приверженность к терапии // *Врач*. – 2009; 12: 39–42.

8. Jamerson K., Weber M., Bakris G. et al. on behalf of the ACCOMPLISH investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients // *N. Engl. J. Med.* – 2008; 359: 2417–28.

9. Dahlöf B., Sever P., Poulter N. et al. 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 randomised controlled trial // *Lancet*. – 2005; 366: 895–906.

10. Bertrand M., Ferrari R., Remme W. et al. On behalf of the EUROPA Investigators. Synergistic effect of perindopril and calcium channel blockers in revention of cardiac events and death in coronary artery disease patients: analysis from the EUROPA study // *Am. Heart J.* – 2010; 159: 795–802.

11. Law M., Morris J., Wald N. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies // *BMJ*. – 2009; 338: b1665.

12. Подзолков В.И., Тарзиманова А.И. Новая фиксированная комбинация рамиприла и амлодипина в лечении артериальной гипертензии // *Российский фармакологический журнал*. – 2015; 11 (3): 327–32.

13. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Ратова Л.Г. В фокусе внимания – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента: рамиприл при артериальной гипертензии // *Системные гипертензии*. – 2011; 3: 5–10.

14. Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского общества гипертензии (European Society of Hypertension, ESH) и Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC). Рекомендации по лечению артериальной гипертензии // *Российский кардиологический журнал*. – 2014; 1 (105): 7–94.

15. Nambi V., Chambless L., Folsom A. et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010; 55: 1600–7.

16. Mallareddy M., Parikh C., Peixoto A. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on arterial stiffness in hypertension: systematic review and meta-analysis // *J. Clin. Hypertens (Greenwich)*. – 2006; 8 (6): 398–403.

17. Zanchetti A., Bond M., Hennig M. et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial // *Circulation*. – 2002; 106: 2422–7.

18. Кукес В.Г., Остроумова О.Д., Стародубцев А.К. Антагонисты кальция: современные аспекты применения в кардиологии // *Consilium Medicum*. – 2006; 8 (11): 113–7.

COMBINED THERAPY FOR HYPERTENSION AND CEREBRAL BLOOD FLOW INDICATORS

*I. Zapesochnaya*¹, Candidate of Medical Sciences; Professor *A. Avtandilov*², MD;

*A. Timofeeva*², Candidate of Medical Sciences; *M. Chubarov*², MD

¹Nizhnevartovsk Town Polyclinic

²Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

The impact of 6-month combined antihypertensive therapy with a calcium antagonist and an angiotensin-converting enzyme inhibitor (amlodipine with ramipril) on cerebral blood flow indicators in hypertensive patients working in the Far North has been evaluated.

Key words: hypertension, amlodipine, combined antihypertensive therapy, Far North, ramipril, intima-media thickness, cerebral blood flow.