

DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-9-568-574

Факторы, определяющие выбор терапии у пациентов с артериальной гипертензией и нарушениями углеводного обмена на примере коренного населения Горной Шории

Т.А. Мулерова, М.Ю. Огарков

ФГБНУ «НИИ КПССЗ», Кемерово, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить антигипертензивную эффективность двух комбинаций препаратов (блокатор РААС с антагонистом кальция и блокатор РААС с диуретиком) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и нарушениями углеводного обмена на примере малочисленной популяции шорцев.

Материал и методы: в исследование сплошным методом включены коренные жители Горной Шории — 901 человек в возрасте 18 лет и старше. У 40,7% лиц установлен диагноз АГ в соответствии с рекомендациями ВНОК/РМОАГ (2010). В проспективное наблюдение включено 320 пациентов с АГ, ранее не получавших антигипертензивную терапию. Методом простых конвертов респонденты были рандомизированы на 2 группы. Пациентам 1-й группы (n=160) была назначена стартовая терапия комбинацией блокатора РААС с антагонистом кальция, пациентам 2-й группы (n=160) — комбинацией блокатора РААС с тиазидоподобным диуретиком. В каждой группе выделены 2 подгруппы больных: 1-я — это пациенты исключительно с АГ, 2-я — пациенты с АГ и различными нарушениями углеводного обмена (гликемия натощак, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет). За целевое принимали артериальное давление менее 140/90 мм рт. ст.

Результаты исследования: эффективность лечения АГ в коренной малочисленной популяции шорцев определялась выбором группы лекарственного средства и сопутствующими факторами риска. Комбинация препаратов — блокатор РААС и антагонист кальция — оказалась одинаково результативной как у лиц только с АГ, так и у респондентов с АГ в сочетании с нарушениями углеводного обмена: соответственно в 56,4% и 43,9% случаев (p=0,121). Однако при назначении блокатора РААС с диуретиком целевого уровня артериального давления чаще достигали пациенты 1-й группы, чем 2-й группы: 59,2% против 38,7% (p=0,012). Кроме того, у шорцев с АГ и нарушениями углеводного обмена в сочетании с ожирением (особенно абдоминальным) более эффективной оказалась комбинация блокатора РААС и АК, чем блокатора РААС и диуретика: 59,3% против 44,0% (p=0,037). Аналогичные результаты получены и в группе респондентов с такими органными поражениями, как гипертрофия миокарда левого желудочка и увеличение толщины комплекса интима-медиа.

Заключение: чувствительность пациентов с АГ к разным группам антигипертензивных препаратов и их эффективное лечение определяются влиянием множества общепризнанных обстоятельств, однако необходимо учитывать и этнический фактор.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эффективность лечения, комбинации антигипертензивных препаратов, артериальная гипертензия, нарушения углеводного обмена, этнос.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Мулерова Т.А., Огарков М.Ю. Факторы, определяющие выбор терапии у пациентов с артериальной гипертензией и нарушениями углеводного обмена на примере коренного населения Горной Шории. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021;5(9):568–574. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-9-568-574.

Factors determining drug choice in patients with hypertension and carbohydrate metabolism disorders considering ethnicity

T.A. Mulerova, M.Yu. Ogarkov

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to evaluate the antihypertensive efficacy of two drug combinations, RAAS inhibitor plus calcium antagonist or RAAS inhibitor plus a diuretic, in hypertension and carbohydrate metabolism disorders using a small population of the Shoria people as an example.

Patients and Methods: this study included 901 indigenous inhabitants of the Mountain Shoria over 18 years. 40.7% were diagnosed with hypertension according to the Guidelines of the Russian Scientific Society of Cardiologists/Russian Medical Society on Hypertension (2010). The prospective study enrolled 320 treatment-naive patients with hypertension. Participants were randomized into two groups using envelopes. Group 1 patients (n=160) received RAAS inhibitor plus calcium antagonist. Group 2 patients (n=160) received RAAS inhibitor plus thiazide-like diuretic. Each group was divided into two subgroups, i.e., patients with isolated hypertension or patients with hypertension and carbohydrate metabolism disorders (impaired fasting glycemia, impaired glucose tolerance, diabetes). Blood pressure (BP) <140/90 mm Hg was considered the target level.

Results: drug class choice and accompanying risk factors determined the efficacy of hypertension in the indigenous population of the Mountain Shoria. Both combinations (RAAS inhibitor plus calcium antagonist or RAAS inhibitor plus diuretic) were equally effective in patients with isolated hypertension or hypertension and carbohydrate metabolism disorders (56.4% and 43.9%, respectively, p=0.121). However, when

prescribing RAAS inhibitor plus a diuretic, group 1 patients achieved the target BP more often than group 2 patients (59.2% vs. 38.7%, $p=0.012$). Moreover, in the Shoria inhabitants with hypertension, carbohydrate metabolism disorders, and obesity (particularly abdominal obesity), RAAS inhibitor plus calcium antagonist were more effective than RAAS inhibitor plus diuretic (59.3% vs. 44.0%, $p=0.037$). Similar findings were reported in participants with other disorders, e.g., left ventricular hypertrophy and increased intima-media thickness.

Conclusions: the sensitivity of patients with hypertension to various classes of antihypertensives and its effective treatment is determined by numerous recognized factors. However, ethnicity is also to be considered.

Conclusions: the sensitivity of patients with hypertension to various classes of antihypertensives and its effective treatment is determined by numerous recognized factors. However, ethnicity is also to be considered.

KEYWORDS: treatment efficacy, antihypertensive combination, hypertension, carbohydrate metabolism disorders, ethnicity.

FOR CITATION: Mulerova T.A., Ogarkov M.Yu. Factors determining drug choice in patients with hypertension and carbohydrate metabolism disorders considering ethnicity. *Russian Medical Inquiry*. 2021;5(9):568–574 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-9-568-574.

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ), составляющая фундаментальную основу сердечно-сосудистого континуума, запускает целый ряд причинно-следственных взаимосвязей, приводя к развитию тяжелых осложнений. Многочисленные эпидемиологические и клинические исследования демонстрируют высокий риск появления сердечно-сосудистых заболеваний при повышенном артериальном давлении (АД). АГ является причиной 75% всех инсультов и 50% всех случаев ишемической болезни сердца, обуславливает 64 млн случаев инвалидности ежегодно, становится причиной 7 млн фатальных последствий [1].

На сегодняшний день особую значимость приобретает сочетание АГ и сахарного диабета (СД), так как оба заболевания существенно увеличивают риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Еще Фремингемское исследование продемонстрировало среди пациентов с СД распространенность АГ в 1,5 раза выше, чем среди лиц без СД [2]. У лиц, страдающих СД, повышенный уровень АД выявляется в 50–85% случаев [3]. Среди пациентов с нарушениями углеводного обмена (УО) частота АГ превышает общепопуляционную, составляя 10–30% у респондентов с СД 1 типа, 60–80% — у лиц с СД 2 типа, 20–40% — у больных с нарушением толерантности к глюкозе [4]. Взаимноеотягчающее влияние АГ и СД увеличивает риск развития цереброваскулярных осложнений в 6–7 раз, инфаркта миокарда — в 5–6 раз [3]. В то же время крупное эпидемиологическое исследование ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities) [5] с включением 12 550 респондентов в возрасте от 45 до 64 лет доказало увеличение в 2,4 раза в течение 6 лет наблюдения новых случаев СД 2 типа у лиц с АГ в сравнении с нормотензивными обследованными.

Общность АГ с различными нарушениями УО определяется едиными патогенетическими звеньями, в частности инсулинорезистентностью и гиперсимпатикотонией. Инсулин способствует активации симпатической нервной системы, увеличению реабсорбции натрия и жидкости в почечных канальцах, что способствует накоплению ионов натрия и кальция внутри клетки. Кроме этого, инсулин активизирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, тем самым провоцируя увеличение жесткости и ригидности сосудистой стенки, что приводит к развитию АГ. Взаимосвязь гиперинсулинемии и АГ настолько прочна, что при высокой концентрации инсулина плазмы у больного можно прогнозировать развитие в скором времени АГ [2–4].

Пациентам с АГ и СД 2 типа антигипертензивное лечение следует начинать с комбинации блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с антагонистом кальция (АК) или тиазидным/тиазидоподобным диуретиком в связи с наилучшим влиянием этих препаратов

на частоту достижения целевого АД и снижением сердечно-сосудистого риска [6]. Какая комбинация лекарственных средств считается наиболее рациональной? На этот вопрос однозначного ответа нет, как не бывает двух одинаковых пациентов с едиными симптомами заболевания и факторами риска. Проведенные метаанализы доказали отсутствие приоритета одних групп гипотензивных препаратов над другими [7]. В то же время при назначении антигипертензивной терапии акцент делается на персонализированный подбор лекарств для конкретного пациента. Фармакоэпидемиологические работы позволили выявить половые различия в эффективности антигипертензивных средств. Наряду с показателями, которые характерны для всех больных, страдающих АГ (пол, возраст, семейный анамнез), в клинических исследованиях анализируются демографические параметры, специфичные для определенных стран, для конкретного этноса. В последние годы растет интерес к особенностям ответа на применение тех или иных лекарственных средств у лиц разных национальностей [8, 9]. В связи с этим представляется актуальным изучение действия разных комбинаций антигипертензивных препаратов на представителей коренной малочисленной популяции, проживающей обособленно на юге Кемеровской области, имеющей свои традиции, этнические и генетические особенности [10, 11].

Цель исследования: изучить антигипертензивную эффективность двух комбинаций препаратов (блокатор РААС с АК и блокатор РААС с диуретиком) у пациентов с АГ и нарушениями УО на примере малочисленной популяции шорцев.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование, одобренное локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИ КПССЗ, г. Кемерово (протокол № 10 от 10.06.2015), проведено в период 2013–2019 гг. на базе фельдшерско-акушерских пунктов поселков Ортон, Усть-Кабырза и Шерегеш Кемеровской области. В указанных поселках компактно проживает популяция коренного малочисленного населения шорцев, относящихся к центральноазиатскому и переходному южносибирскому типу монголоидной расы. В исследование сплошным методом включены коренные жители — 901 человек в возрасте 18 лет и старше. Всем участникам предлагалось дать письменное согласие на участие в исследовании. Местная администрация обеспечивала организованную явку населения.

На первом этапе проведено клиническое обследование респондентов, включающее сбор жалоб и анамнеза, оценку объективного статуса, антропометрию (рост, вес,

окружность талии), лабораторные (определение липидных показателей, уровней глюкозы и креатинина крови) и инструментальные (электрокардиография, эхокардиография и дуплексное сканирование сонных артерий) исследования. У 40,7% включенных в исследование лиц установлен диагноз АГ. Данный диагноз выставлялся в соответствии с рекомендациями ВНОК/РМОАГ (2010) [12]. Систолическое АД (САД) оценивалось как повышенное при уровне 140 мм рт. ст. и выше, диастолическое АД (ДАД) — при уровне 90 мм рт. ст. и выше. Все респонденты независимо от уровня АД, принимающие антигипертензивные препараты, относились к категории больных АГ. Данные антропометрии, лабораторные и инструментальные показатели оценивали согласно рекомендациям Европейского общества по гипертонии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) (2013) [13].

В проспективное наблюдение включено 320 пациентов с АГ, ранее не получавших антигипертензивную терапию. Повторный скрининг среди больных с повышенным АД проводился через год с момента включения их в исследование. Методом простых конвертов респонденты были рандомизированы на 2 группы. Пациентам 1-й группы (n=160) была назначена стартовая терапия комбинацией блокатора РААС с АК. Пациентам 2-й группы (n=160) — комбинацией блокатора РААС с тиазидоподобным диуретиком. Из блокаторов РААС назначали либо эналаприл в дозе 20 мг/сут, либо лозартан в дозе 50 мг/сут, из АК — амлодипин 10 мг/сут, из диуретиков — индапамид-ретард 1,5 мг/сут. В каждой группе выделены 2 подгруппы больных: первая — это пациенты исключительно с АГ, вторая — пациенты с АГ и различными нарушениями УО (гликемия натощак, нарушение толерантности к глюкозе, СД). Клиническая характеристика включенных в исследование респондентов представлена в таблице 1. За целевое принимали АД менее 140/90 мм рт. ст.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Statistica 10.0. С помощью тестов Шапиро — Уилка и Колмогорова — Смирнова проверялось соответствие нормальному закону распределения. Рассчитывали удельный вес (процент) вариантов, определяли среднее арифметическое значение (M) и среднее квадратичное (стандартное) отклонение (SD). Для сравнения результатов в зависимости от характера распределения использовались параметрические (критерий Стьюдента) или непараметрические (критерий Манна — Уитни) методы. Критерий χ^2 применяли для сравнения частот определенных признаков. Показатели считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Использование комбинации блокатора РААС с АК в когорте шорцев вызвало статистически значимое снижение АД как у лиц только с АГ, так и у респондентов с АГ в сочетании с нарушениями УО (табл. 2). В обеих группах динамика САД и ДАД не различалась и составила $12,6 \pm 24,0$ мм рт. ст. против $11,6 \pm 19,3$ мм рт. ст. ($p=0,788$) и $7,1 \pm 15,6$ мм рт. ст. против $6,3 \pm 11,6$ мм рт. ст. ($p=0,753$) соответственно. Однако среди принимавших в качестве антигипертензивной терапии комбинацию блокатора РААС с диуретиком достоверное снижение АД наблюдалось только у лиц с АГ в отличие от больных АГ и с различными изменениями УО. Динамика АД оказалась выше у первых: САД —

$12,3 \pm 19,5$ мм рт. ст. против $2,4 \pm 22,1$ мм рт. ст. ($p=0,020$), ДАД — $8,1 \pm 13,9$ мм рт. ст. против $2,7 \pm 12,9$ мм рт. ст. ($p=0,010$). Кроме того, при использовании в качестве антигипертензивных препаратов блокатора РААС и АК целевого уровня АД также достигали лица с АГ в 56,4% случаев, пациенты с АГ и нарушениями УО — в 43,9% случаев ($p=0,121$), в то время как при приеме блокатора РААС с диуретиком целевого уровня АД чаще достигали респонденты 1-й группы (59,2%), чем 2-й (38,7%, $p=0,012$).

У больных АГ с различными изменениями УО, имевших дополнительно такие факторы риска, как ожирение, включая абдоминальный тип и дислипидемию, применение комбинации блокатора РААС и АК в сравнении с терапией блокатором РААС и диуретиком оказалось более эффективным. Так, динамика снижения средних значений САД и ДАД у данной категории пациентов была наиболее существенной при использовании первой схемы лечения (табл. 3). Следует отметить, что у шорцев с АГ и нарушениями УО в сочетании с ожирением (в том числе абдоминальным) назначение комбинации блокатора РААС с АК обеспечивало достижение целевого уровня АД чаще, чем при использовании другого типа терапии: 59,3% против 44,0% ($p=0,037$).

Комбинация блокатора РААС с АК при наличии у больных АГ таких органических поражений, как гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) и увеличение толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ), приводила к статистически значимому снижению АД у респондентов обеих групп. При этом использование в лечении блокатора РААС в сочетании с диуретиком позволяло достигать положительного результата только у пациентов с АГ, тогда как у лиц с АГ и нарушениями УО достоверного снижения САД и ДАД не получено. Статистический анализ показал более высокую динамику АД в группе респондентов с АГ и изменениями УО, имеющими дополнительно либо ГЛЖ, либо увеличенную ТКИМ на фоне приема блокатора РААС и АК, нежели в группе принимавших блокатор РААС и диуретик. При наличии ГЛЖ динамика САД составила $12,6 \pm 21,3$ мм рт. ст. против $-0,3 \pm 17,3$ мм рт. ст. ($p=0,013$), динамика ДАД — $5,2 \pm 12,7$ мм рт. ст. против $-2,1 \pm 13,4$ мм рт. ст. ($p=0,042$), при наличии увеличенной ТКИМ соответственно: $9,8 \pm 19,4$ мм рт. ст. против $4,8 \pm 20,8$ мм рт. ст. ($p=0,042$) и $6,9 \pm 12,1$ мм рт. ст. против $1,8 \pm 12,8$ мм рт. ст. ($p=0,039$). В том случае, когда у пациентов с АГ обеих групп была еще и альбуминурия, значимое снижение АД вызывала комбинация блокатора РААС с АК. Лечение упомянутой выше категории больных сочетанием блокатора РААС и диуретика не привело к достоверному снижению САД и ДАД как у лиц с АГ, так и у пациентов с АГ и нарушениями УО.

ОБСУЖДЕНИЕ

Адекватная антигипертензивная терапия, обеспечивающая снижение сердечно-сосудистой смертности и повышение продолжительности жизни населения, является важнейшей задачей современной кардиологии в России. Согласно последним рекомендациям по диагностике и лечению АГ уже на самых ранних этапах терапии необходимо использовать комбинации препаратов, монотерапия в клинической практике весьма ограничена [14]. При этом следует обратить внимание на то, что выбор между монотерапией и комбинированием лекарственных средств определяется уровнем риска развития сердечно-сосудистых осложнений у конкретного больного.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1. Clinical characteristics of patients

Фактор риска Risk factor	Блокатор РААС + АК RAAS inhibitor + CA (n=160)		P	Блокатор РААС + диуретик RAAS inhibitor + diuretic (n=160)		P
	Лица с АГ Hypertension (n=94)	Лица с АГ и нарушениями УО Hypertension and CMD (n=66)		Лица с АГ Hypertension (n=98)	Лица с АГ и нарушениями УО Hypertension and CMD (n=62)	
Возраст, лет, M±SD / Age, years, M±SD	58,6±13,4	59,9±11,0	0,215	59,2±12,2	59,7±12,6	0,799
Пол, муж./жен., % / Gender, M/F, %	69,2/30,8	60,6/39,4	0,263	64,3/35,7	74,2/25,8	0,190
Курение, % / Smoking, %	31,9	27,3	0,528	35,1	22,6	0,095
ИМТ, кг/м ² , M±SD / BMI, kg/m ² , M±SD	27,3±6,0	28,5±7,1	0,243	27,4±6,3	29,6±6,2	0,033
ИМТ ≥30 кг/м ² , % / BMI ≥30 kg/m ² , %	28,7	40,9	0,109	27,6	40,3	0,973
ОТ, см, M±SD / WC, cm, M±SD	89,2±13,8	93,3±14,8	0,076	89,5±14,1	96,8±15,0	0,002
ОТ ≥80 см у жен. и ≥94 см у муж., % WC ≥80 cm in women and ≥94 cm in men, %	40,4	48,5	0,312	36,7	61,3	0,002
САД, мм рт. ст., M±SD / SBP, mm Hg, M±SD	153,9±26,3	156,7±22,5	0,486	150,0±19,3	153,9±14,8	0,115
ДАД, мм рт. ст., M±SD / DBP, mm Hg, M±SD	91,8±14,0	91,0±13,9	0,747	89,8±10,5	91,8±11,8	0,145
ОХС, ммоль/л, M±SD / TC, mmol/l, M±SD	5,72±1,18	5,97±1,31	0,222	5,65±1,14	6,24±1,84	0,019
ОХС >5,0 ммоль/л, % / TC >5.0 mmol/l, %	73,0	79,4	0,370	74,4	77,9	0,623
ХС-ЛНП, ммоль/л, M±SD LDL-cholesterol, mmol/l, M±SD	3,32±0,97	3,54±1,02	0,221	3,34±1,01	3,67±1,29	0,079
ХС-ЛНП >3,0 ммоль/л, % LDL-cholesterol >3.0 mmol/l, %	62,7	62,5	0,985	58,5	69,2	0,212
ХС-ЛВП, ммоль/л, M±SD HDL-cholesterol, mmol/l, M±SD	1,35±0,41	1,18±0,36	0,021	1,44±0,47	1,17±0,45	0,002
ХС-ЛВП <1,2 ммоль/л у жен, <1,0 ммоль/л у муж., % HDL-cholesterol <1.2 mmol/l in women, <1.0 mmol/l in men, %	28,0	44,7	0,059	24,4	51,9	0,001
ТГ, ммоль/л, M±SD / TG, mmol/l, M±SD	1,60±1,19	2,39±1,48	0,0004	1,66±0,85	2,75±2,47	0,0002
ТГ >1,7 ммоль/л, % / TG >1.7 mmol/l, %	27,8	52,4	0,002	43,3	62,7	0,021
ГЛЖ, % / LVH, %	59,6	51,2	0,230	49,0	53,2	0,600
↑ТКИМ, % / ↑IIMT, %	70,3	79,3	0,224	74,4	80,4	0,426
АУ, % / Albuminuria, %	32,9	31,4	0,857	29,8	32,3	0,783

Примечание. РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, АК — антагонисты кальция, АГ — артериальная гипертензия, УО — углеводный обмен, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ОХС — общий холестерин, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ — триглицериды, ГЛЖ — гипертрофия миокарда левого желудочка, ↑ТКИМ — увеличение толщины комплекса интима-медиа, АУ — альбуминурия.

Note. RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system; CA, calcium antagonist; CMD, carbohydrate metabolism disorders; BMI, body mass index; WC, waist circumference; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; TC, total cholesterol; LDL-cholesterol; HDL-cholesterol; high-density lipoprotein cholesterol; TG, triglycerides; LVH, left ventricular hypertrophy; IIMT, increased intima-media thickness.

Наличие СД 2 типа у пациента с повышенным уровнем АД позволяет отнести его к категории высокого или очень высокого сердечно-сосудистого риска и диктует назначение комбинации препаратов уже на первом шаге антигипертензивной терапии: блокатор РААС и АК или блокатор РААС и диуретик. Крупные многоцентровые клинические исследования демонстрируют высокую эффективность в лечении АГ как АК, так и диуретиков. Однако такие работы, как ALLHAT, INSIGHT, VALUE, ASCOT, закрепили за АК лидирующую позицию в терапии повышенного АД [15]. И действительно, в клинической практике данная группа препаратов относится к числу наиболее часто применяемых, так как наряду с антигипертензивным свойством АК обладают вазопротективным и антиатеросклеротическим действием [2].

В настоящем исследовании на примере популяции малочисленного коренного населения Горной Шории была доказана высокая антигипертензивная эффективность обеих комбинаций препаратов. Однако в терапии больных АГ с нарушениями УО преимущество продемонстрировали блокаторы РААС в сочетании с АК. У данной категории респондентов использование упомянутых лекарственных средств обеспечило большую эффективность в достижении целевого уровня АД по сравнению с другим типом лечения АГ. В исследовании RAMONA [16, 17] (6423 участника) доказан лучший гипотензивный эффект комбинации блокатора РААС и АК именно в группе пациентов с АГ и СД по сравнению с общей выборкой. Также отмечено снижение метаболических

Таблица 2. Динамика значений САД и ДАД (в мм рт. ст.) у пациентов, принадлежащих к различным клиническим группам, на фоне лечения комбинациями антигипертензивных препаратов**Table 2.** Changes in SBP and DBP (mm Hg) in patients of different clinical groups after treatment with antihypertensive combinations

Уровень АД BP	Пациенты с АГ Hypertension		P	Пациенты с АГ и нарушениями УО Hypertension and CMD		P
	Блокатор РААС + АК RAAS inhibitor + CA	Блокатор РААС + диуретик RAAS inhibitor + diuretic		Блокатор РААС + АК RAAS inhibitor + CA	Блокатор РААС + диуретик RAAS inhibitor + diuretic	
САД (исходно) / SBP (baseline)	153,9±26,3	154,9±19,3	-	156,7±22,5	147,9±14,8	-
САД (повторно) / SBP (final)	141,5±22,2	142,8±12,3	-	144,8±19,4	142,6±19,6	-
САД (динамика) / SBP (changes)	12,6±24,0	12,3±19,5	0,911	11,6±19,3	2,4±22,1	0,038
p	0,0001	0,0001	-	0,001	0,860	-
ДАД (исходно) / DBP (baseline)	91,8±14,0	92,8±11,8	-	91,0±13,9	86,5±10,6	-
ДАД (повторно) / DBP (final)	84,5±8,4	85,9±9,8	-	85,1±10,1	83,9±8,9	-
ДАД (динамика) / DBP (changes)	7,1±15,6	8,1±13,9	0,672	6,3±11,6	2,7±12,9	0,044
p	0,003	0,0001	-	0,0004	0,689	-

Примечание. РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, АК — антагонисты кальция, АГ — артериальная гипертензия, УО — углеводный обмен, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление.

Note. RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system; CA, calcium antagonist; CMD, carbohydrate metabolism disorders; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure.

Таблица 3. Динамика значений САД и ДАД у пациентов с АГ и нарушениями УО с различными факторами риска на фоне лечения комбинациями антигипертензивных препаратов**Table 3.** Changes in SBP and DBP in patients with hypertension, carbohydrate metabolism disorders, and various risk factors after treatment with antihypertensive combinations

Динамика Dynamics	Уровень САД, мм рт. ст. Systolic BP, mm Hg		P	Уровень ДАД, мм рт. ст. Diastolic BP, mm Hg		P
	Блокатор РААС + АК RAAS inhibitor + CA	Блокатор РААС + диуретик RAAS inhibitor + diuretic		Блокатор РААС + АК RAAS inhibitor + CA	Блокатор РААС + диуретик RAAS inhibitor + diuretic	
Группа пациентов с АГ, нарушениями УО и ожирением / Patients with hypertension, CMD, and obesity						
Исходно / Baseline	154,4±20,2	149,2±11,1	-	95,0±12,6	86,7±11,1	-
Повторно / Final	138,1±19,3	140,9±23,1	-	83,0±9,7	84,5±10,5	-
Динамика / Changes	13,3±22,2	5,4±27,3	0,037	12,0±10,6	3,5±15,6	0,011
Группа пациентов с АГ, нарушениями УО и абдоминальным ожирением / Patients with hypertension, CMD, and abdominal obesity						
Исходно / Baseline	150,1±19,2	148,1±12,4	-	91,4±14,1	86,1±11,2	-
Повторно / Final	137,8±19,1	141,5±19,3	-	82,2±7,5	83,7±9,3	-
Динамика / Changes	11,6±18,9	6,2±16,9	0,139	10,4±11,4	3,0±14,4	0,012
Группа пациентов с АГ, нарушениями УО и дислипидемией / Patients with hypertension, CMD, and dyslipidemia						
Исходно / Baseline	158,1±23,8	146,5±14,9	-	93,3±13,4	85,6±10,7	-
Повторно / Final	145,7±19,1	143,7±19,2	-	86,8±8,9	84,0±9,2	-
Динамика / Changes	12,1±20,0	2,8±22,0	0,044	6,4±12,2	2,5±13,5	0,046

Примечание. РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, АК — антагонисты кальция, АГ — артериальная гипертензия, УО — углеводный обмен, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление.

Note. RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system; CA, calcium antagonist; CMD, carbohydrate metabolism disorders; BP, blood pressure.

факторов риска (улучшение показателей липидного, углеводного и пуринового обмена). Ранее в своем обзоре О.Д. Остроумова (2016) подчеркнула преимущества комбинации блокатора РААС и АК для лечения пациентов с АГ и СД [18]. Исследование ACCOMPLISH (11,5 тыс. участников) показало, что данное сочетание лекарственных средств более эффективно, чем комбинация блокатора РААС с диуретиком и является приоритетным в те-

рапии больных АГ высокого риска [19]. Кроме того, было выявлено, что в группе больных АГ с СД 2 типа блокаторы РААС совместно с АК снижали частоту сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности на 19,6% в сравнении с комбинацией блокатора РААС и диуретика (ОР 0,8, 95% ДИ 0,72–0,90). При этом результаты данного исследования доказали, что первая комбинация препаратов может в большей степени замедлять прогрессивиро-

ние снижения функции почек у пациентов с повышенным АД и нарушением УО, чем вторая [20].

В когорте шорцев применение комбинации блокатора РААС и АК доказало свое преимущество по сравнению с применением комбинации РААС и диуретика в группе пациентов с АГ и СД 2 типа при наличии ГЛЖ и увеличенной ТКИМ. Назначение именно АК в представленной когорте пациентов особенно оправдано, так как прогностически важным свойством указанных лекарственных средств является их способность замедлять развитие органических поражений [20]. Так, проспективное плацебо-контролируемое исследование PREVENT [21] доказало снижение прогрессирования ТКИМ сонных артерий почти в 4 раза у больных, получающих амлодипин, по сравнению с группой плацебо. Плейотропный эффект АК, заключающийся в антиатеросклеротическом действии, связан со способностью данной группы препаратов уменьшать агрегацию липопротеинов низкой плотности с мембранными липидами клеток. При использовании амлодипина снижается жесткость сосудистой стенки, уменьшается величина отношения толщины стенки к диаметру просвета, увеличивается плотность капилляров, улучшается микроциркуляторное русло [22]. В крупном масштабном исследовании INSIGHT продемонстрировано замедление прогрессирования атеросклероза сонных артерий у больных АГ, получавших АК [23]. Следует упомянуть и исследование NORMALISE, в котором у пациентов с изначально более высокими показателями АД отмечалось статистически значимое замедление темпов атеросклеротического процесса в группе амлодипина по сравнению с группой плацебо [24]. Кроме этого, результаты рандомизированных исследований свидетельствуют о том, что АК уменьшают ГЛЖ, улучшают диастолическую функцию, обеспечивают регрессию данного органического поражения за счет снижения содержания коллагена в миокарде [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результативность лечения АГ, помимо общепризнанных обстоятельств, определяется и этническим фактором. Данные литературы демонстрируют разнообразную чувствительность к разным группам антигипертензивных препаратов у лиц той или иной национальности. Выявлять особенности применения и действенность антигипертензивных средств — приоритетная задача современной кардиологии, так как эффективное медикаментозное лечение АГ является основным способом предотвращения развития поражений органов-мишеней и сердечно-сосудистых осложнений. Приоритетной комбинацией выбора в популяции шорцев является сочетание блокатора РААС с АК.

Литература

1. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. от имени группы российских исследователей. Возможности рациональной комбинированной антигипертензивной терапии: итоги международного клинического исследования ГЕМЕРА. *Терапевтический архив*. 2013;85(10):10–22.
2. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Новые лекарственные комбинации, новые возможности гипотензивной терапии. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2015;1:2–7.
3. Текоев Т.Э. Оценка риска острых сердечно-сосудистых осложнений у больных гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и ожирением. Молодой ученый. 2019;28(266):193–194. (Электронный ресурс.) URL: <https://moluch.ru/archive/266/61533/> (дата обращения: 17.11.2020).

4. Шарипов Р.А. Артериальная гипертензия и сахарный диабет. *Российский кардиологический журнал*. 2008;3(71):71–75. DOI: 10.15829/1560-4071-2008-3-71-75.
5. Chambless L.E., Folsom A.R., Clegg L.X. et al. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *American Journal of Epidemiology*. 2000;151(5):478–487. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a010233.
6. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 — Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2017;35(5):922–944. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001276.
7. Ермакова Е.А., Аметов А.С., Черникова Н.А. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. *Медицинский совет*. 2015;12:12–17. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-12-17.
8. Сычев Д.А., Муслимова О.В., Гаврисков Е.В. и др. Фармакогенетические технологии персонализированной медицины: оптимизация применения лекарственных средств. *Terra Medica*. 2011;1:4–9.
9. Батурина В.А., Эльканова А.И. Фармакоэпидемиологическое изучение этнических особенностей применения антигипертензивных средств при лечении в стационаре больных — жителей Карачаево-Черкесской Республики. *Терапия*. 2016;5(9):70–74.
10. Михалина Е.В., Мулерова Т.А., Поликутина О.М., Огарков М.Ю. Особенности распространенности ишемической болезни сердца в коренной малочисленной популяции Горной Шории (результаты эпидемиологических исследований в 1998–2001 и 2013–2017 гг.). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2019;8(4S):15–21. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4S-15-21.
11. Мулерова Т.А., Максимов С.А., Огарков М.Ю. и др. Ассоциации факторов сердечно-сосудистого риска и генетических маркеров с наличием артериальной гипертензии у населения Горной Шории. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;5(14):678–686. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-678-686.
12. Чазова И.Е., Рагова Л.Г., Бойцов С.А. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). *Системные гипертензии*. 2010;7(3):5–26.
13. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens*. 2013;31:1281–1357.
14. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Системные гипертензии*. 2019;16(1):6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179.
15. Карпов Ю.А., Булкина О.С. Комбинированная терапия артериальной гипертензии в клинической практике. *Медицинский совет*. 2017;(7):20–27. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-7-20-27.
16. Simonyi G. Benefits of fixed dose combination of ramipril/amlodipine in hypertensive diabetic patients: A Subgroup analysis of RAMONA trial. *Chin Med J (Engl)*. 2016;129(10):1224–1228. DOI: 10.4103/0366-6999.181959.
17. Кореннова О.Ю., Подольная С.П., Приходько Е.П. и др. Антигипертензивная эффективность фиксированной комбинации амлодипина и рамирипра у пациентов с артериальной гипертензией и очень высоким сердечно-сосудистым риском. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;14(6):840–845. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-6-840-845.
18. Остроумова О.Д., Зыкова А.А. Эффективность фиксированной комбинации рамирипра/амлодипин в лечении артериальной гипертензии, хронической болезни легких и сахарного диабета. *Медицинский совет*. 2016;13:16–23. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-13-16-23.
19. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. et al. for the ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;359:2417–2428.
20. Емелина Е.И., Гендлин Г.Е. Современный выбор для пациентов с артериальной гипертензией: возможности новых антагонистов кальция III поколения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015;11(5):535–542. DOI: 10.20996/1819-6446-2015-11-5-535-542.
21. Pitt B., Byington R.P., Furberg C.D. et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *PREVENT Investigators*. *Circulation*. 2000;102(13):1503–1510.
22. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Манькова Н.В. Субклинический атеросклероз: перспективы применения антагонистов кальция. *Артериальная гипертензия*. 2012;18(2):118–125. DOI: 10.18705/1607-419X-2012-18-2-118-125.
23. Давыдов Е.Л., Яскевич Р.А. Применение антагонистов кальция в лечении артериальной гипертензии у геронтологов. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016;12(4):649–653. (Электронный ресурс.) URL: <http://applied-research.ru/article/view?id=10900> (дата обращения: 30.09.2020).

24. Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Стародубова А.В. и др. Трехкомпонентная антигипертензивная терапия: фокус на эффективность и прогноз. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018;14(3):458–468. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-458468.

25. Красницкий В.Б., Кузнецова И.В., Бубнова М.Г. Современные антагонисты кальция: органопротективные и сердечно-сосудистые профилактические эффекты. Эффективная фармакотерапия «Кардиология и Ангиология». 2011;1:52–59.

References

1. Chazova I.E., Martynyuk T.V. on behalf of a group of Russian investigators. Possibilities of rational combination antihypertensive therapy: Results of HEMERA international clinical trial. Therapeutic archive. 2013;85(10):10–22 (in Russ.).

2. Karpov Yu.A., Sorokin E.V. New drug combinations, new opportunities for antihypertensive therapy. Atmosphere. Cardiology news. 2015;1:2–7 (in Russ.).

3. Tekoev T.E. Assessment of the risk of acute cardiovascular complications in patients with essential hypertension combined with type II diabetes mellitus and obesity. Young scientist. 2019;28(266):193–194. (Electronic resource.) URL: <https://moluch.ru/archive/266/61533/> (date of access: 17.11.2020) (in Russ.).

4. Sharipov R.A. Arterial hypertension and diabetes mellitus. Russian Journal of Cardiology. 2008;3(71):71–75 (in Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2008-3-71-75.

5. Chambless L.E., Folsom A.R., Clegg L.X. et al. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. American Journal of Epidemiology. 2000;151(5):478–487. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a010233.

6. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 — Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. J Hypertens. 2017;35(5):922–944. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001276.

7. Ermakova E.A., Ametov A.S., Chernikova N.A. Diabetes mellitus and arterial hypertension. Medical advice. 2015;12:12–17 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2015-12-12-17.

8. Sychev D.A., Muslimova O.V., Gavrisyuk E.V. et al. Pharmacogenetic technologies of personalized medicine: optimization of drug use. Terra Medica. 2011;1:4–9 (in Russ.).

9. Baturin V.A., Elkanova A.I. Pharmacoepidemiological study of ethnic differences in the use of antihypertensive drugs for hospital treatment of patients of the Karachay-Cherkess Republic. 2016;5(9):70–74 (in Russ.).

10. Mihalina E.V., Mulerova T.A., Polikutina O.M., Ogarkov M.Yu. Prevalence of coronary artery disease in the indigenous population of Gornaya Shoria (the results of epidemiological studies in 1998–2001 and 2013–2017). Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2019;8(4S):15–21 (in Russ.). DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4S-15-21.

11. Mulerova T.A., Maksimov S.A., Ogarkov M.Yu. et al. Associations of cardiovascular risk factors and genetic markers with development of arterial hypertension in the population of Mountain Shoriya. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(5):678–686 (in Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-678-686.

12. Chazova I.E., Ratova L.G., Boytsov S.A. et al. Diagnosis and treatment of arterial hypertension (Recommendations of the Russian Medical Society for Arterial Hypertension and the Russian Scientific Society of Cardiology). Systemic hypertension. 2010;7(3):5–26 (in Russ.).

13. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J. Hypertens. 2013;31:1281–1357.

14. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic hypertension. 2019;16(1):6–31 (in Russ.). DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179.

15. Karpov Y.A., Bulkina O.S. Combination therapy of ah in clinical practice. Medical Council. 2017;(7):20–27 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2017-7-20-27.

16. Simonyi G. Benefits of fixed dose combination of ramipril/amlodipine in hypertensive diabetic patients: A Subgroup analysis of RAMONA trial. Chin Med J (Engl.). 2016;129(10):1224–1228. DOI: 10.41 03/0366-6999.181 959.

17. Korenova O.Y., Podolnaya S.P., Prihodko E.P. et al. Antihypertensive efficacy of fixed combination of amlodipine and ramipril in patients with arterial hypertension and very high cardiovascular risk. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(6):840–845 (in Russ.). DOI: 10.20996/181 9-6446-201 8-146-840-845.

18. Ostroumova O.D., Zykova A.A. Effectiveness of fixed combination of ramipril/amlodipine in therapy of arterial hypertension, chronic kidney disease and diabetes mellitus. Medical Council. 2016;13:16–23 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2016-13-16-23.

19. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. et al. for the ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med. 2008;359:2417–2428.

20. Emelina E.I., Gendlin G.E. A modern choice for patients with hypertension: the possibility of new calcium antagonist of III generation. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2015;11(5):535–542 (in Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2015-11-5-535-542.

21. Pitt B., Byington R.P., Furberg C.D. et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. Circulation. 2000;102(13):1503–1510.

22. Drapkina O.M., Korneeva O.N., Mankova N.V. Subclinical atherosclerosis: The benefits of calcium antagonists. Arterial Hypertension. 2012;18(2):118–125 (in Russ.). DOI: 10.18705/1607-419X-2012-18-2-118-125.

23. Davidov E.L., Yaskevich R.A. The use of calcium antagonists in the treatment of arterial hypertension in gerontologists. International Journal of Applied and Basic Research. 2016;12(4):649–653. (Electronic resource.) URL: <http://applied-research.ru/ru/article/view?id=10900> (date of access: 30.09.2020) (in Russ.).

24. Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Starodubova A.V. et al. Triple antihypertensive therapy: focus on efficacy and prognosis. Rational Pharmacotherapy in Cardiology/ 2018;14(3):458–468 (in Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-458468.

25. Krasnitskiy V.B., Kuznetsova I.V., Bubnova M.G. Modern calcium antagonists: organoprotective and cardiovascular preventive effects. Effective pharmacotherapy "Cardiology and Angiology". 2011;1:52–59 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Мулерова Татьяна Александровна — д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник ФГБНУ «НИИ КПССЗ»; 650002, Россия, г. Кемерово, ул. Сосновый б-р, д. 6; ORCID iD 0000-0002-0657-4668.

Огарков Михаил Юрьевич — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник ФГБНУ «НИИ КПССЗ»; 650002, Россия, г. Кемерово, ул. Сосновый б-р, д. 6; ORCID iD 0000-0002-7252-4845.

Контактная информация: Мулерова Татьяна Александровна, e-mail: mulerova-77@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 11.05.2021.

Поступила после рецензирования 02.06.2021.

Принята в печать 21.06.2021.

ABOUT THE AUTHORS:

Tatyana A. Mulerova — Dr. Sc. (Med.), Associate Professor, leading researcher, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; 6, Sosnoviy blvd, Kemerovo, 650002, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0657-4668.

Mikhail Yu. Ogarkov — Dr. Sc. (Med.), Professor, leading researcher, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; 6, Sosnoviy blvd, Kemerovo, 650002, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7252-4845.

Contact information: Tatyana A. Mulerova, e-mail: mulerova-77@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 11.05.2021.

Revised 02.06.2021.

Accepted 21.06.2021.