

Давиденко Марианна Николаевна

Динамика показателей центральной гемодинамики у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией 2–3 степени под влиянием антигипертензивной терапии в амбулаторной практике

14.01.05 – Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор **Кисляк Оксана Андреевна**

Официальные оппоненты:

Жернакова Юлия Валерьевна – доктор медицинских наук, профессор, ученый секретарь Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Родионов Антон Владимирович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии № 1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2021 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.072.08 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1 и на сайте: <http://rsmu.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2021 года

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Гордеев Иван Геннадьевич

Общая характеристика работы

Актуальность научного исследования и степень разработанности проблемы:

Артериальная гипертензия (АГ) является ведущим фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), цереброваскулярных болезней (ЦВБ) и хронической болезни почек (ХБП). ССЗ и ЦВБ, представленные в официальной статистике как болезни системы кровообращения, являются ведущими причинами смертности в Российской Федерации [Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., 2019]. Распространенность АГ увеличивается с возрастом, по данным исследования ЭССЕ-РФ, распространенность АГ достигает 60% и выше у лиц старше 60 лет.

В связи с этим, профилактика АГ, разработка эффективных и безопасных методов лечения, является важнейшей задачей здравоохранения. В последние годы появились данные, что центральное аортальное давление (ЦАД) является лучшим предиктором сердечно-сосудистых событий, чем периферическое артериальное давление (АД), измеряемое на плечевой артерии [London, G. M. et al. 2004; McEniery, C. M. et al. 2014; Williams, B. et al. 2006]. Известно также, что различные группы антигипертензивных препаратов оказывают разное влияние на ЦАД [Boutouyrie, P. et al. 2010; Williams, B. et al. 2006; Орлова Я.А. и соавт., 2012].

В настоящее время как в рекомендациях ESC/ESH по артериальной гипертензии 2018 года, так и в российских рекомендациях по артериальной гипертензии у взрослых 2020 года, рекомендуется начинать антигипертензивную терапию с комбинации блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с антагонистом кальциевых каналов (АК) или с тиазидным/тиазидоподобным диуретиком у большинства пациентов. До последнего времени не определены четкие критерии выбора второго антигипертензивного препарата (АК или диуретик), что создает трудности в работе как врачей-терапевтов, так и врачей-кардиологов. На практике в первичном звене значительно чаще назначается комбинация блокатора РААС с тиазидным диуретиком, что вероятно обусловлено фармако-экономическими причинами и опасениями возникновения побочных эффектов, влияющих на приверженность к лечению, что приводит к недостаточному использованию АК.

В связи с этим, было проведено настоящее исследование **целью** которого являлось: определить возможность и целесообразность использования в амбулаторном звене комбинированной терапии на основе ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (и-АПФ) с АК у пациентов пожилого возраста с АГ 2–3 степени и оценить влияние этой комбинации на центральное систолическое артериальное давление (ЦСАД).

В соответствии с целью исследования, были поставлены **задачи**:

1) дать характеристику пациентов пожилого возраста с неконтролируемой АГ 2–3 степени московского региона, обращающихся за амбулаторной помощью к врачу-кардиологу

2) изучить динамику периферического АД и ЦСАД у пациентов пожилого возраста на различных режимах антигипертензивной терапии в течение 6 месяцев

3) установить сроки достижения целевого периферического АД и ЦСАД у пациентов пожилого возраста с неконтролируемой АГ 2–3 степени при различных режимах антигипертензивной терапии

4) дать оценку эффективности терапии и-АПФ в сочетании и без АК в отношении достижения целевых цифр периферического АД и ЦСАД

5) определить факторы, влияющие на эффективность антигипертензивной терапии у пациентов с неконтролируемой АГ 2–3 степени пожилого возраста

Научная новизна исследования:

Впервые в исследовании, проведенном условиях реальной клинической практики изучены характеристики пациентов с неконтролируемой АГ 2–3 степени пожилого возраста (оценка клинического статуса, анамнеза, коморбидности, поражения органов-мишеней), обращающихся за амбулаторной помощью в учреждения московского региона к врачу-кардиологу. Установлено, что все пациенты данной категории имеют высокий и очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, у всех пациентов наблюдается наличие коморбидных состояний и сочетание факторов риска.

Установлено, что большинство пациентов пожилого возраста с неконтролируемой АГ 2–3 степени имеют такие поражения органов-мишеней, как гипертрофию миокарда левого желудочка (ГЛЖ) и высокую артериальную жесткость, в то время как ХБП 3 стадии в настоящем исследовании встречалась у 38,6% включенных пациентов.

Впервые с использованием как рутинных методов измерения АД, так и прибора A-PULSE CASPro, проанализирована динамика периферического АД и ЦСАД, а также радиального индекса аугментации (rAI) при назначении антигипертензивной терапии и-АПФ и комбинации и-АПФ с АК через 1, 3 и 6 месяцев лечения. Выявлены особенности динамики периферического АД и ЦСАД при назначении этих режимов терапии.

Установлено, что только при применении комбинации и-АПФ с АК наблюдается существенное снижение периферического пульсового артериального давления (ПАД) и ЦСАД в течение всего периода лечения, а различия в двух режимах антигипертензивной терапии появляются только к 3 месяцу лечения и достигают статистической значимости через 6 месяцев лечения. В связи с чем, оценка эффективности антигипертензивной терапии через 1 месяц не может считаться окончательной.

Установлено, что у пациентов пожилого возраста с неконтролируемой АГ 2–3 степени имеется прямая корреляционная связь уровня ЦСАД как базово, так и в процессе лечения, не

только с периферическим систолическим артериальным давлением (САД) и периферическим диастолическим артериальным давлением (ДАД), но и с периферическим ПАД.

Впервые показано, что пациенты с периферическим ПАД ≥ 60 мм.рт.ст. имеют более высокие значения ЦСАД, в связи с этим, целью антигипертензивной терапии должно быть достижение периферического ПАД < 60 мм.рт.ст., при достижении которого, можно ожидать и снижения ЦСАД.

Установлено, что комбинированная антигипертензивная терапия и-АПФ с АК приводит к более выраженному снижению ЦСАД, что коррелирует со степенью снижения периферического ПАД у пациентов пожилого возраста с неконтролируемой АГ 2–3 степени.

Теоретическая и практическая значимость работы:

Значения периферического ПАД могут быть легко получены при стандартном измерении АД на амбулаторном приеме. На основании проведенного исследования установлено, что у пациентов пожилого возраста с неконтролируемой АГ 2–3 степени, при увеличении периферического ПАД, увеличивается и ЦСАД. В связи с чем, у данной категории пациентов, можно рассматривать периферическое ПАД как простой и надежный маркер артериальной жесткости по которому можно косвенно судить об уровне ЦСАД и прогнозе.

На основании проведенного исследования, обоснована целесообразность пациентам пожилого возраста с неконтролируемой АГ 2–3 степени у которых не удастся достичь целевого периферического ПАД через 1 месяц антигипертензивной терапии, в схему терапии добавлять АК, так как именно они в составе комбинированной антигипертензивной терапии наиболее сильно влияют на периферическое ПАД, что в свою очередь коррелирует со снижением ЦСАД.

Анализ динамики периферического АД и ЦСАД показал, что оценка эффективности антигипертензивной терапии и-АПФ в сочетании и без АК у пациентов пожилого возраста с неконтролируемой АГ 2–3 степени должен проводиться не ранее чем через 3 месяца с оценкой не только периферического САД и ДАД, но и ПАД.

Степень достоверности и апробация результатов: Достоверность полученных результатов определяется соблюдением дизайна исследования, анализом научной литературы по теме диссертации, использованием в работе современных методов статистического анализа полученных данных.

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры факультетской терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России 25 декабря 2020 года (протокол № 5).

Основные положения и материалы диссертации представлены на 6-й конференции молодых врачей-исследователей «Профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний»

РНИМУ им. Н.И. Пирогова, а также отражены в трех публикациях, представленных в изданиях, рекомендованных ВАК Российской Федерации.

Структура и объем диссертации:

Диссертация изложена на 135 страницах, иллюстрирована 36 таблицами (32 таблицы в основной части работы и 4 таблицы приложений) и 30 рисунками, состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы из 122 источников, из них 13 отечественных и 109 зарубежных и четырех приложений.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Настоящее исследование проводилось на базе «Городской поликлиники №68 ДЗМ» и «ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ» в период с 2015 по 2018гг. В исследование вошли пациенты, обратившиеся в плановом порядке на амбулаторный прием к врачу-кардиологу.

Критерии включения: 1) пациенты пожилого и старческого возраста (≥ 60 лет); 2) пациенты с неконтролируемой АГ 2–3 степени (уровень САД ≥ 160 мм.рт.ст. и/или ДАД ≥ 100 мм.рт.ст.), не получающие регулярной антигипертензивной терапии или получающие антигипертензивную терапию и при этом не достигающие целевых значений АД; 3) пациенты, подписавшие информированное добровольное согласие об участии в исследовании.

Критериями исключающими участие в исследовании были: 1) перенесенные в течение предшествующих 12 месяцев сердечно-сосудистые события – инсульт, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия; 2) пороки сердца; 3) хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III-IV функционального класса по NYHA; 4) фибрилляция предсердий (ФП) на момент обследования; 5) вторичные АГ; 6) непереносимость эналаприла или других и-АПФ; 7) непереносимость дигидропиридиновых АК; 8) значимые нарушения сердечного ритма и проводимости (синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярные блокады II–III степени, синоатриальная блокада, имплантированный электрокардиостимулятор); 9) ХБП 4–5 стадии; 10) участие в другом клиническом исследовании на момент включения.

Подходящие по критериям пациенты с АГ были методом конвертов 1:2 рандомизированы на две группы, в первую группу включено 34 пациента и этим пациентам был назначен и-АПФ эналаприл в дозе 10 мг 2 раза в сутки; во вторую группу 67 пациентов, помимо эналаприла в дозе 10 мг 2 раза в сутки, этим пациентам назначен один из дигидропиридиновых АК в стандартной дозе (амлодипин 5мг в сутки, фелодипин 5мг в сутки, нифедипин пролонгированного действия 30мг в сутки, лерканидипин 10мг в сутки).

Помимо этой терапии, пациенты обеих групп получали и другие препараты, обладающие антигипертензивным действием: бета-адреноблокаторы (ББ) – метопролол, бисопролол; диуретики – индапамид, гидрохлоротиазид. Учитывая сопутствующую патологию, пациенты получали также статины – 70 человек (69,3%), дезагреганты – 35 человек (34,6%), антикоагулянты – 15 человек (14,8%). Коррекция этой терапии не проводилась.

Через 1 месяц после начала терапии было проведено промежуточное обследование с целью предварительной оценки эффекта терапии, последующие визиты были через 3 и 6 месяцев лечения. Если через 1 месяц от начала стартовой терапии АД составляло $\geq 140/90$ мм.рт.ст., дозу препаратов увеличивали: в первой группе эналаприл до 20мг 2 раза в сутки; во второй группе доза эналаприла оставалась прежней (10мг 2 раза в сутки), увеличивалась доза дигидропиридиновых АК – амлодипин до 10мг в сутки, фелодипин до 10мг в сутки, нифедипин до 60мг в сутки, лерканидипин до 20мг в сутки.

Всем пациентам при включении в исследование проводилось общеклиническое обследование, включавшее сбор жалоб и анамнеза, антропометрические измерения с расчетом индекса массы тела (ИМТ), регистрировалась электрокардиограмма (ЭКГ) в покое, проводились лабораторные исследования, включающие в себя клинический анализ крови, биохимический анализ крови (калий, натрий, креатинин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, мочевиная кислота, глюкоза, общий холестерин, липопротеиды низкой плотности, липопротеиды высокой плотности, триглицериды), расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) проводился по формуле СКД-EPI. В зависимости от значений СКФ, определялась стадия ХБП. У пациентов с сахарным диабетом определялся гликированный гемоглобин.

В соответствии с российскими рекомендациями по артериальной гипертензии у взрослых 2020 года, дислипидемией считались следующие значения в липидном профиле: общий холестерин (ОХС) $>4,9$ ммоль/л и/или липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) $>3,0$ ммоль/л и/или липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) у мужчин $<1,0$ ммоль/л, у женщин $<1,2$ ммоль/л и/или триглицериды (ТГ) $>1,7$ ммоль/л.

За нормальную массу тела принимались значения ИМТ от 18,5–24,9 кг/м², за избыточную массу тела значения ИМТ от 25,0–29,9 кг/м², ожирение диагностировалось при ИМТ ≥ 30 кг/м².

Всем пациентам до назначения терапии, для исключения значимых нарушений ритма, проводилось холтеровское мониторирование ЭКГ на аппарате «МИОКАРД-ХОЛТЕР-2» (Россия).

При включении в исследование всем пациентам выполнялась трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) на аппарате Logiq S8 фирмы General Electric Healthcare (США). Основными оцениваемыми показателями были: размеры левого и правого предсердий, правого желудочка, восходящий отдел аорты, конечный диастолический и систолический размеры левого желудочка (ЛЖ), конечный диастолический объем и конечный систолический объем ЛЖ, размер

межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ в диастолу. Для оценки систолической функции ЛЖ использовалась фракция выброса, измеренная по методу Симпсона. Масса миокарда левого желудочка (МЛЖ) рассчитывалась по формуле американского эхокардиографического общества [Lang, R. M. et al., 2006].

Для оценки ГЛЖ использовался индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ). В настоящей работе он рассчитывался на основании рекомендаций ESH/ESC по диагностике и лечению АГ 2013г. Критерием ГЛЖ были значения ИММЛЖ, рассчитанные по формуле $\text{МЛЖ}/\text{площадь поверхности тела (ППТ)} \text{ (г/м}^2\text{)}$, больше 115г/м^2 у мужчин и больше 95г/м^2 у женщин.

На каждом визите с помощью прибора A-PULSE CASPro (HealthSTATS Internation, Сингапур) измерялось САД, ДАД, частота сердечных сокращений (ЧСС), ЦСАД, rAI, вычислялось периферическое ПАД, представляющее собой разницу между периферическим САД и ДАД. В состав прибора A-PULSE CASPro входит: калибратор АД, в котором используется осциллометрический метод измерения АД с помощью плечевой манжеты; сенсорный модуль для аппланационной тонометрии лучевой артерии и встроенный программный алгоритм для вычисления ЦСАД и rAI по откалиброванной радиальной пульсовой волне. rAI рассчитывался компьютерной программой прибора по формуле: $\text{второй пик САД} - \text{ДАД} / \text{первый пик САД} - \text{ДАД} \times 100 \%$.

За целевые показатели принимались следующие значения периферического АД: САД менее 140 мм.рт.ст. , ДАД менее 90 мм.рт.ст. , ПАД менее 60 мм.рт.ст. .

В настоящее время до сих пор нет общепринятых целевых значений ЦСАД. В доступной литературе наибольший интерес представлял регистр данных ($n=45463$), опубликованный в European Heart Journal в 2014г [Herbert, A. et al.], в котором медиана ЦСАД у женщин с АГ 1 степени составляла 137 мм.рт.ст. , у мужчин – 133 мм.рт.ст. , в связи с чем, в настоящей работе, за целевое ЦСАД принимались значения медианы ЦСАД менее 137 мм.рт.ст. у женщин и менее 133 мм.рт.ст. у мужчин.

Статистический анализ включал методы описательной статистики и оценку статистической значимости различий между изучаемыми группами пациентов. Проверка гипотезы нормальности распределения случайных величин проводилась с помощью построения гистограммы и критерия Шапиро–Уилка. Для представления исходных данных, имеющих нормальное распределение, использовались следующие параметры описательной статистики: размер выборки, среднее значение $\pm$ стандартное отклонение. В группах с отсутствием нормального распределения признаков и/или невысокой численностью сравниваемых групп, исходные данные представлены в виде медианы (1-й квартиль; 3-й квартиль).

Оценку статистической значимости различий между изучаемыми группами пациентов по показателям с нормальным распределением значений осуществляли с помощью параметрических статистических методов анализа данных: двухвыборочный и парный критерий Стьюдента, для всех остальных показателей – с помощью непараметрических методов для независимых (несвязанных) (критерии Манна–Уитни, χ^2 Пирсона, точный тест Фишера) и зависимых выборок (критерий Уилкоксона). Оценка силы связи двух количественных параметров проводилась с помощью непараметрического метода ранговой корреляции по Спирмену. Коэффициент корреляции принимал значения от -1 до +1, его знак показывал наличие прямого (положительное значение) или обратного (отрицательное) направления связи, а абсолютная величина – тесноту. В работе принята следующая классификация силы корреляции в зависимости от значения коэффициента корреляции: $|r| \leq 0,25$ – слабая корреляция; $0,25 < |r| < 0,75$ – умеренная корреляция; $|r| \geq 0,75$ – сильная корреляция.

При сравнении показателей, различие считалось статистически значимым при двустороннем $p < 0,05$. Для статистической обработки данных использовалась программа SPSS for Windows, для представления полученных результатов с применением таблиц и графиков – «MS Office Excel 2010».

Результаты исследования и их обсуждение

В исследование было включено 101 пациент (мужчин – 34, женщин – 67). Средний возраст – $69,32 \pm 7,69$ лет. У всех вошедших в исследование пациентов длительность течения АГ составила более 7 лет.

САД при включении в исследование – $172,71 \pm 12,63$ мм.рт.ст., ДАД – $97,43 \pm 12,18$ мм.рт.ст., ПАД – $75,29 \pm 15,0$ мм.рт.ст., ЦСАД – $161,0$ ($152,0; 169,5$) мм.рт.ст., rAI – $90,0$ ($83,0; 95,0$) %.

Обращало внимание, что у всех пациентов наблюдалось наличие коморбидных состояний. Так избыточная масса тела выявлена у 38,61%, а ожирение у 44,55% включенных пациентов. Сахарный диабет 2-го типа встречался у 28,7%, пароксизмальная форма ФП у 14,85%, ишемическая болезнь сердца (ИБС) у 29,7%, ишемический инсульт в анамнезе у 7,92% пациентов. Онкологические заболевания имелись в анамнезе у 9,9% пациентов (у всех пациентов давность установления диагноза и последующего лечения составила более 5 лет); бронхиальная астма у 4,95%; мочекаменная болезнь у 4,95%; аденома предстательной железы у 73,5% мужчин.

При разделении на группы, в первую группу включено 34 пациента; во вторую группу 67 пациентов. Из них во второй группе, принимающих эналаприл + амлодипин – 45 человек; эналаприл + лерканидипин – 13 человек; эналаприл + нифедипин (пролонгированного действия) – 6 человек; эналаприл + фелодипин – 3 человека.

ББ в первой группе получали 13 пациентов (38,23%), во второй группе 25 пациентов (37,3%) ($p=1,0$). Гидрохлоротиазид получали 5 пациентов (14,7%) первой группы и 10 пациентов

(14,9%) второй группы ($p=1,0$); индапамид 3 пациента (8,82%) первой группы и 6 пациентов (8,95%) второй группы ($p=1,0$). Ни один из пациентов не получал петлевые диуретики и спиронолактон. Таким образом, пациенты в двух группах не отличались по базовой антигипертензивной терапии и использованию основного препарата – эналаприла, отличие заключалось только в использовании дигидропиридинового АК.

Клиническая характеристика исследуемых групп пациентов при включении в исследование представлена в Таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика исследуемых групп пациентов при включении в исследование

Параметр	Все пациенты (n=101)	Группа 1 (n=34)	Группа 2 (n=67)	p
Возраст, года	69,32±7,69	67,29±7,43	70,34±7,67	0,06
Жен, n (%)	67 (66,33%)	21 (61,76%)	46 (68,66%)	0,49
Вес, кг	80,98±15,64	80,44±14,23	81,25±16,40	0,81
ИМТ, кг/м ²	29,40±4,88	28,42±3,50	29,90±5,40	0,1
Ожирение, n (%)	45 (44,55%)	13 (38,24%)	32 (47,76%)	0,36
ИБС, n (%)	30 (29,7%)	9 (26,47%)	21 (31,34%)	0,61
Пароксизмальная форма ФП, n (%)	15 (14,85%)	5 (14,71%)	10 (14,93%)	0,98
Сахарный диабет, n (%)	29 (28,7%)	10 (29,41%)	19 (28,36%)	0,84

Как представлено в Таблице 1, статистически значимых различий по возрасту, полу, ИМТ, частоте встречаемости сопутствующих заболеваний, влияющих на ССР, таких как ожирение, сахарный диабет 2-го типа, ИБС, пароксизмальная форма ФП между группами не было.

Также не было статистически значимых различий между группами в значениях периферического АД (САД, ДАД, ПАД), ЦСАД и rAI. Данные представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Результаты измерения периферического АД, ЦСАД, rAI при включении в исследование

Параметр	Все пациенты (n=101)	Группа 1 (n=34)	Группа 2 (n=67)	p
САД, мм.рт.ст.	172,71±12,63	171,03±11,53	173,57±13,15	0,34
ДАД, мм.рт.ст.	97,43±12,18	99,77±13,60	96,24±11,31	0,17
ПАД, мм.рт.ст.	75,29±15,0	71,27±16,30	77,33±13,98	0,054
ЧСС, уд. в мин	73,90±11,19	74,79±13,00	73,45±10,23	0,60
ЦСАД, мм.рт.ст.	161,0 (152,0;169,5)	161,0 (150,75;166,75)	160,0 (152,0;172,0)	0,54
rAI, %	90,0 (83,0; 95,0)	87,5 (81,25; 96,0)	90,0 (83,0; 95,0)	0,91

В клиническом и биохимическом анализах крови, ни по одному из показателей между группами не было статистически значимых различий. Установлено, что нарушения липидного спектра имелись у 100% включенных пациентов. Так уровень общего холестерина среди всех включенных пациентов – $5,62 \pm 1,31$ ммоль/л, ЛПНП – $3,34 \pm 1,14$ ммоль/л, ЛПВП – $1,38 \pm 0,37$ ммоль/л, триглицериды – $1,77 \pm 1,09$ ммоль/л.

При проведении ЭхоКГ также не получено статистически значимых различий между группами ни по одному из исследуемых показателей.

ГЛЖ диагностирована у 89 пациентов (88,1%) в общей группе; в первой группе у 30 пациентов (88,2%); во второй группе у 59 пациентов (88,05%).

Последующие визиты пациентов, согласно дизайну исследования, были через 1, 3 и 6 месяцев терапии. На каждом визите, в случае, если количество пациентов отличалось в меньшую сторону от исходного, проводился дополнительный статистический анализ исходных характеристик и данных пациентов, пришедших на визит. Ни на одном из визитов не было обнаружено статистически значимых различий. Всего из всех включенных пациентов, полностью завершили исследование 81 человек, из них 25 пациентов первой группы и 56 пациентов второй группы. Остальные пациенты либо пропускали промежуточные визиты, либо не явились на контрольный визит через 6 месяцев, либо не были привержены к назначенной терапии, в связи с чем были исключены из анализа. Со всеми пациентами был сохранен телефонный контакт, среди пациентов, исключенных из анализа, ни в одном случае не зарегистрировано летальных исходов.

В процессе визитов оценивалась динамика периферического АД, ЦСАД и rAI.

В результате лечения в течение 1 месяца, при обоих вариантах антигипертензивной терапии, наблюдалось статистически значимое снижение САД, ДАД и ПАД по сравнению с исходными показателями. Данные представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Показатели периферического АД исходно и через 1 месяц лечения

	САД, мм.рт.ст.	ДАД, мм.рт.ст.	ПАД, мм.рт.ст.
Все пациенты исходно (n=81)	$173,22 \pm 12,76$	$97,52 \pm 12,49$	$75,73 \pm 14,72$
Все пациенты через месяц (n=81)	$153,58 \pm 17,44^{***}$	$90,12 \pm 12,36^{***}$	$63,46 \pm 15,88^{***}$
Группа 1 исходно (n=25)	$171,68 \pm 11,94$	$100,44 \pm 14,39$	$71,24 \pm 15,27$
Группа 1 через месяц (n=25)	$151,44 \pm 15,33^{***}$	$92,76 \pm 12,44^{**}$	$58,68 \pm 13,83^{***}$
Группа 2 исходно (n=56)	$173,91 \pm 13,16$	$96,21 \pm 11,44$	$77,73 \pm 14,16$
Группа 2 через месяц (n=56)	$154,54 \pm 18,35^{***}$	$88,95 \pm 12,25^{***}$	$65,59 \pm 16,37^{***}$

Примечание – *p < 0,05; **p < 0,01; *** p < 0,001

САД снизилось в среднем на 20,2 мм.рт.ст. в первой группе и на 19,4 мм.рт.ст. во второй группе ($p=0,84$); ДАД на 7,7 мм.рт.ст. в первой группе и на 7,3 мм.рт.ст. во второй группе ($p=0,88$); ПАД на 12,6 мм.рт.ст. в первой группе и на 12,1 мм.рт.ст. во второй группе ($p=0,9$).

Статистически значимых различий между группами через 1 месяц лечения в значениях САД, ДАД и ПАД не было. Данные представлены в Таблице 13.

В настоящее время за повышенную жесткость артериальной стенки у пациентов старше 60 лет принято значение ПАД ≥ 60 мм.рт.ст. При включении в исследование ПАД ≥ 60 мм.рт.ст. было у большинства пациентов – 85,2% (69 человек). В первой группе у 76% (19 пациентов), во второй группе у 89,3% (50 пациентов) ($p=0,17$). Через 1 месяц лечения при обоих вариантах антигипертензивной терапии имелось прогностически благоприятное уменьшение доли пациентов с ПАД ≥ 60 мм.рт.ст., так в первой группе доля таких пациентов составила 44% (11 пациентов), во второй группе 62,5% (35 пациентов) ($p=0,15$).

Через 1 месяц терапии у всех пациентов, независимо от тактики лечения, имелось статистически значимое снижение ЦСАД по сравнению с исходным ($p<0,001$); гАІ статистически значимо снижался в общей группе ($p=0,02$) и во второй группе ($p=0,04$), а в первой группе значимых различий не было ($p=0,28$). Данные представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – ЦСАД и гАІ исходно и через 1 месяц лечения

	ЦСАД, мм.рт.ст.	гАІ, %
Все пациенты исходно (n=81)	162,0 (153,0; 169,5)	90,0 (83,0; 95,0)
Все пациенты через месяц терапии (n=81)	141,0 (133,0; 153,5)***	87,0 (80,0; 92,0)*
Группа 1 исходно (n=25)	162,0 (153,0; 167,5)	85,0 (79,0; 94,5)
Группа 1 через месяц (n=25)	139,0 (133,0; 150,5)***	84,0 (79,5; 92,0)
Группа 2 исходно (n=67)	162,0 (153,0; 171,75)	90,0 (85,0; 95,0)
Группа 2 через месяц (n=56)	142,0 (132,25; 154,75)***	87,0 (80,0; 93,0)*

Примечание – * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$

Для сравнения динамики снижения ЦСАД между группами за первый месяц терапии, рассчитаны медианы разности ЦСАД в группах пациентов: в первой группе ЦСАД снизилось на 21 мм.рт.ст., во второй группе на 18 мм.рт.ст. ($p=0,96$).

При сравнении между группами через 1 месяц лечения по уровню ЦСАД и гАІ, статистически значимых различий не было. Данные представлены в Таблице 15.

При сравнении значений ЦСАД у пациентов с ПАД ≥ 60 мм.рт.ст. и ПАД <60 мм.рт.ст., выявлено, что у пациентов с ПАД ≥ 60 мм.рт.ст. ЦСАД было выше чем у пациентов с ПАД <60 мм.рт.ст., различия достигали статистической значимости в общей группе и во второй группе и

не достигли статистической значимости в первой группе, такой результат получен как при включении в исследование, так и через 1 месяц терапии. Данные представлены в Таблицах 5,6.

Таблица 5 – ЦСАД у пациентов с ПАД ≥ 60 мм.рт.ст. и ПАД < 60 мм.рт.ст. при включении в исследование

Параметр	Количество пациентов (n)	ЦСАД, мм.рт.ст.	p
Все пациенты (общая группа)			
ПАД ≥60 мм.рт.ст.	69	163 (155; 171)	0,008
ПАД <60 мм.рт.ст.	12	153 (147; 159)	
Группа 1			
ПАД ≥60 мм.рт.ст.	19	163 (159; 169)	0,134
ПАД <60 мм.рт.ст.	6	150 (147; 166)	
Группа 2			
ПАД ≥60 мм.рт.ст.	50	163 (154; 175)	0,036
ПАД <60 мм.рт.ст.	6	154 (147; 157)	

Таблица 6 – ЦСАД у пациентов с ПАД ≥ 60 мм.рт.ст. и ПАД < 60 мм.рт.ст. через 1 месяц лечения

Параметр	Количество пациентов (n)	ЦСАД, мм.рт.ст.	p
Все пациенты (общая группа)			
ПАД ≥60 мм.рт.ст.	46	148 (138; 156)	0,001
ПАД <60мм.рт.ст.	35	134 (124; 143)	
Группа 1			
ПАД ≥60 мм.рт.ст.	11	142 (134; 152)	0,207
ПАД <60мм.рт.ст.	14	136 (124; 148)	
Группа 2			
ПАД ≥60 мм.рт.ст.	35	150 (139; 156)	0,002
ПАД <60мм.рт.ст.	21	134 (122; 142)	

В целом, через 1 месяц терапии целевые значения САД и ДАД в первой группе достигли 5 пациентов (20%), во второй группе 9 пациентов (16,1%). Целевое ПАД достигли 14 пациентов (56%) первой группы и 21 пациент (37,5%) второй группы. Целевые значения ЦСАД достигли 9 пациентов первой группы (36%) и 18 пациентов (32,1%) второй группы.

Через 3 месяца терапии у всех пациентов при различных режимах антигипертензивной терапии снижение САД, ДАД и ПАД по сравнению с исходными показателями, было статистически значимым ($p < 0,001$). Данные представлены в Таблице 7.

Таблица 7 – Показатели периферического АД исходно и через 3 месяца терапии

	САД, мм.рт.ст.	ДАД, мм.рт.ст.	ПАД, мм.рт.ст.
Все пациенты исходно (n=81)	173,22±12,76	97,52±12,49	75,73± 14,72
Все пациенты через 3 месяца (n=81)	144,48±11,63***	87,06±9,05***	57,44±9,95***
Группа 1 исходно (n=25)	171,68±11,94	100,44±14,39	71,24± 15,27
Группа 1 через 3 месяца (n=25)	145,88±14,02***	88,56±8,36***	57,28±12,78***
Группа 2 исходно (n=56)	173,91±13,16	96,21±11,44	77,73±14,16
Группа 2 через 3 месяца (n=56)	143,86±10,48***	86,39±9,34***	57,52±8,52***

Примечание – *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

САД снизилось в среднем на 25,8 мм.рт.ст. в первой группе и на 30,1 мм.рт.ст. во второй группе (p=0,22); ДАД на 11,9 мм.рт.ст. в первой группе и на 9,8 мм.рт.ст. во второй группе (p=0,41); ПАД больше снижалось во второй группе, а именно на 20,2 мм.рт.ст., по сравнению с первой группой, где ПАД снизилось на 14,0 мм.рт.ст. (p=0,025).

При сравнении САД, ДАД и ПАД между вторым (через 1 месяц терапии) и третьим (через 3 месяца терапии) визитами в группах пациентов, снижение САД и ДАД к третьему визиту во всех группах было статистически значимым, а ПАД статистически значимо снижалось в общей (все пациенты) и во второй группах (p<0,001), а в первой группе статистически значимых различий в значениях ПАД между визитами не было (p=0,46). См. Таблицу 8.

Таблица 8 – Показатели периферического АД на втором и третьем визитах

	САД, мм.рт.ст.	ДАД, мм.рт.ст.	ПАД, мм.рт.ст.
Все пациенты на 2 визите (n=81)	153,58±17,44	90,12±12,36	63,46±15,88
Все пациенты на 3 визите (n=81)	144,48±11,63***	87,06±9,05***	57,44±9,95***
Группа 1 на 2 визите (n=25)	151,44±15,33	92,76±12,44	58,68±13,83
Группа 1 на 3 визите (n=25)	145,88±14,02*	88,56±8,36**	57,28±12,78
Группа 2 на 2 визите (n=56)	154,54±18,35	88,95±12,25	65,59±16,37
Группа 2 на 3 визите (n=56)	143,86±10,48***	86,39±9,34*	57,52±8,52***

Примечание – *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

САД между 2 и 3 визитом в первой группе снизилось в среднем на 5,6 мм.рт.ст., во второй группе на 10,7 мм.рт.ст. (p=0,08); ДАД на 4,2 мм.рт. в первой группе и на 2,6 мм.рт.ст. во второй группе (p=0,35); ПАД больше снижалось во второй группе, а именно на 8,1 мм.рт.ст., по сравнению с первой группой, где ПАД между визитами снизилось лишь на 1,4 мм.рт.ст. (p=0,009).

Таким образом, к третьему месяцу терапии, получены данные о большем влиянии комбинированной терапии с АК на выраженность снижения ПАД, однако статистически значимых различий в значениях периферического АД между группами не было (см. Таблицу 13).

Через 3 месяца терапии продолжала уменьшаться доля пациентов с ПАД ≥ 60 мм.рт.ст., так в первой группе доля таких пациентов составила 32,0%, во второй группе 35,7% ($p=0,8$).

Через 3 месяца лечения во всех группах удавалось достичь статистически значимого снижения и ЦСАД по сравнению с исходным ($p<0,001$); rAI статистически значимо снижался в общей и во второй группах ($p<0,001$), а в первой группе значимых различий не было ($p=0,09$). Данные представлены в Таблице 9.

Таблица 9 – ЦСАД, rAI исходно и через 3 месяца лечения

	ЦСАД, мм.рт.ст.	rAI, %
Все пациенты исходно, (n=81)	162,0 (153,0; 169,5)	90,0 (83,0; 95,0)
Все пациенты через 3 месяца (n=81)	135,0 (129,0; 142,5)***	84,0 (79,0; 89,0)***
Группа 1 исходно, (n=25)	162,0 (153,0; 167,5)	85,0 (79,0; 94,5)
Группа 1 через 3 месяца и (n=25)	136,0 (130,0; 146,0)***	85,0 (78,0; 90,0)
Группа 2 исходно, (n=56)	162,0 (153,0; 171,75)	90,0 (85,0; 95,0)
Группа 2 через 3 месяца (n=56)	135,0 (128,0; 141,75)***	84,0 (79,25; 88,0)***

Примечание – * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$

За 3 месяца терапии ЦСАД в первой группе снизилось на 22,0 мм.рт.ст., во второй группе на 27,0 мм.рт.ст., различия статистически незначимы ($p=0,21$), хотя обращала внимание тенденция к большему снижению ЦСАД во второй группе. Тот же результат получен при оценке динамики снижения ЦСАД между визитами через 1 месяц и через 3 месяца терапии в группах пациентов, статистически значимых различий в выраженности снижения ЦСАД между группами не было ($p=0,12$), хотя имелась тенденция к большему снижению ЦСАД во второй группе, где ЦСАД снизилось на 6,5 мм.рт.ст., а в первой группе на 3,0 мм.рт.ст.

При сравнении ЦСАД и rAI через 3 месяца терапии между группами, статистически значимых различий в значениях указанных показателей не было. См. Таблицу 15.

Через 3 месяца терапии увеличилось количество пациентов, достигших целевых значений периферического АД и ЦСАД в группах пациентов. В первой группе целевые значения САД и ДАД достигли 6 пациентов (24%), во второй группе 13 пациентов (23%); целевое ПАД достигли 17 пациентов (68%) первой группы и 36 пациентов (64,3%) второй группы; целевое ЦСАД достигли 12 пациентов (48%) первой группы и 28 пациентов (50%) второй группы.

Как и в предыдущие визиты, отдельно были выделены пациенты с ПАД ≥ 60 мм.рт.ст. и ПАД <60 мм.рт.ст. и проведено сравнение их значений ЦСАД. Через 3 месяца лечения ЦСАД во всех группах было статистически значимо выше у пациентов с ПАД ≥ 60 мм.рт.ст. Данные представлены в Таблице 10.

Таблица 10 – ЦСАД у пациентов с ПАД ≥ 60 мм.рт.ст. и ПАД < 60 мм.рт.ст. через 3 месяца лечения

	Количество пациентов (n)	ЦСАД, мм.рт.ст.	p
Все пациенты (общая группа)			
ПАД ≥60 мм.рт.ст.	28	143 (137; 152)	p<0,001
ПАД <60 мм.рт.ст.	53	132 (126; 137)	
Группа 1			
ПАД ≥60 мм.рт.ст.	8	151 (139; 165)	0,001
ПАД <60 мм.рт.ст.	17	132 (127;138)	
Группа 2			
ПАД ≥60 мм.рт.ст.	20	141 (137; 148)	p<0,001
ПАД <60 мм.рт.ст.	36	132 (124; 137)	

Далее оценивалась динамика периферического АД и ЦСАД за 6 месяцев терапии. У всех пациентов, независимо от выбранной антигипертензивной терапии, удавалось достичь статистически значимого снижения периферического АД по сравнению с исходными показателями (p<0,001). См. Таблицу 11.

Таблица 11 – Показатели периферического АД исходно и через 6 месяцев терапии

	САД, мм.рт.ст.	ДАД, мм.рт.ст.	ПАД, мм.рт.ст.
Все пациенты исходно (n=81)	173,22 $\pm$ 12,76	97,52 $\pm$ 12,49	75,73 $\pm$ 14,72
Все пациенты через 6 месяцев (n=81)	135,74 $\pm$ 7,79***	83,01 $\pm$ 5,48***	52,73 $\pm$ 7,40***
Группа 1 исходно (n=25)	171,68 $\pm$ 11,94	100,44 $\pm$ 14,39	71,24 $\pm$ 15,27
Группа 1 через 6 месяцев (n=25)	138,04 $\pm$ 10,70***	81,36 $\pm$ 6,71***	56,68 $\pm$ 10,49***
Группа 2 исходно (n=56)	173,91 $\pm$ 13,16	96,21 $\pm$ 11,44	77,73 $\pm$ 14,16
Группа 2 через 6 месяцев (n=56)	134,71 $\pm$ 5,89***	83,75 $\pm$ 4,71***	50,96 $\pm$ 4,62***

Примечание – * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001

САД в первой группе снизилось в среднем на 33,6 мм.рт.ст., во второй группе на 39,2 мм.рт.ст. (p=0,09); ДАД больше снижалось в первой группе, а именно на 19,1 мм.рт.ст., по сравнению со второй группой, где ДАД снизилось на 12,5 мм.рт.ст. (p=0,01), при этом, как представлено в Таблице 13, статистически значимых различий в значениях ДАД между группами не было (p=0,07), возможно, данная динамика ДАД связана с большей встречаемостью изолированной систолической артериальной гипертензией (ИСАГ) среди пациентов второй группы. За шесть месяцев терапии удалось значительно снизить и ПАД, особенно при назначении комбинации и-АПФ с АК, так ПАД во второй группе снизилось на 26,8 мм.рт.ст., а в первой группе на 14,6 мм.рт.ст. (p<0,001).

При сравнении САД, ДАД и ПАД между третьим (через 3 месяца лечения) и четвертым (через 6 месяцев лечения) визитами в группах пациентов, снижение САД и ДАД к четвертому визиту во всех группах было статистически значимым, а ПАД статистически значимо снижалось в общей (все пациенты) и во второй группах ($p<0,001$), а в первой группе статистически значимых различий в значениях ПАД между визитами не было ($p=0,51$). См. Таблицу 12.

Таблица 12 – Показатели периферического АД на третьем и четвертом визитах

	САД, мм.рт.ст.	ДАД, мм.рт.ст.	ПАД, мм.рт.ст.
Все пациенты на 3 визите (n=81)	144,48±11,63	87,06±9,05	57,44±9,95
Все пациенты на 4 визите (n=81)	135,74±7,79***	83,01±5,48***	52,73±7,40***
Группа 1 на 3 визите (n=25)	145,88±14,02	88,56±8,36	57,28±12,78
Группа 1 на 4 визите (n=25)	138,04±10,70***	81,36±6,71***	56,68±10,49
Группа 2 на 3 визите (n=56)	143,86±10,48	86,39±9,34	57,52±8,52
Группа 2 на 4 визите (n=56)	134,71±5,89***	83,75±4,71**	50,96±4,62***

Примечание – * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$

САД между 3 и 4 визитами в первой группе снизилось на 7,8 мм.рт.ст., во второй группе на 9,1 мм.рт.ст. ($p=0,43$); ДАД больше снижалось в первой группе, а именно на 7,2 мм.рт.ст., по сравнению со второй группой, где ДАД снизилось на 2,6 мм.рт.ст. ($p=0,003$), как было указано выше, возможно, это связано с преобладанием ИСАГ среди пациентов второй группы. ПАД больше снижалось во второй группе, величина снижения составила 6,6 мм.рт.ст., по сравнению с первой группой, где ПАД между визитами снизилось всего на 0,6 мм.рт.ст. ($p<0,001$).

При сравнении показателей периферического АД через 6 месяцев лечения между группами, статистически значимых различий в значениях САД и ДАД не было, однако ПАД было статистически значимо меньше во второй группе, по сравнению с первой группой ($p=0,014$). Данные представлены в Таблице 13.

Таблица 13 – Сравнение периферического АД через 1, 3 и 6 месяцев лечения между группами

Параметр	Группа 1	Группа 2	p
Через 1 месяц			
САД, мм.рт.ст.	151,44±15,33	154,54±18,35	0,46
ДАД, мм.рт.ст.	92,76±12,44	88,95±12,25	0,2
ПАД, мм.рт.ст.	58,68±13,83	65,59±16,37	0,07
Через 3 месяца			
САД, мм.рт.ст.	145,88±14,02	143,86±10,48	0,47
ДАД, мм.рт.ст.	88,56±8,36	86,39±9,34	0,32
ПАД, мм.рт.ст.	57,28±12,78	57,52±8,52	0,92

Через 6 месяцев			
САД, мм.рт.ст.	138,04±10,70	134,71±5,89	0,15
ДАД, мм.рт.ст.	81,36±6,71	83,75±4,71	0,07
ПАД, мм.рт.ст.	56,68±10,49	50,96±4,62	0,014

Таким образом, через 6 месяцев терапии были выявлены не только статистически значимые различия между группами в значениях ПАД, но и выявлены особенности динамики ПАД в группах пациентов при назначении различных режимов антигипертензивной терапии в процессе лечения, так в первой группе, ПАД статистически значимо снижалось только через 1 месяц терапии, а в дальнейшем (при сравнении между визитами через 1 и 3 месяца терапии; 3 и 6 месяцев терапии) снижалось статистически незначимо, практически оставаясь на прежнем уровне, по сравнению со второй группой, где ПАД продолжало значительно и статистически значимо снижаться.

Через 6 месяцев антигипертензивной терапии в группе комбинированной терапии энalapрил + АК число пациентов с ПАД ≥ 60 мм.рт.ст. уменьшилось до 4 человек (7,1%), а в первой группе до 9 человек (36%). Через 6 месяцев терапии, доля пациентов с сохраняющим ПАД ≥ 60 мм.рт.ст. оказалась статистически значимо меньше во второй группе, по сравнению с первой группой ($p=0,002$). Такое значимое уменьшение количества пациентов с высокой артериальной жесткостью во второй группе, следует рассматривать как важный результат длительной комбинированной терапии и-АПФ с АК.

На Рисунке 1 представлена доля пациентов с ПАД ≥ 60 мм.рт.ст. исходно, через 1, 3 и 6 месяцев терапии среди всех пациентов и отдельно в каждой группе.

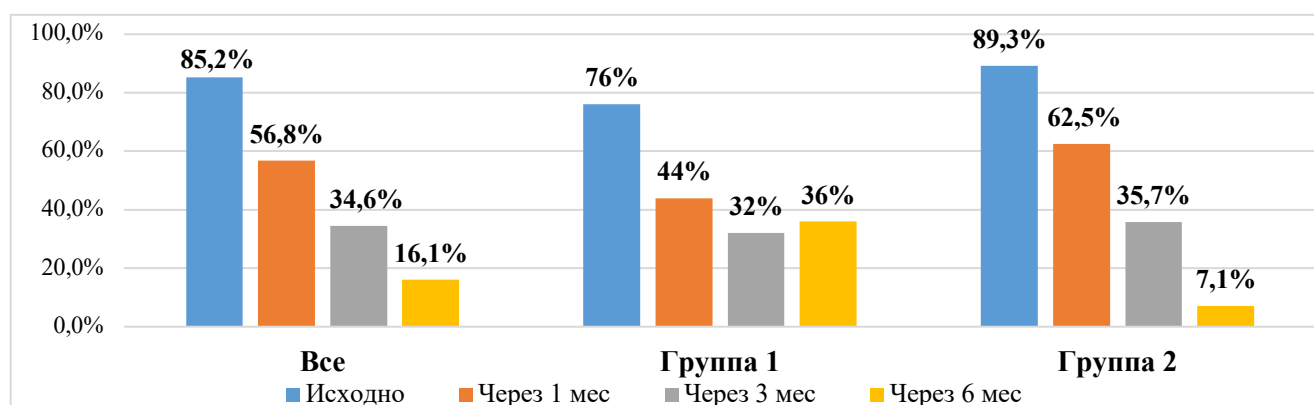


Рисунок 1 – Доля пациентов с ПАД ≥ 60 мм.рт.ст. исходно, через 1, 3 и 6 месяцев

Длительное лечение в течение 6 месяцев обеспечило статистически значимое снижение ЦСАД и гAI по сравнению с исходными показателями при обоих вариантах антигипертензивной терапии. Данные представлены в Таблице 14.

Таблица 14 – ЦСАД, гАІ исходно и через 6 месяцев лечения

	ЦСАД, мм.рт.ст.	гАІ, %
Все пациенты исходно (n=81)	162,0 (153,0; 169,5)	90,0 (83,0; 95,0)
Все пациенты через 6 месяцев (n=81)	130,0 (125,0; 133,5)***	78,0 (75,0; 80,0)***
Группа 1 исходно (n=25)	162,0 (153,0; 167,5)	85,0 (79,0; 94,5)
Группа 1 через 6 месяцев (n=25)	133,0 (128,5; 141,0)***	80,0 (78,0; 86,5)**
Группа 2 исходно (n=56)	162,0 (153,0; 171,75)	90,0 (85,0; 95,0)
Группа 2 через 6 месяцев (n=56)	128,0 (122,25; 132,0)***	77,0 (73,0; 80,0)***

Примечание – * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

За 6 месяцев терапии ЦСАД в первой группе снизилось на 22 мм.рт.ст., во второй группе на 33,5 мм.рт.ст. ($p = 0,003$). Обращает внимание, что и через 3 месяца имелась тенденция к большему снижению ЦСАД во второй группе, однако только к 6 месяцу лечения различия между группами в выраженности снижения ЦСАД приобретали статистическую значимость.

При сравнении ЦСАД и гАІ через 6 месяцев терапии между группами, значения указанных показателей были статистически значимо меньше в группе комбинированной терапии и-АПФ с АК. Данные представлены в Таблице 15.

Таблица 15 – Сравнение ЦСАД и гАІ через 1,3 и 6 месяцев лечения между группами

Параметр	Группа 1	Группа 2	p
Через 1 месяц			
ЦСАД, мм.рт.ст.	139,0 (133,0; 150,5)	142,0 (132,25; 154,75)	0,42
гАІ, %	84,0 (79,5; 92,0)	87,0 (80,0; 93,0)	0,52
Через 3 месяца			
ЦСАД, мм.рт.ст.	136,0 (130,0; 146,0)	135,0 (128,0; 141,75)	0,68
гАІ, %	85,0 (78,0; 90,0)	84,0 (79,25; 88,0)	0,49
Через 6 месяцев			
ЦСАД, мм.рт.ст.	133,0 (128,5; 141,0)	128,0 (122,25; 132,0)	0,002
гАІ, %	80,0 (78,0; 86,5)	77,0 (73,0; 80,0)	$p < 0,001$

Таким образом, через 6 месяцев терапии между группами имелись статистически значимые различия как в выраженности снижения ЦСАД – оно больше снижалось во второй группе, так и в значениях ЦСАД – оно было ниже у пациентов второй группы.

Через 6 месяцев терапии число пациентов с достижением целевых значений САД и ДАД увеличилось в первой группе до 17 человек (68%), во второй группе до 46 человек (82,1%);

целевого ПАД достигли 16 пациентов (64%) первой группы и 52 пациента (92,86%) второй группы. Целевое ЦСАД в первой группе достигли 13 человек (52%), во второй группе 46 (82,1%).

Через 6 месяцев лечения, как и через 3 месяца лечения, ЦСАД во всех группах было статистически значимо выше у пациентов с ПАД ≥ 60 мм.рт.ст., по сравнению с пациентами с ПАД < 60 мм.рт.ст. Данные представлены в Таблице 16.

Таблица 16 – ЦСАД у пациентов с ПАД ≥ 60 мм.рт.ст. и ПАД < 60 мм.рт.ст. через 6 месяцев

Параметр	Количество пациентов (n)	ЦСАД, мм.рт.ст.	p
Все пациенты (общая группа)			
ПАД ≥60 мм.рт.ст.	13	144 (135; 154)	p<0,001
ПАД <60 мм.рт.ст.	68	128 (123; 132)	
Группа 1			
ПАД ≥60 мм.рт.ст.	9	148 (135; 158)	p<0,001
ПАД <60 мм.рт.ст.	16	130 (127; 133)	
Группа 2			
ПАД ≥60 мм.рт.ст.	4	140 (135; 143)	0,002
ПАД <60 мм.рт.ст.	52	126 (122; 132)	

В соответствии с целью и задачами исследования, следующим этапом исследования было выяснение возможной связи ЦСАД с периферическим АД, rAI и возрастом пациентов и анализу возможных изменений этой связи в процессе лечения. Данные представлены в Таблицах 17–20.

Таблица 17 – Корреляционная связь между уровнем ЦСАД, периферическим АД, rAI и возрастом пациентов при включении в исследование

ЦСАД	Возраст	САД	ДАД	ПАД	rAI
Все пациенты исходно (n=81)					
Коэффициент корреляции (r)	0,04	0,933	0,254	0,554	0,209
Статистическая значимость (p)	0,724	p<0,001	0,022	p<0,001	0,061
Группа 1 исходно (n=25)					
r	0,431	0,812	0,287	0,360	0,034
p	0,031	p<0,001	0,164	0,077	0,871
Группа 2 исходно (n=56)					
r	-0,100	0,962	0,288	0,638	0,303
p	0,464	p<0,001	0,031	p<0,001	0,023

Примечание – Здесь и в Таблицах 18–20 статистически значимые умеренные и сильные связи выделены жирным

Таблица 18 – Корреляционная связь между уровнем ЦСАД, периферическим АД, rAI и возрастом пациентов через 1 месяц терапии

ЦСАД	Возраст	САД	ДАД	ПАД	rAI
Все пациенты через месяц терапии (n=81)					
r	0,036	0,973	0,470	0,619	0,259
p	0,749	p<0,001	p<0,001	p<0,001	0,019
Группа 1 через месяц терапии (n=25)					
r	0,135	0,943	0,614	0,471	0,122
p	0,521	p<0,001	0,001	0,017	0,562
Группа 2 через месяц терапии (n=56)					
r	-0,061	0,980	0,472	0,661	0,303
p	0,653	p<0,001	p<0,001	p<0,001	0,023

Таблица 19 – Корреляционная связь между уровнем ЦСАД, периферическим АД, rAI и возрастом пациентов через 3 месяца терапии

ЦСАД	Возраст	САД	ДАД	ПАД	rAI
Все пациенты через 3 месяца терапии (n=81)					
r	0,225	0,939	0,463	0,626	0,256
p	0,043	p<0,001	p<0,001	p<0,001	0,021
Группа 1 через 3 месяца терапии (n=25)					
r	0,368	0,940	0,416	0,705	0,264
p	0,071	p<0,001	0,039	p<0,001	0,203
Группа 2 через 3 месяца терапии (n=56)					
r	0,187	0,941	0,496	0,561	0,251
p	0,167	p<0,001	p<0,001	p<0,001	0,062

Таблица 20 – Корреляционная связь между уровнем ЦСАД, периферическим АД, rAI и возрастом пациентов через 6 месяцев терапии

ЦСАД	Возраст	САД	ДАД	ПАД	rAI
Все пациенты через 6 месяцев терапии (n=81)					
r	0,283	0,854	0,221	0,785	0,546
p	0,01	p<0,001	0,048	p<0,001	p<0,001
Группа 1 через 6 месяцев терапии (n=25)					
r	0,487	0,965	0,320	0,742	0,231
p	0,013	p<0,001	0,119	p<0,001	0,266
Группа 2 через 6 месяцев терапии (n=56)					
r	0,341	0,852	0,379	0,770	0,537
p	0,01	p<0,001	0,004	p<0,001	p<0,001

В результате проведенного корреляционного анализа, удалось установить, что между уровнем ЦСАД как базово, так и в процессе лечения, имелась статистически значимая прямая умеренная или сильная связь не только с САД, но и с ПАД. В связи с этим, можно говорить, что при увеличении ПАД у пациентов пожилого возраста с АГ 2–3 степени увеличивается и ЦСАД и рассматривать ПАД как надежный маркер артериальной жесткости по которому можно косвенно судить об уровне ЦСАД.

ВЫВОДЫ

1) Все пациенты пожилого возраста с АГ 2–3 степени, включенные в настоящее исследование, имели высокий и очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. У всех пациентов наблюдалось наличие коморбидных состояний и сочетание факторов риска. Распространенность дислипидемии составила 100%. Большинство пациентов имели гипертрофию миокарда левого желудочка, распространенность ГЛЖ составила 88%, также большинство пациентов, а именно 85,2%, имели высокую артериальную жесткость, что отражалось в значениях ПАД ≥ 60 мм.рт.ст.

2) В настоящем исследовании, длительная антигипертензивная терапия в течение 6 месяцев как при использовании и-АПФ без антагониста кальция, так и в комбинации и-АПФ с АК, обеспечивала статистически значимое снижение как периферического АД (САД, ДАД, ПАД), так и ЦСАД

3) Динамика периферического АД и ЦСАД при назначении антигипертензивной терапии эналаприлом и комбинации эналаприла с АК имела ряд особенностей, так в настоящем исследовании установлено, что оценка эффективности терапии через 1 месяц не может считаться

окончательной (адекватной), так как существенные различия в двух режимах антигипертензивной терапии появляются только к 3 месяцу лечения и достигают статистической значимости через 6 месяцев лечения, что определяет необходимость обязательной коррекции терапии

4) У пациентов пожилого возраста с неконтролируемой АГ 2–3 степени, включенных в настоящее исследование, уровень ЦСАД как до лечения, так и в процессе лечения, зависел не только от САД, но и от ПАД. Чем выше значения ПАД, тем выше ЦСАД у данной категории пациентов, в связи с этим, оценка эффективности антигипертензивной терапии должна основываться не только на достижении целевых значений САД и ДАД, но и на оценке ПАД. В настоящем исследовании установлено, что пациенты с $\text{ПАД} \geq 60$ мм.рт.ст. имеют более высокие значения ЦСАД, в связи с этим, целью антигипертензивной терапии должно быть достижение $\text{ПАД} < 60$ мм.рт.ст., при достижении которого, можно ожидать и снижения ЦСАД.

5) Длительная комбинированная антигипертензивная терапия и-АПФ с АК приводила к более выраженному снижению ЦСАД, что коррелировало со степенью снижению ПАД у пациентов пожилого возраста с АГ 2–3 степени, включенных в настоящее исследование

6) В настоящем исследовании, при назначении комбинированной антигипертензивной терапии с АК у большего числа пациентов удавалось достичь целевых значений как периферического АД, так и ЦСАД, так через 6 месяцев терапии, при использовании эналаприла без АК, удалось достичь целевого САД и ДАД у 68% пациентов, целевого ПАД у 64% пациентов, целевого ЦСАД у 52% пациентов, а при использовании комбинированной антигипертензивной терапии с АК у 82,1%, 92,86%, 82,1% соответственно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1) Оценка эффективности антигипертензивной терапии и-АПФ в сочетании и без АК у пациентов пожилого возраста с АГ 2–3 степени должна проводиться не ранее чем через 3 месяца терапии с оценкой не только САД и ДАД, но и ПАД.

2) У пациентов пожилого возраста с АГ 2–3 степени значения $\text{ПАД} \geq 60$ мм.рт.ст. и повышенный уровень ЦСАД отражают единую характеристику – жесткость артериальной стенки. В связи с этим, можно говорить, что при увеличении ПАД, у данной категории пациентов, увеличивается и ЦСАД и рассматривать ПАД как надежный маркер артериальной жесткости по которому можно косвенно судить об уровне ЦСАД и прогнозе.

3) Пациентам пожилого возраста с АГ 2–3 степени, у которых не удается достичь целевого ПАД через 1 месяц антигипертензивной терапии, необходимо добавлять АК, так как именно они в составе комбинированной антигипертензивной терапии наиболее сильно влияют на ПАД, что в свою очередь коррелирует со снижением ЦСАД.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

По теме диссертации опубликовано 3 печатные работы, представленные в изданиях, рекомендованных ВАК Российской Федерации.

1. Кисляк, О. А. Влияние комбинированной антигипертензивной терапии на центральное артериальное давление / О. А. Кисляк, М. Н. Давиденко, С. Л. Постникова, Е. В. Моисеева // Кардиология. – 2015. – № 55 (4). – С. 67–70.

2. Давиденко, М. Н. Факторы, влияющие на уровень центрального аортального давления у пациентов зрелого и пожилого возраста с артериальной гипертензией 2-й степени / М. Н. Давиденко, С. Л. Постникова, О. А. Кисляк // Лечебное дело. – 2016. – № 4. – С. 27–34.

3. Кисляк, О. А. Вазопротекторное действие статинов и современный взгляд на место статинов в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний / О. А. Кисляк, О. В. Сергиенко, М. Н. Давиденко // Лечебное дело. – 2019. – № 4. – С. 49–56.

Список сокращений и условных обозначений

АГ – артериальная гипертензия
 АД – артериальное давление
 АК – антагонисты кальциевых каналов
 ББ – бета-адреноблокатор
 ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
 ДАД – диастолическое артериальное давление
 и-АПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
 ИБС – ишемическая болезнь сердца
 ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
 ИМТ – индекс массы тела
 ИСАГ – изолированная систолическая артериальная гипертензия
 ЛЖ – левый желудочек
 ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
 ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
 МЛЖ – масса миокарда левого желудочка
 ОХС – общий холестерин
 ПАД – пульсовое артериальное давление
 ППТ – площадь поверхности тела
 РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС)

САД – систолическое артериальное давление
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
 ССР – сердечно-сосудистый риск
 ТГ – триглицериды
 ФП – фибрилляция предсердий
 ХБП – хроническая болезнь почек
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность
 ЦАД – центральное аортальное давление
 ЦСАД – центральное систолическое артериальное давление
 ЧСС – частота сердечных сокращений
 ЭКГ – электрокардиограмма
 ЭхоКГ – эхокардиография
 CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
 ESC – европейское общество кардиологов
 ESH – европейское общество по артериальной гипертензии
 NYHA – классификация сердечной недостаточности по Нью-Йоркской ассоциации сердца
 rAI – радиальный индекс аугментации