

Клиническая эффективность и кардиопротективные возможности олмесартана и лерканидипина в виде монотерапии и при их комбинированном применении у больных артериальной гипертензией 1–2-й степени

А.Г.Евдокимова[✉], Ю.В.Рыжова

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Цель исследования – оценить клиническую эффективность и кардиопротективные эффекты олмесартана и лерканидипина в виде монотерапии и при их комбинированном применении у больных артериальной гипертензией (АГ) 1–2-й степени с наличием поражения органов-мишеней в виде гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и микроальбуминурии (МАУ).

Материалы и методы. Обследованы 90 больных АГ 1–2-й степени с наличием ГЛЖ по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) среднего возраста $50,3 \pm 4,3$ года, из них 42 мужчин и 48 женщин, с АГ 1-й степени – 44 (48,9%) человека, с АГ 2-й степени – 46 (51,1%) человек. Средняя длительность АГ составила $6,8 \pm 1,5$ года. Методы исследования включали суточное мониторирование артериального давления (СМАД): CardioTens (Meditech, Венгрия), трансторакальную ЭхоКГ: Voluson 730 Expert (General Electric, США). Одним из критериев включения являлось наличие ГЛЖ по данным ЭхоКГ: более 95 г/м^2 у женщин и более 115 г/м^2 у мужчин. В зависимости от исходной степени АГ пациенты распределялись в 3 группы. Пациенты с 1-й степенью АГ рандомизировались в группы монотерапии олмесартаном 10–40 мг/сут (1-я группа) и лерканидипином 10–20 мг/сут (2-я группа), со 2-й степенью АГ включались в группу комбинированной терапии изучаемыми препаратами (3-я группа). Дозы препаратов титровались до достижения целевых уровней АД. Исходно и через 6 мес терапии оценивали результаты СМАД, ЭхоКГ, проводили оценку качества жизни больных с использованием визуальной аналоговой шкалы «Термометр здоровья». Статистический анализ проводился с применением программы Statistica 7.0.

Результаты исследования. Степень достоверного снижения АД по сравнению с исходными значениями и корректирующее влияние на суточный профиль АД были сопоставимыми в группах монотерапии олмесартаном и лерканидипином. В группе комбинированного применения изучаемых препаратов целевых уровней АД удалось достичь в большем проценте случаев, чем в группах монотерапии. Выявлен достоверный кардиопротективный эффект олмесартана и лерканидипина как при применении в монотерапии, так и в комбинации у больных АГ 1–2-й степени с ГЛЖ и МАУ, проявившийся уменьшением индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ). Наибольший кардиопротективный эффект по степени регресса ГЛЖ удалось достичь в группе комбинированной терапии.

Выводы. Олмесартан и лерканидипин при применении в монотерапии обладают кардиопротективным эффектом в виде достоверного и сопоставимого между собой снижения ИММЛЖ, а использование их в комбинации оказывает более выраженное воздействие на регресс ГЛЖ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, олмесартан, лерканидипин, гипертрофия левого желудочка, кардиопротекция.

[✉]aevdokimova@ramler.ru

Для цитирования: Евдокимова А.Г., Рыжова Ю.В. Клиническая эффективность и кардиопротективные возможности олмесартана и лерканидипина в виде монотерапии и при их комбинированном применении у больных артериальной гипертензией 1–2-й степени. CardioСоматика. 2017; 8 (1): 89–97.

Clinical efficacy and cardioprotective capabilities of olmesartan and lercanidipine in the form of monotherapy and with their combined use in patients with arterial hypertension 1–2 degree

A.G.Evdokimova[✉], Yu.V.Ryzhova

A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

The aim of the study was to evaluate the clinical efficacy and cardioprotective effects of olmesartan and lercanidipine in the form of monotherapy and combined use in patients with arterial hypertension (AH) 1–2 degree and the presence of target organ damage in the form of left ventricular hypertrophy (LVH) and microalbuminuria (UUA).

Materials and methods. 90 patients with AH of 1–2 degree were examined and presence of LVH according to echocardiography (EchoCG) data, middle age 50.3 ± 4.3 years, 42 of them men and 48 women, with AH of 1st degree – 44 (48.9%) people, with AH of the 2nd degree – 46 (51.1%) people. The mean duration of hypertension was 6.8 ± 1.5 years. Methods included daily monitoring of blood pressure (cardiovascular system): CardioTens (Meditech, Hungary), transthoracic EchoCG: Voluson 730 Expert (General Electric, USA). One of the inclusion criteria was the presence of LVH according to EchoCG data: more than 95 g/m^2 in women and more than 115 g/m^2 in men. Depending on the initial degree of hypertension patients were divided into 3 groups. Patients with the 1st degree of AH were randomized to olmesartan monotherapy with 10–40 mg/day (group 1) and lercanidipine

10–20 mg/day (group 2), with grade 2 AH included in the combination therapy group. Studied drugs (3rd group). Doses of drugs were titrated until the target blood pressure levels were reached. Initially and after 6 months of therapy, the results of SMAD, EchoCG were evaluated, the quality of life of patients was assessed using the visual-analogue scale "Health thermometer". The statistical analysis was carried out using the program Statistica 7.0.

Results of the study. The degree of significant decrease in blood pressure in comparison with the baseline values and the corrective effect on the daily profile of blood pressure were comparable in the monotherapy groups with olmesartan and lercanidipine. In the group of combined use of target drugs of target levels, blood pressure was achieved in a larger percentage of cases than in the monotherapy groups. A reliable cardioprotective effect of olmesartan and lercanidipine was revealed both in monotherapy and in combination in patients with AH of 1–2 degree with LVH and MAU, manifested by a decrease in LV mass index (LVMI). The greatest cardioprotective effect in LVH regression was achieved in the combination therapy group.

Conclusion. Olmesartan and lercanidipine when used in monotherapy have a cardioprotective effect in the form of a reliable and comparable decrease in LVMI, and their use in combination has a more pronounced effect on LVH regression.

Key words: arterial hypertension, olmesartan, lercanidipine, left ventricular hypertrophy, cardioprotection.

✉ aevdokimova@rambler.ru

For citation: Evdokimova A.G., Ryzhova Yu.V. Clinical efficacy and cardioprotective capabilities of olmesartan and lercanidipine in the form of monotherapy and with their combined use in patients with arterial hypertension 1–2 degree. *Cardiosomatics*. 2017; 8 (1): 89–97.

Артериальная гипертензия (АГ) по-прежнему остается одной из главных проблем современной медицины, самым распространенным заболеванием сердечно-сосудистой системы и наиболее весомым модифицируемым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО), инвалидизации и смертности [1, 2].

Тяжесть клинических проявлений и прогноз больных АГ определяются не только степенью повышения артериального давления (АД), но и в значительной мере поражением органов-мишеней, в частности формированием гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) [3].

По данным Фрамингемского исследования, ГЛЖ, выявленная при электрокардиографии (ЭКГ), увеличивает риск хронической сердечной недостаточности в 15 раз у мужчин и в 12,8 раза у женщин [4]. Риск развития кардиоваскулярных осложнений у больных АГ с ГЛЖ (по данным эхокардиографии – ЭхоКГ) увеличен в 2–6 раз по сравнению с пациентами с нормальной толщиной стенок ЛЖ. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у больных АГ при наличии ГЛЖ в 25 раз выше, чем при ее отсутствии [5].

Таким образом, неугасающий интерес к ГЛЖ и геометрии ЛЖ продиктован, прежде всего, имеющимися данными о непрерывной взаимосвязи ГЛЖ и вероятностью развития сердечно-сосудистых событий [6]. Результаты исследования LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) позволили рассматривать ГЛЖ в качестве интегрального маркера риска больших ССО: инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности, желудочковых нарушений ритма, внезапной смерти [5–9]. Таким образом, к сегодняшнему дню прогностическая значимость ГЛЖ очевидна. В настоящее время ГЛЖ рассматривается не только как закономерное следствие повышенного АД, но и как самостоятельная патология, играющая независимую роль в прогнозе больных АГ [3].

Сегодня благодаря большому количеству рандомизированных клинических исследований (РКИ) получены убедительные доказательства о роли повышенной активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в реализации повреждения органов-мишеней, в том числе в развитии и прогрессировании ГЛЖ [6]. Достижение целевых уровней АД, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейского общества по АГ 2013 г. (ESH/ESC 2013), по-прежнему является первым и обязательным условием успешного лечения больных АГ

[10, 12]. При этом не предполагается какого-либо универсального ранжирования антигипертензивных препаратов (АП) в связи с отсутствием их предпочтительности [3, 11].

Тем не менее в каждой конкретной клинической ситуации необходимо учитывать особенности действия различных классов АП, обнаруженные при проведении РКИ. Представители одного класса могут иметь особые свойства, которые делают их назначение более обоснованным. Назначение того или иного АП в качестве препарата 1-го выбора должно основываться на результатах больших клинических исследований, в которых доказаны высокая эффективность и безопасность применения именно этого препарата у пациентов с подобной клинической ситуацией [12].

Таким образом, в настоящее время при выборе рациональной фармакотерапии АГ практикующий врач должен ставить своей первоочередной задачей не только эффективно снижать АД, но и улучшать состояние органов-мишеней, тем самым нивелировать риск ССО и смерти от них [13, 14].

На сегодняшний день дискуссия об АД-независимых эффектах АП продолжается. Такие эффекты обсуждаются в первую очередь у препаратов, снижающих активность РААС, в связи с их доминирующей ролью в развитии поражения органов-мишеней и у антагонистов кальция (АК) в связи с их способностью тормозить процессы атерогенеза за счет коррекции эндотелиальной дисфункции, активации антиоксидативных механизмов, благотворного влияния на углеводный и липидный обмен [15].

Считается, что устранение ГЛЖ при АГ – это самостоятельная терапевтическая цель и признак эффективной антигипертензивной терапии (АГТ) в целом. Обратное развитие ГЛЖ на фоне АГТ сопровождается целым рядом благоприятных последствий, а именно улучшением коронарного резерва сердца, уменьшением желудочковых нарушений ритма, улучшением диастолической функции, что в конечном итоге приводит к снижению кардиоваскулярного риска [5, 6].

Учитывая доминирующую роль РААС в развитии поражения сердца при АГ, наиболее эффективные современные подходы, направленные на достижение регресса ГЛЖ, ассоциированы с фармакологической блокадой РААС [6, 12].

Долгое время лидирующие позиции занимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Но в течение последнего десятилетия блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) прошли путь

от заведомо более дорогостоящей альтернативы ИАПФ, применение которой считали оправданным только при непереносимости последних, до АГП 1-го ряда, показания к назначению которых с каждым годом расширяются [7, 10, 16]. По мере изучения и накопления клинического опыта стало понятно, что, обладая мощным органопротективным действием, БРА улучшают выживаемость в первую очередь у больных АГ с высоким риском развития осложнений, в том числе с ГЛЖ [16].

Этот результат достигается не только благодаря собственно антигипертензивному действию БРА, но и за счет нейтрализации органоповреждающего действия ангиотензина II (АТ II), т.е. в связи с наличием дополнительных (АД-независимых) органопротективных эффектов. Эти эффекты реализуются в основном благодаря селективной блокаде рецепторов к АТ II [17, 19].

Немаловажным фактом является то, что фармакологическое ингибирование АПФ (с помощью ИАПФ) не обеспечивает полной блокады образования АТ II, это объясняет, почему в клинической практике именно БРА отводится ведущая роль [29].

Это согласуется с данными фармакоэпидемиологического исследования АГ ПИФАГОР IV, закончившегося в июле 2013 г., в котором отмечено, что доля применения БРА в Российской Федерации увеличилась в 3 раза по сравнению с 2008 г. и составила 10,7% [18].

Наиболее значимым исследованием, которое предопределило представления о БРА как о препаратах выбора при ГЛЖ и является краугольным в формировании практических рекомендаций для лечения больных АГ и ГЛЖ, стало исследование LIFE (более 9 тыс. больных). Согласно его результатам, применение лозартана в сравнении с применением β -адреноблокатора (β -АБ) атенолола, сопровождалось достоверно более значимым регрессом ГЛЖ [20, 21].

В дальнейшем преимущества БРА подкрепились результатами SILVHIA, где ирбесартан также оказался более эффективным, чем атенолол (на 48%), в снижении ГЛЖ [30], а также исследованием SATCH, в котором кандесартан по своему эффекту влияния на регресс ГЛЖ был сравним с эналаприлом [6].

Еще в 2002 г. был получен результат крупного метаанализа A.Klingbeietal (80 РКИ, 3767 пациентов), который показал, что БРА уменьшают индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) на 13%, превосходя АК (-11%), ИАПФ (-10%), диуретики (-8%) и β -АБ (-6%) [10].

В проведенном метаанализе R.Fagard и соавт. (6001 пациент) также сравнивались эффекты основных классов АГП по снижению ММЛЖ у больных АГ. Значимых различий между ИАПФ, блокаторами кальциевых каналов (БКК) и диуретиками получено не было. Наименьший показатель изменения ММЛЖ наблюдался в группе β -АБ (9,8%), при этом сартаны достоверно превосходили β -АБ ($p=0,01$), снижая ММЛЖ на 12,5% [10, 22]. Эти исследования убедительно доказали, что БРА индуцируют регресс гипертрофии миокарда.

Таким образом, БРА являются лидерами по степени регресса ГЛЖ, что определяется их способностью подавлять активность тканевых РААС, играющих ведущую патогенетическую роль в развитии поражения органов-мишеней [31].

Особый интерес в этом отношении вызывает один из современных представителей класса БРА – олмесартан (класс бифениловых тетразолов), применяемый в клинической практике для лечения пациентов

с АГ (А.Г.Евдокимова, 2015). Он характеризуется высоким уровнем тканевой активности, липофильностью, высоким объемом распределения в тканях, а также стойкой блокадой рецепторов АТ 1-го типа (АТ₁-рецепторов), медленной их диссоциацией, длительным периодом полужизни в плазме, что обуславливает продолжительный и надежный клинический эффект [6].

За чуть более 10 лет, прошедших с момента появления олмесартана в широкой клинической практике, накоплена большая доказательная база, свидетельствующая о высокой антигипертензивной эффективности и благоприятном профиле безопасности [23–25]. А в ряде сравнительных РКИ при сравнении антигипертензивного эффекта разных БРА были получены сведения об определенных преимуществах олмесартана в лечении больных АГ как по сравнению с другими БРА, так и по сравнению с АГП других групп 1-го ряда [14, 23].

В то же время говорить о кардиопротективных свойствах БКК как о класс-эффекте на сегодняшний день не представляется возможным.

Данные, представленные в литературе о влиянии БКК на регресс ГЛЖ, противоречивы. Метаанализ, проведенный V.Dahlof [32], показал, что АК уменьшают массу ЛЖ на 10%, а ИАПФ – на 16%. Способность амлодипина снижать ММЛЖ продемонстрирована в исследовании TOMHS, в котором проводилось сравнение пяти АГП: диуретика (хлорталидон), β -АБ (ацебутолол), АК (амлодипин), ИАПФ (эналаприл), антагониста α -адренорецепторов (доксазозин). При исследовании динамики изменения ММЛЖ оказалось, что наиболее выраженное снижение наблюдалось в группах амлодипина и хлорталидона, по сравнению с группами ацебутолола и плацебо, и привело к снижению риска развития ССО у больных АГ с ГЛЖ [26].

Однако если оценить результаты последних метаанализов, то очевидно, что действие дигидропиридиновых АК длительного действия последних поколений сопоставимо с ИАПФ по своему влиянию на регресс ГЛЖ [5]. Вместе с тем данные отдельных исследований противоречивы, и истинная роль различных классов или конкретных АГП в регрессии ГЛЖ недостаточно ясна [17].

Поскольку БКК III поколения внутри своей подгруппы неоднородны по своим свойствам, разнообразие фармакокинетики может определять и разнообразие их клинических эффектов. Поэтому фармакодинамические особенности БКК, их органопротективное действие и безопасность применения активно изучаются.

Лерканидипин – один из современных представителей класса БКК III поколения, который занимает особую нишу в своей группе. Несмотря на короткий период полужизни в плазме крови (2–5 ч), он медленно проникает в липидный биослой клеточных мембран, где накапливается в высоких концентрациях и взаимодействует с кальциевыми каналами [27]. Высокое содержание лерканидипина в клеточных мембранах (в 10–15 раз выше, чем у амлодипина) и медленное вымывание их липидного слоя определяют его длительное действие [33].

Эти эффекты обусловлены наличием липофильной «якорной группы», что позволяет лерканидипину формировать концентрационное «депо», эффективно связываться с рецепторами сосудистой стенки и обеспечивать более длительное гипотензивное действие за счет tissue compartment controlled [28].

Высокая тканевая селективность лерканидипина также обеспечивается наличием в его составе двух типов изомеров – это R- и S-энантиомеры, которые имеют разные уровни аффинности к кальциевым каналам: S-изомер лерканидипина в 100–200 раз активнее блокирует L-тип кальциевого канала, чем R-изомер. Наличие изомеров определяет более высокую тканевую селективность лерканидипина в сосудистом русле и обеспечивает более выраженный гипотензивный эффект по сравнению с амлодипином и лацидипином, у которых аналогичных изомеров нет [27, 28, 34]. Таким образом, лерканидипин обладает уникальными фармакологическими и фармакодинамическими свойствами [1].

По данным литературы, по способности обеспечить регресс гипертрофии ММЛЖ у лиц с АГ лерканидипин превосходит лозартан, сопоставим с эналаприлом [19].

Таким образом, при прочих равных условиях и возможностях в степени снижения АД наличие максимального органопротективного эффекта препарата является предпочтительным в стартовой монотерапии. Кроме того, согласно современным рекомендациям, при наличии признаков поражения органов-мишеней чаще всего применяется комбинированная АГТ, причем наиболее заметного кардиопротективного эффекта следует ожидать от комбинации АК с блокаторами РААС.

На сегодняшний день в распоряжении клинициста имеется два относительно новых лекарственных вещества с доказанными органопротективными свойствами: БКК – лерканидипин и БРА – олмесартан. В многочисленных работах подчеркивается, что каждый из них имеет преимущества в органопротекции среди препаратов своего класса.

Целью настоящей работы является сравнительное изучение кардиоренальных эффектов 6-месячной монотерапии лерканидипином, олмесартаном и их комбинациями у больных АГ 1–2-й степени. БРА и БКК между собой неоднократно сравнивались, но внутри эти классы препаратов значительно неоднородны. Непосредственно лерканидипин и олмесартан по кардиопротективным эффектам между собой не сопоставлялись. Данные обстоятельства и послужили поводом для настоящего исследования.

Представляется особенно актуальным изучить гипотензивную активность и кардиопротективное действие олмесартана, лерканидипина и их комбинаций у пациентов с АГ 1–2-й степени.

Материалы и методы

В открытое сравнительное проспективное исследование были включены 90 пациентов.

В общую группу, получающую терапию в течение 26 нед исследуемыми препаратами, вошли 90 больных среднего возраста $50,3 \pm 4,3$ года, из них 42 (46,7%) мужчин и 48 (53,3%) женщин, с АГ 2-й степени – 46 (51,1%) человек, с АГ 1-й степени – 44 (48,9%). Средняя длительность АГ составила $6,8 \pm 1,5$ года.

Отбор больных для включения в исследование проводился по результатам жалоб, данных анамнеза, полного клинического осмотра и показателей лабораторно-инструментальных методов обследования. Наличие добровольного письменного информированного согласия на участие пациента в исследовании являлось обязательным условием для включения в него. Дизайн исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Критериями включения в исследование были мужчины и женщины 35–65 лет с АГ 1–2-й степени ($AD > 139/89$ и $< 180/110$ мм рт. ст.) и наличием ГЛЖ по данным ЭхоКГ (ИММЛЖ ≥ 115 г/м² у мужчин, ИММЛЖ ≥ 95 г/м² у женщин) и микроальбуминурии (МАУ) > 20 мг/л по данным экспресс-метода.

Диагноз АГ был предварительно установлен на основании анамнеза и результатов клинического и лабораторно-инструментального обследования, в том числе согласно данным предшествующей медицинской документации. Таким образом, в исследование были включены пациенты с наличием гипертонической болезни II стадии, АГ 1–2-й степени.

Критериями невключения являлись: несоответствие возрастным характеристикам критериев включения; симптоматические АГ; наличие противопоказаний к приему лекарственных препаратов, используемых в работе, или известная гиперчувствительность к ним; протеинурия более 300 мг/л, гиперкалиемия более 5,6 ммоль/л; двухсторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки; хронические заболевания, требующие постоянной медикаментозной терапии; беременность, лактация, женщины детородного возраста, не пользующиеся надежной контрацепцией; психические заболевания или недееспособность; отсутствие мотивации и готовности к сотрудничеству; одновременное участие пациента в исследовании других препаратов; наличие вредных привычек (употребление психоактивных веществ, злоупотребление алкоголем).

Критерии исключения: развитие аллергических реакций или значимых побочных эффектов при приеме используемых в работе препаратов; наступление беременности; нежелание пациента продолжать участие в исследовании; обострение сопутствующих заболеваний, требующих назначения дополнительных медикаментозных средств; несоблюдение протокола исследования.

Вошедшие в исследование пациенты ранее не получали постоянную АГТ, либо целевые уровни АД на фоне проводимого лечения не достигались. Больные АГ 1–2-й степени, ранее не получавшие постоянной АГТ, при соответствии критериям включения сразу же рандомизировались в одну из групп, и им назначалась терапия исследуемыми препаратами. Пациенты, ранее получавшие постоянную терапию, но без достижения целевых значений АД, в течение 5–7 дней от момента первого контакта проходили «отмывочный» период, АГТ не назначались. В случае субъективно значимого повышения АД использовался капотрил 25–50 мг сублингвально. По истечении срока «отмывочного» периода они также рандомизировались в одну из групп, согласно дизайну исследования.

Перед включением в исследование проводили сбор жалоб и анамнеза, полный клинический осмотр и общеклинические анализы крови и мочи, измеряли офисное АД, регистрировали ЭКГ, выполняли ЭхоКГ на ультразвуковом аппарате Voluson 730 Expert (General Electric, США), определяли МАУ качественно (с помощью тест-полосок). В случае соответствия показателей критериям включения и добровольного согласия пациента участвовать в исследовании подписывалась форма информированного согласия. В дальнейшем проводили количественное определение МАУ по отношению альбумин/креатинин в утренней порции мочи, выполняли биохимический анализ крови (креатинин с подсчетом скорости клубочковой фильтрации, глюкоза, липидный спектр),

Таблица 1. Общая характеристика больных АГ 1–2-й степени при включении в исследование

Анамнестические и лабораторно-инструментальные показатели	Группы		
	олмесартан 10–40 мг	лерканидипин 10–20 мг	олмесартан 20–40 мг + лерканидипин 10–20 мг
	1-я	2-я	3-я
Число включенных больных, n	20	20	50
Мужчины, n (%)	12 (60%)	9 (45%)	21 (42%)
Женщины, n (%)	8 (40%)	11 (55%)	29 (58%)
Возраст, лет	47,5±4,7	47,8±4,8	52,5±5,2
ИМТ, кг/м ²	26,8±3,6	27,1±3,8	27,8±4,1
Длительность АГ, годы	5,8±1,4	6,1±1,2	7,4±1,6
Степень АГ, n (%)			
1-я	20 (100%)	20 (100%)	4 (8%)
2-я	–	–	46 (92%)
Среднесуточное АД, мм рт. ст.			
САД	147,2±9,6	147,4±9,7	162,1±10,6
ДАД	86,2±8,2	86,4±8,3	94,6±9,2
ИММЛЖ, г/м ²			
муж.	128,4±15,6	128,9±15,8	129,4±19,5
жен.	105,9±10,5	106,1±10,4	110,8±14,8
ЧСС, уд/мин	74,2±5,3	74,8±5,6	76,0±6,1

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, ЧСС – частота сердечных сокращений, * $p_{1-2} \neq 0,05$ при сравнении групп монотерапии между собой.

проводили суточное мониторирование АД (СМАД) неинвазивным методом с помощью портативного регистратора CardioTens (Венгрия). АД записывали на монитор с последующей математической обработкой и распечаткой результатов в табличной и графической формах. СМАД проводили в течение 24 ч с 15-минутными интервалами в дневное и с 30-минутными интервалами в ночное время, проводили дуплексное исследование брахиоцефальных артерий, ультразвуковое исследование почек, оценивали качество жизни пациентов с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) опросника EuroQoL.

При получении результатов первичного обследования пациенты распределялись в 3 группы лечения в зависимости от степени АГ по данным СМАД и показателей офисных измерений АД. Пациенты с 1-й степенью АГ рандомизировались в группы монотерапии олмесартаном или лерканидипином. Пациенты со 2-й степенью АГ включались в группу комбинированной терапии двумя изучаемыми препаратами: олмесартан + лерканидипин.

В нашей работе использовались препараты фармацевтической компании «Берлин-Хеми/Менарини Фарма», Германия: олмесартан медоксомил – Кардосал® в таблетках по 10, 20 и 40 мг и лерканидипин гидрохлорид – Леркамен® в таблетках по 10 и 20 мг.

Таким образом, на начальном этапе лечения были сформированы 3 стартовые терапевтические группы: 1) монотерапия олмесартаном 10 мг/сут; 2) монотерапия лерканидипином 10 мг/сут; 3) группа комбинированной терапии: олмесартан 20 мг + лерканидипин 10 мг.

Эффективность АГТ оценивалась при каждом визите с помощью офисных измерений АД, а также путем оценки показаний дневников АД, регистрируемых пациентами самостоятельно на дому. Кроме того, до старта терапии и через 26 нед непрерывной АГТ исследуемыми препаратами проводилось СМАД.

В случае недостижения целевых уровней АД на контрольных визитах проводилась титрация доз ис-

следуемых препаратов до клинически эффективных (по достижении целевых уровней АД). В группах монотерапии увеличивались суточные дозы изучаемых препаратов до максимально допустимых: 40 мг для олмесартана и 20 мг для лерканидипина. В группе комбинированной терапии дозы препаратов также еженедельно титровались до достижения целевых уровней АД. Продолжительность терапии составила 6 мес.

Таким образом, обязательная регистрация всех изучаемых в работе показателей производилась в двух временных точках: до начала лечения и через 6 мес терапии.

Для статистической обработки и анализа полученных результатов был применен пакет статистических программ Statistica 7.0, Statsoft (США). Использовали метод вариационной статистики путем вычисления среднего арифметического значения (M) и стандартного отклонения (SD). Качественные признаки описаны абсолютными (n) и относительными значениями (%). Парные групповые сравнения проводились параметрическими методами с помощью гипотезы о равенстве средних. Достоверность различий определяли при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Основные клиничко-демографические характеристики больных по группам представлены в табл. 1.

Значимых различий по жалобам, анамнестическим данным, сопутствующей патологии, показателям лабораторно-инструментальных методов исследования между группами монотерапии олмесартаном и лерканидипином выявлено не было, что дало возможность их сравнительной оценки в дальнейшем. В группе комбинированной терапии исходные анамнестические и лабораторно-инструментальные показатели несколько недостоверно отличались от групп монотерапии, что обусловлено включением в эту группу пациентов преимущественно с АГ 2-й степени и ее более длительным «стажем».

Таблица 2. Динамика качества жизни у пациентов в группах лечения, согласно ВАШ «Термометр здоровья» опросника EuroQoI

Группы	Общее самочувствие, мм	
	исходно	через 26 нед
Монотерапия ольмесартаном 10–40 мг/сут (n=20)	65,3±17,4	78,3±19,2*
Монотерапия лерканидипином 10–20 мг/сут (n=20)	64,5±17,3	77,8±18,9*
Комбинированная терапия ольмесартаном 10–40 мг/сут и лерканидипином 10–20 мг/сут (n=50)	63,2±16,8	76,3±17,2*

*p<0,05 по сравнению с данными до лечения.

Таблица 3. Сравнительная оценка динамики показателей СМАД в группах монотерапии ольмесартаном и лерканидипином и их комбинации через 26 нед

Показатели СМАД		Группы					
		ольмесартан в монотерапии		лерканидипин в монотерапии		ольмесартан + лерканидипин	
		исходно/через 6 мес	Δ, %	исходно/через 6 мес	Δ, %	исходно/через 6 мес	Δ, %
Среднее САД	сутки	147,2±9,6/125,6±5,6*	-14,7	147,4±9,7/126,8±5,7*	-14,0	162,1±10,6/128,5±5,3*	-20,7
	день	152,2±8,4/130,8±3,8*	-14,1	152,6±8,5/131,0±3,6*	-14,2	171,8±9,8/135,9±6,1*	-20,9
	ночь	137,1±7,8/118,4±4,2*	-13,6	136,8±7,4/118,6±4,5*	-13,3	145,6±8,3/121,1±7,6*	-16,8
Среднее ДАД	сутки	86,2±8,2/69,8±6,4*	-19,0	86,4±8,3/70,0±4,8*	-19,0	92,6±9,2/72,4±6,3*	-21,8
	день	90,1±8,5/72,6±6,9*	-19,4	89,8±8,1/72,1±6,7*	-19,7	93,8±9,4/76,6±8,1*	-18,3
	ночь	80,2±7,6/63,4±5,4*	-20,9	80,1±7,4/62,9±5,3*	-21,5	85,4±7,8/68,2±6,8*	-20,1
Среднесуточная ЧСС		74,2±8,3/72,2±8,1	-2,7	74,8±7,9/73,5±7,8	-1,7	76,0±7,8/74,1±7,6*	-2,5
ВГИ САД	день	71,2±19,2/11,4±3,9**	-84,0	70,3±21,4/12,3±3,1**	-82,5	74,8±22,1/12,1±4,5*	-83,8
	ночь	65,5±21,6/9,1±3,2**	-86,1	64,7±20,3/10,1±3,9**	-84,4	66,8±20,8/11,1±4,6*	-83,4
ВГИ ДАД	день	64,6±22,0/13,1±4,1**	-79,7	64,9±21,4/12,2±3,0**	-81,2	65,1±24,2/12,2±5,1*	-81,3
	ночь	52,9±23,5/10,2±4,5**	-80,7	51,3±22,9/11,3±3,9**	-78,0	55,2±27,6/10,6±5,1*	-80,8
Вариабельность САД	днем	17,1±3,1/11,8±2,6*	-31,0	17,4±3,6/12,1±2,4*	-30,5	18,4±5,1/12,1±4,0*	-34,2
	ночью	15,3±3,4/11,2±2,1*	-26,8	15,1±4,2/11,3±1,9*	-25,2	16,1±5,4/11,5±3,2*	-28,6
Вариабельность ДАД	днем	14,9±4,6/10,8±1,9*	-27,5	14,6±3,9/11,0±2,4*	-24,7	15,2±6,2/10,6±2,1*	-30,3
	ночью	13,7±3,9/11,2±2,1*	-18,2	14,1±3,5/11,5±2,7*	-18,4	14,3±5,8/10,4±2,3*	-27,3
Суточный индекс САД		8,4±1,7/14,8±3,1**	76,2	8,5±1,9/14,9±3,5**	75,3	5,8±6,7/12,4±13,1	113,8
Суточный индекс ДАД		8,2±1,6/15,1±3,4**	84,1	8,2±1,8/15,0±3,3**	82,9	5,6±7,3/12,1±15,1*	116,0
ВУП САД		42,4±5,7/40,1±7,4	-5,4	44,3±4,9/42,1±6,1	-5,0	47,6±8,2/45,1±7,9*	-5,3
ВУП ДАД		31,2±6,1/29,6±2,3*	-5,1	32,4±5,2/30,7±5,4*	-5,2	36,1±7,7/33,8±7,4*	-6,4
СУП САД		11,9±7,2/9,4±6,1*	-21,0	12,1±7,8/9,6±5,4*	-20,7	15,7±9,3/10,4±6,1*	-33,8
СУП ДАД		7,5±6,7/5,4±5,4*	-28,0	8,1±6,2/5,9±4,1*	-27,2	10,4±8,1/6,6±5,1*	-36,5

Примечание. ВУП – величина утреннего подъема, СУП – скорость утреннего подъема. *p<0,05; **p<0,01.

Изначально включенные в исследование пациенты наиболее часто предъявляли жалобы на эпизодическую головную боль преимущественно затылочной локализации (34%), головокружение при повышении АД (18%), у 48% больных жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы отсутствовали.

У всех пациентов наблюдалась отличная субъективная переносимость назначенной АГТ исследуемыми препаратами как в монотерапии, так и в виде комбинаций. Через 6 мес терапии во всех группах у больных, ранее предъявлявших жалобы (52%), отмечено улучшение самочувствия. Субъективно, как правило, при достижении целевых уровней АД, купировались головные боли и головокружение, возникавшие ранее на фоне повышения АД. Пациенты, ранее получавшие АГТ с плохой переносимостью, отметили исчезновение прежних симптомов: сухого кашля и першения в горле, возникавших ранее на фоне приема эналаприла; учащенного сердцебиения, гиперемии лица на фоне приема ретардных форм нифедипина.

За 6-месячный период наблюдения не было зарегистрировано ССО АГ (острого коронарного синдрома, инсульта, острой сердечной недостаточности, осложненного гипертонического криза) и обострения сопутствующих заболеваний.

Кроме того, изучались субъективная переносимость проводимой терапии и динамика качества жизни пациентов до и после 6-месячной АГТ с помощью 2-й части наиболее популярного многоаспектного международного опросника EuroQoI – ВАШ «Термометр здоровья».

ВАШ «Термометр здоровья» опросника EuroQoI чрезвычайно проста в применении и позволяет пациенту легко и быстро оценить свое самочувствие. ВАШ представляет собой вертикальный градуированный отрезок, напоминающий термометр, на котором начальная точка отрезка соответствует отсутствию симптомов, а конечная – наибольшим проявлениям. Наблюдаемым пациентам предлагали оценить свое самочувствие в момент анкетирования, поставив отметку на градуированном отрезке, на шкале которого «0» соответствовал самому плохому, а «100» – самому хорошему состоянию здоровья. Наглядность графического варианта «Термометра здоровья» позволяет пациенту объективно, доступно и просто оценить свое качество жизни.

Результаты количественной оценки пациентами своего состояния через 26 нед АГТ суммированы в табл. 2.

Как видно из табл. 2, согласно ВАШ «Термометр здоровья» опросника EuroQoI, по окончании периода

Таблица 4. Типы суточного профиля (по снижению САД и ДАД в ночные часы), согласно данным СМАД в группах через 6 мес терапии, $p < 0,05$

Тип суточного профиля		Группы		
		1-я (n=20), олмесартан в монотерапии	2-я (n=20), лерканидипин в монотерапии	3-я (n=50), олмесартан + лерканидипин
Non-dipper	САД	5 (25,0%)	4 (20,0%)	11 (22,0%)
	ДАД	5 (25,0%)	5 (25,0%)	10 (20,0%)
Dipper	САД	15 (75,0%)	16 (80,0%)	38 (76,0%)
	ДАД	14 (70,0%)	14 (70,0%)	39 (78,0%)
Night-peaker	САД	0	0	0
	ДАД	0	0	0
Over-dipper	САД	0	0	1 (2%)
	ДАД	1 (2,0%)	1 (5%)	1 (2%)

Таблица 5. Сравнительная оценка динамики ЭхоКГ-показателей в группах монотерапии олмесартаном и лерканидипином и их комбинации через 6 мес

Структурно-функциональные показатели по данным ЭхоКГ	Группы					
	олмесартан в монотерапии		лерканидипин в монотерапии		олмесартан + лерканидипин	
	исходно/через 6 мес	Δ , %	исходно/через 6 мес	Δ , %	исходно/через 6 мес	Δ , %
ОПСС, дин/см/с ²	1872,5±432,8/1641,6±127,1*	-12,3	1874,3±429,6/1518,6±118,9*	-19,0	1884,6±485,4/1516,5±127,4*	-19,5
ЛП, см	3,59±0,15/3,5±0,2	-2,5	3,58±0,17/3,51±0,22*	-2,0	3,69±0,2/3,59±0,1*	-2,7
ИОЛП, мл/м ²	24,7±4,2/23,8±3,1	-3,6	24,5±4,1/23,6±3,3*	-3,7	26,2±5,1/25,1±4,9*	-4,2
КДР, см	5,23±0,21/5,09±0,20	-2,7	5,24±0,19/5,11±0,22	-2,5	5,46±0,3/5,19±0,2	-4,9
КСР, см	3,53±0,20/3,38±0,17	-4,2	3,59±0,18/3,45±0,19	-3,9	3,62±0,22/3,8±0,1*	-6,1
ИКДО, мл/м ²	76,3±6,4/72,7±5,5*	-4,7	76,5±5,9/73,1±5,7*	-4,4	78,7±6,4/74,9±3,9*	-4,8
ИКСО, мл/м ²	24,2±3,5/23,2±2,9*	-4,1	24,5±3,7/23,4±2,8*	-4,5	26,1±4,2/24,9±4,1*	-4,6
ФВ, %	62,8±4,2/66,9±4,8*	6,5	62,7±3,9/66,4±4,5*	5,9	60,2±4,0/64,2±6,5*	6,6
ТМЖП, см	1,25±0,07/1,17±0,05	-6,4	1,27±0,09/1,19±0,06	-6,3	1,34±0,1/1,25±0,09*	-6,7
ТЗСЛЖ, см	1,21±0,05/1,13±0,04	-6,6	1,25±0,06/1,17±0,06	-6,4	1,29±0,06/1,18±0,08*	-8,5
ИММЛЖ, г/м ²						
муж.	128,4±15,6/112,9±8,6*	-12,1	128,9±15,8/114,1±8,9*	-11,5	129,4±19,5/110,9±11,7*	-14,3
жен.	105,9±10,5/95,6±8,7*	-11,0	106,1±10,4/94,8±8,6	-10,7	110,8±14,8/96,1±10,8*	-14,2
ОТС	0,448±0,024/0,437±0,021	-2,5	0,447±0,022/0,437±0,02	-2,2	0,457±0,024/0,443±0,021	-3,1
Е/А	0,85±0,09/1,05±0,08*	23,5	0,86±0,08/1,06±0,09*	23,3	0,82±0,06/1,02±0,08*	24,4
е≠, см/с	7,4±0,4/9,1±0,7*	23,0	7,8±0,2/9,6±0,9*	23,1	7,8±0,3/9,8±0,9*	25,6
Е/е≠	13,2±0,4/11,6±0,2*	-12,1	13,4±0,1/12,1±0,2*	-11,2	14,1±0,4/11,9±0,8*	-15,6

Примечание. КДР – конечный диастолический размер, КСО – конечный систолический объем, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ, ОТС – относительная толщина стенки. * $p < 0,05$ в сравнении с исходными данными.

наблюдения во всех группах лечения отмечалось достоверное улучшение общего самочувствия ($p < 0,05$).

Переносимость терапии оценивалась на каждом визите путем опроса и осмотра пациента. За весь период исследования среди больных, получающих олмесартан и лерканидипин как в монотерапии, так и в составе разностепенных комбинаций, выбывших по причине непереносимости препаратов не было.

Клиническая эффективность изучаемых препаратов оценивалась по достижению целевых уровней АД (ниже 140/90 мм рт. ст.) по данным СМАД (до и через 6 мес терапии) и показателям офисных измерений АД при каждом визите. В табл. 3 представлены данные о динамике основных параметров СМАД по группам через 6 мес терапии исследуемыми препаратами.

На фоне 6-месячной терапии во всех 3 группах лечения произошла достоверная нормализация суточного профиля АД, снижение среднесуточных, среднедневных и средненочных показателей систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД, ночной и дневной вариабельности САД и ДАД, индекса времени САД и ДАД (день и ночь).

Степень выраженности достигнутых положительных сдвигов различна. В группах монотерапии олмесартаном и лерканидипином динамика была сопоставимой: к завершению исследования на фоне терапии обоими препаратами среднесуточные показатели САД и ДАД достоверно снизились и между собой достоверно не различались.

Наибольшего снижения среднесуточных показателей САД (на 20,7%) по данным СМАД удалось достичь в 3-й группе (группа комбинированной терапии); $p < 0,05$. Меньшая динамика была получена в группах монотерапии: снижение на 14,7% на фоне лечения олмесартаном и на 14,0% – лерканидипином. Анализируя полученные данные в группах монотерапии можно отметить, что изменения показателей СМАД между группами не достигли статистической значимости, и при лечении как олмесартаном, так и лерканидипином достигнуты сопоставимые результаты в корректирующем влиянии на суточный профиль. Однако при использовании комбинированной терапии была отмечена более значимая положительная динамика средних значений САД и ДАД за день, ночь и

сутки, несмотря на то, что исходно в эту группу были включены пациенты с АГ 2-й степени.

Временный гипертонический индекс (ВГИ) САД и ДАД днем и ночью между тремя группами достоверно не различался ($p < 0,05$).

Анализ суточного индекса через 6 мес монотерапии ольмесартаном, лерканидипином и их комбинацией показал, что во всех группах достигнуто преобладание пациентов с достаточным снижением САД и ДАД ночью (dipper). Доля больных с суточным профилем non-dipper значительно сократилась, а нарушения типа суточного профиля АД в виде night-peaker в трех группах на фоне проводимой терапии не встречались ($p < 0,05$); табл. 4.

Для оценки кардиопротективных эффектов изучаемых в работе препаратов пациентам проводилось ЭхоКГ-исследование сердца с помощью ультразвукового аппарата Voluson 730 Expert (General Electric, США) в В- и М-режимах по стандартной методике в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации и Американского общества специалистов по ЭхоКГ (R.Lang, 2006).

Динамика изучаемых в работе ЭхоКГ-показателей под влиянием АГТ в трех группах наблюдения отражена в табл. 5.

Во всех группах лечения через 26 нед АГТ произошло достоверное улучшение основных ЭхоКГ-показателей – объемных показателей ЛЖ: индекса конечного диастолического объема (ИКДО), индекса конечного систолического объема (ИКСО), фракции выброса (ФВ) ЛЖ, ИММЛЖ у мужчин и у женщин. Несмотря на достоверную положительную динамику в уменьшении ИММЛЖ во всех группах наблюдения, наибольшего кардиопротективного эффекта по регрессу ГЛЖ удалось достичь в группе комбинированной терапии: -14,3 и -14,2% у мужчин и у женщин соответственно ($p < 0,05$). Это превысило аналогичные показатели в группах монотерапии: ольмесартаном (-12,1% у мужчин и -11,0% у женщин) и лерканидипином (-11,5 и -10,7% соответственно); $p < 0,05$.

При анализе данных в группах монотерапии ольмесартаном и лерканидипином, полученных к завершению исследования, обращает на себя внимание положительная сопоставимая между собой динамика по основному структурно-функциональным показателям ЛЖ. Лишь в степени снижения общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) были получены существенные отличия между группами монотерапии: во 2-й группе (монотерапия лерканидипином) данный показатель уменьшился на 19,0%, а в 1-й группе – на 12,3% ($p < 0,05$). Данный факт, вероятно, обусловлен класс-принадлежностью лерканидипина к АК и их основным механизмам действия: снижением ОПСС.

Достоверно улучшились параметры диастолической функции ЛЖ во всех трех группах: нормализовалось отношение Е/А (где, Е – максимальная скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ, А – максимальная скорость наполнения в систолу предсердий), возросла скорость раннего наполнения ЛЖ, уменьшилось среднее отношение Е/е (е – максимальная скорость раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана), сократился средний индекс объема левого предсердия – ИОЛП ($p < 0,05$), но более значимые результаты получены в группе комбинированной терапии. Наметилась тенденция к уменьшению переднезаднего размера ЛП, ИОЛП как в группах монотерапии, так и в группе комбинированной терапии.

Заключение

Проведенное исследование показало, что ольмесартан и лерканидипин в монотерапии и при совместном применении у больных АГ 1–2-й степени и наличием ГЛЖ оказывают достоверное корригирующее влияние на суточный профиль АД и позволяют достичь целевых уровней АД в большом проценте случаев. При этом отмечаются их отличная переносимость, уменьшение субъективных симптомов и положительное влияние на качество жизни. Выявлено, что ольмесартан и лерканидипин в монотерапии и при совместном применении у больных АГ 1–2-й степени и наличием ГЛЖ имеют достоверное кардиопротективное воздействие, проявляющееся уменьшением ИММЛЖ, максимально выраженное при их комбинированном использовании.

Литература/References

1. Евдокимова А.Г. Современное лечение артериальной гипертензии дигидропиридами III поколения с учетом доказанных преимуществ: фокус на лерканидипин. *Consilium Medicum*. 2010; 12 (10): 18–22. / Evdokimova A.G. *Sovremennoe lechenie arterial'noi gipertonii digidropiridami III pokoleniia s uchetom dokazannykh preimushchestv: fokus na lerkanidipin*. *Consilium Medicum*. 2010; 12 (10): 18–22. [in Russian]
2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации 2010 г. (четвертый пересмотр). *Системная гипертензия*. 2010; 7 (6): 5–26. / *Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii. Rossiiskie rekomendatsii 2010 g. (chetvertyi peresmotr)*. *Systemic Hypertension*. 2010; 7 (6): 5–26. [in Russian]
3. Карпов Ю.А., Старостина И.В. Новые рекомендации ESH/ESC 2013 г. по лечению артериальной гипертензии: основные изменения. *Рус. мед. журнал*. 2013; 27: 1290–4. / *Karpov IuA, Starostina I.V. Noveye rekomendatsii ESH/ESC 2013 g. po lecheniiu arterial'noi gipertonii: osnovnye izmeneniia*. *Rus. med. zhurnal*. 2013; 27: 1290–4. [in Russian]
4. Mc Murray JJV, Stewart S. The burden of heart failure. *Eur Heart J* 2003; *Suppl*. 5: 13–113.
5. Остроумова О.Д., Хорьков С.А., Копченев И.И. Возможности антагонистов рецепторов к ангиотензину II в органопротекции у больных с артериальной гипертензией: значение для клинической практики. *Consilium Medicum*. 2009; 11 (5): 29–33. / *Ostroumova O.D., Khor'kov SA, Kopchenov II. Vozmozhnosti antagonistov retseptorov k angiotenzinu II v organoproteksii u bol'nykh s arterial'noi gipertoniei: znachenie dlia klinicheskoi praktiki*. *Consilium Medicum*. 2009; 11 (5): 29–33. [in Russian]
6. Головач И.Ю. Гипертрофия левого желудочка и артериальная гипертензия: новые патогенетические и терапевтические концепции. *Consilium Medicum*. 2013; 5 (10): 13–7. / *Golovach I.Iu. Gipertrofiia levogo zheludochka i arterial'naia gipertenzii: noveye patogeneticheskie i terapeuticheskie konceptsii*. *Consilium Medicum*. 2013; 5 (10): 13–7. [in Russian]
7. Фомин В.В. Блокаторы рецепторов ангиотензина II и защита органов-мишеней: роль лозартана. *Consilium Medicum*. 2009; 11 (10): 14–8. / *Fomin V.V. Blokatory retseptorov angiotenzina II i zashchita organov-mishenei: rol' lozartana*. *Consilium Medicum*. 2009; 11 (10): 14–8. [in Russian]
8. Berklin KE, Ball SG. Essential hypertension: the heart and hypertension. *Hypertension* 2001; 86: 467–75.
9. Verdecchia P, Angeli F, Borgioniet C et al. Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertension* 2003; 16: 895–9.
10. Еремина Ю.Н., Леонова М.В., Галицкий А.А. Антагонисты рецепторов к ангиотензину II: обзор эффективности и безопасности. *Consilium Medicum*. 2013; 15 (1): 25–9. / *Eremina Iu.N., Leonova M.V., Galitskii A.A. Antagonisty retseptorov k angiotenzinu II: obzor effektivnosti i bezopasnosti*. *Consilium Medicum*. 2013; 15 (1): 25–9. [in Russian]

11. Пиларевский СР. Поиск универсальной комбинированной антигипертензивной терапии в условиях ограниченных данных о сравнительной эффективности антигипертензивных средств. Рационал. фармакотерапия в кардиологии. 2013; 9 (6): 664–71. / *Giliarevskii SR. Poisk universal'noi kombinirovannoi antigipertenziivnoi terapii v usloviakh ogranichennykh dannykh o sravnitel'noi effektivnosti antigipertenziivnykh sredstv. Ratsion. farmakoterapiia v kardiologii. 2013; 9 (6): 664–71. [in Russian]*
12. Остроумова ОД, Максимов МЛ, Корченков ИИ. Антагонист кальция третьего поколения лерканидипин: новые возможности в лечении артериальной гипертензии. Рационал. фармакотерапия в кардиологии. 2013; 9 (1): 79–85. / *Ostroumova O.D., Maksimov M.L., Korchenov I.I. Antagonist kalc'ia tret'ego pokoleniia lerkanidipin: nouye vozmozhnosti v lechenii arterial'noi gipertonii. Ratsion. farmakoterapiia v kardiologii. 2013; 9 (1): 79–85. [in Russian]*
13. Чазова ИЕ, Ратова ЛГ. Первое поколение сартанов: есть ли перспективы? Системные гипертензии. 2010; 7 (4): 5–9. / *Chazova I.E., Ratova L.G. Pervoe pokolenie sartanov: est' li perspektivy? Sistemnye gipertenzii. 2010; 7 (4): 5–9. [in Russian]*
14. Морозова ТЕ, Гурова АЮ. Место сартанов в лечении артериальной гипертензии. Акцент на ольмесартан. Системные гипертензии. 2011; 8 (2): 22–7. / *Morozova T.E., Gurova A.Yu. Mesto sartanov v lechenii arterial'noi gipertenzii. Aktsent na olmesartan. Sistemnye gipertenzii. 2011; 8 (2): 22–7. [in Russian]*
15. Адашева Т.В., Задюченко В.С., Тимофеева Н.Ю. и др. Клинические преимущества и плейотропные эффекты антагонистов кальция. Болезни сердца и сосудов. 2010; 4: 22–7. / *Adasheva T.V., Zadiuchenko V.S., Timofeeva N.Yu. i dr. Klinicheskie preimushchestva i pleiotropnye efekty antagonistov kalc'ia. Bolezni serdtsa i sosudov. 2010; 4: 22–7. [in Russian]*
16. Карпов ЮА. Позиция сартанов в лечении артериальной гипертензии на основе доказательств по результатам клинических исследований. Рус. мед. журнал. 2011; 26: 1614–8. / *Karpov Yu.A. Pozitsiia sartanov v lechenii arterial'noi gipertonii na osnove dokazatel'stv po rezul'tatam klinicheskikh issledovaniy. Rus. med. zhurnal. 2011; 26: 1614–8. [in Russian]*
17. Подзолков В.И., Осадчий К.К. Антагонисты кальция в лечении артериальной гипертензии: фокус на лерканидипин. Кардиология. 2007; 9: 707–11. / *Podzolkov V.I., Osadchii K.K. Antagonisty kalc'ia v lechenii arterial'noi gipertenzii: fokus na lerkanidipin. Kardiologiya. 2007; 9: 707–11 [in Russian]*
18. Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Штейнберг Л.Л. и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР IV (опрос пациентов с артериальной гипертензией). Системные гипертензии. 2015; 12 (3): 11–8. / *Leonova M.V., Belousov Yu.B., Shteinberg L.L. et al. The results of the pharmacoepidemiological study PIFAGOR IV concerning arterial hypertension (AH patients survey). Systemic Hypertension. 2015; 12 (3): 11–8. [in Russian]*
19. Барышникова Г.А., Степанова И.И., Чупрова Н.В. и др. Роль дигидропиридиновых антагонистов кальция в лечении артериальной гипертензии. Трудный пациент. 2012; 12: 4–9. / *Baryshnikova G.A., Stepanova I.I., Chuprova N.V. i dr. Rol' digidropiridinovykh antagonistov kalc'ia v lechenii arterial'noi gipertenzii. Trudnyi patsient. 2012; 12: 4–9. [in Russian]*
20. Dahlöf B, Devereux RD, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
21. Okin PM, Devereux RB, Jern S et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by losartan vs. atenolol: The Losartan Intervention for Endpoint reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Circulation* 2003; 108: 684–90.
22. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive Treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies. *Hypertension* 2009; 54: 1084–91.
23. Fabia MJ, Abdilla N, Oltra R et al. Antihypertensive activity of angiotensin II AT₁ receptor antagonists: a systematic review of studies with 24 h ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2007; 25: 1327–36.
24. Smith DH, Dubiel R, Jones M. Use of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring to assess antihypertensive efficacy: a comparison of olmesartan medoxomil, losartan potassium, valsartan, and irbesartan. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; 5 (1): 41–50. Erratum in: *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; 5 (3): 209.
25. Zannad F, Fay R. Blood pressure-lowering efficacy of olmesartan relative to other angiotensin II receptor antagonists: an overview of randomized controlled studies. *Fundam Clin Pharmacol* 2007; 21 (2): 181–90.
26. Морозова Т.Е., Андрущишина Т.Б. Современные аспекты фармакотерапии артериальной гипертензии: возможности амлодипина. Лечащий врач. 2013; 2: 7–12. / *Morozova T.E., Andruschishina T.B. Sovremennye aspekty farmakoterapii arterial'noi gipertenzii: vozmozhnosti amlodipina. Lechaschiy vrach. 2013; 2: 7–12. [in Russian]*
27. Borgbi C. Lercanidipine in hypertension. *Vascular Health and Risk Management* 2005; 1 (3): 173–82.
28. Шилов А.М. Блокаторы кальциевых каналов III поколения при лечении артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2013; 10 (3): 38–43. / *Shilov A.M. Blokatory kalc'ievyykh kanalov III pokoleniia pri lechenii arterial'noi gipertonii. Systemic Hypertension. 2013; 10 (3): 38–43. [in Russian]*
29. Евдокимова А.Г. Подходы к лечению больных с артериальной гипертензией в сочетании с нейросенсорной тугоухостью с применением ольмесартана в комплексной терапии. Кардиологический вестник. 2015; 1: 44–50. / *Evdokimova A.G. Podkhody k lecheniiu bol'nykh s arterial'noi gipertoniei v sobetanii s neurosensornoi tugoukhost'yu s primeneniem olmesartana v kompleksnoi terapii. Kardiologicheskii vestnik. 2015; 1: 44–50. [in Russian]*
30. Malmqvist K, Kaban T, Edner M. et al. Comparison of actions of irbesartan versus atenolol on cardiac repolarization in hypertensive left ventricular hypertrophy: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation Versus Atenolol (SILVHIA). *Am J Cardiol* 2002; 90 (10): 1107–12.
31. Подзолков В.И., Тарзиманова А.И. Новое поколение блокаторов рецепторов ангиотензина. Рационал. фармакотерапия в кардиологии. 2014; 10 (6): 659–64. / *Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I. Novoe pokolenie blokatorov retseptorov angiotenzina. Ratsion. farmakoterapiia v kardiologii. 2014; 10 (6): 659–64. [in Russian]*
32. Dahlöf B, Pennert K, Hansson L. Reversal of the left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A meta-analysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992; 5: 95–100.
33. Бубнова М.Г. Антагонисты кальция и нефропротекция: современное положение и перспективы препарата нового поколения лерканидипина. Кардиосоматика. 2011; 2 (3): 46–50. / *Bubnova M.G. Antagonisty kalc'ia i nefroproteksiia: sovremennoe polozhenie i perspektivy preparata novogo pokoleniia lerkanidipina. Cardiosomatics. 2011; 2 (3): 46–50. [in Russian]*
34. Родионов А.В. Оптимизация фармакотерапии у больного резистентной артериальной гипертензией (клинический разбор). Кардиосоматика. 2013; 4 (2): 47–52. / *Rodionov A.V. Optimizatsiia farmakoterapii u bol'nogo rezistentnoi arterial'noi gipertenziei (klinicheskii razbor). Cardiosomatics. 2013; 4 (2): 47–52. [in Russian]*

Сведения об авторах

Евдокимова Анна Григорьевна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова.

E-mail: aevdokimova@ramler.ru

Рыжова Юлия Валерьевна – аспирант каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова