

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ АНТАГОНИСТОМ КАЛЬЦИЯ С ИНГИБИТОРОМ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА НА СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В УСЛОВИЯХ КРАЙНЕГО СЕВЕРА

Запесочная И.Л.², Автандилов А.Г.¹

¹ГБОУ ВПО «Российская медицинская академия последиplomного образования» Минздрава России, Москва,

²БУ «Нижевартовская городская поликлиника № 2» ХМАО — Югры, Нижневартовск

Цель. Изучить действие комбинированной терапии амлодипином с рамиприлом на суточный профиль артериального давления (АД) у больных с артериальной гипертензией (АГ), проживающих в условиях Крайнего Севера, в зависимости от сменного характера работы.

Материал и методы. Обследовано 130 больных с АГ II—III степени, которые были разделены на 2 группы в зависимости от трудового графика работы: 1-я группа — 67 обследованных, работающих в дневную смену, 2-я группа — 63 человека, работающих посменно, т. е. в дневную и ночную смены. Показатели суточного мониторирования АД исследовали исходно, через 4 нед и 6 мес терапии.

Результаты. При 6-месячной терапии амлодипином с рамиприлом практически все больные с АГ достигли целевого уровня АД (94,4% — для работающих в дневную смену, 94,7% — для работающих посменно). Отмечалась хорошая переносимость указанной комбинации препаратов. Произошла нормализация суточного профиля АД в 1,9 раза в 1-й группе обследуемых и в 3,2 раза — во 2-й группе. В 1-й группе отмечалось восстановление variability АД, что уменьшает частоту поражения органов-мишеней. У пациентов 2-й группы в связи с исходно более высокими показателями variability АД 6-месячная терапия сопровождалась нормализацией variability только дневного диастолического АД, что повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений, в связи с чем целесообразно назначение таким пациентам третьего антигипертензивного препарата. Отмечалось улучшение утренней динамики АД в обеих группах больных с АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; суточный профиль артериального давления; амлодипин; рамиприл; сменный характер работы; Крайний Север.

THE INFLUENCE OF COMBINED THERAPY WITH CALCIUM ANTAGONIST AND ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITOR ON THE CIRCADIAN PROFILE OF ARTERIAL PRESSURE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION IN THE FAR NORTH

Zapsochnaya I.L.¹, Avtandilov A.G.²

¹Nizhnevartovsk City Polyclinic, Nizhnevartovsk; ²Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Moscow, Russia

Aim. To study effect of combined therapy with amlodipine with ramipril on the circadian profile of arterial pressure in patients with arterial hypertension in the Far North depending on the shiftwork regime.

Materials and methods. 130 patients with grade 2-3 AH were divided into 2 groups depending on the work-time schedule. Group 1 included 67 daywork patients group 2 consisted of 63 patients working in the alternating daywork and nightwork regime. 24 hr AH monitoring was performed before, 4 weeks and 6 months after the onset of the study.

Results. Six months after the onset of therapy practically all patients reached the target AD level (94.4% in group 1 and 94.7% in group 2). The patients fairly well tolerated therapy. AD circadian profile was normalized 1.9 times in group 1 and 3.2 times in group 2. Recovered AP variability in group 1 resulted in a decreased frequency of target organ affection. In group 2, the initially higher variability accounted for the normalization of only diastolic AP variability after 6 month therapy. It suggests the necessity of prescription of a third anti-AH preparation to these patients. Morning AP dynamics improved in both groups.

Key words: arterial hypertension; circadian profile of arterial pressure; amlodipin; ramipril; shiftwork regime; Far North.

По данным ВОЗ, сердечно-сосудистые заболевания в мире и Европе обуславливают 17 и 4,3 млн смертей в год соответственно [1—3]. До 60% показателя сердечно-сосудистой смертности зависит от распространенности в популяции факторов риска, одним из которых является артериальная гипертензия (АГ) [4], в 50% случаев лежащая в основе развития ишемической болезни сердца и в 75% — инсульта [1, 5, 6]. Адекватная антигипертензивная терапия (АГТ), обеспечивающая более частое достижение целевого уровня артериального давления (АД), позволяет снизить частоту развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных с АГ [7—9]. В настоящее время в России целевого уровня АД достигает не более 24% пациентов с АГ [10]. При-

менение сразу комбинированной АГТ дает больший органопротективный эффект, чем инициация лечения с одного антигипертензивного препарата (АГП) [7, 8, 11, 12]. По данным крупных рандомизированных исследований, для достижения целевого уровня АД среднее количество использованных АГП составило от 2,2 до 3,6 [13, 14].

Рамиприл — длительно действующий липофильный ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) [15, 16], применение которого существенно снижает вероятность развития ССО [17—21]. Амлодипин эффективно контролирует АД и относится к числу наиболее изученных антагонистов кальция (АК) дигидропиридинового ряда. Амлодипин продемонстриро-

вал большой протективный потенциал для снижения риска развития ССО и улучшения прогноза при АГ [13, 14, 22, 23]. Применение амлодипина в качестве монотерапии при АГ способствует достижению целевого уровня АД у 75—87% пациентов [24, 25].

В рекомендациях Американского общества АГ (ASH) по комбинированной терапии АГ приоритет отдается комбинации АГП, блокирующих активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ИАПФ), с АК [9]. Препараты потенцируют действие друг друга за счет взаимодополняющего влияния на основные звенья регуляции АД и блокады контррегуляторных механизмов. Клиническая практика и результаты нескольких клинических исследований обосновывают веские аргументы в пользу такой комбинации АГП [13, 14, 26, 27].

Целью работы являлось изучение степени выраженности корригирующего действия комбинированной терапии АК с ИАПФ (амлодипином с рамиприлом) на показатели суточного профиля АД у больных с АГ, проживающих в условиях Крайнего Севера, в зависимости от сменного характера работы.

Материал и методы

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Этический комитет одобрил протокол исследования. До включения в исследование получено письменное информированное согласие всех участников, им предоставлена полная информация том, какие аспекты лечения относятся к исследованию, по завершении которого они были проинформированы о полученных результатах.

Обследовано 130 больных с АГ II—III степени (по классификации ВНОК, 2010) с преобладанием II степени повышения АД, проживающих в Ханты-Мансийском автономном округе—Югра. Пациенты с АГ разделены на 2 группы в зависимости от трудового графика работы: 1-я группа — 67 лиц, работающих в дневную смену; 2-я группа — 63 человека, работающих посменно, т. е. в дневную и ночную смены. Средний возраст больных с АГ составил $44,66 \pm 3,34$ года (у мужчин $43,42 \pm 5,81$ года, у женщин $45,91 \pm 3,92$ года), длительность АГ — $8,31 \pm 2,74$ года.

После рандомизации пациенты с АГ получали сразу комбинацию АГП: АК — амлодипин и ИАПФ — рамиприл. Титрование АГП до конечной эффективной дозы осуществляли в течение 4—6 нед. Конечные средние суточные дозы амлодипина и рамиприла составили: в 1-й группе $8,3 \pm 1,3$ и $16,5 \pm 2,9$ мг/сут соответственно, во 2-й группе $9,5 \pm 1,5$ и $26,8 \pm 1,5$ мг/сут соответственно. Для больных с АГ, ранее не получавших АГТ, длительность наблюдения составила 24 нед, для получавших до включения в исследование АГТ (с учетом 2-недельного периода отмыкания) — 26 нед. Суточный профиль АД исследовали исходно, через 4 нед и 6 мес терапии. После завершения исследования у больных с АГ отмечена приверженность к проводимой терапии.

Критериями исключения были пациенты с симптоматической АГ вследствие эндокринных заболеваний, с реноваскулярной АГ, с гемодинамически значимым стенозом аорты, с гиперчувствительностью к любому из АГП, используемых в исследовании, с ангионевротическим отеком в анамнезе (наследственным, идиопатическим или вызванным предшествующей терапией), со злокачественной АГ, стенокардией, почечной недостаточностью, сахарным диабетом, во время беременности или лактации.

Суточное мониторирование АД (СМАД) проводили в условиях «чистого» фона с помощью портативного монитора TONOPORT (Marguette Hellige GmbH, США). Интерпретацию полученных данных осуществляли с помощью базовой программы на персональном компьютере. АД измеряли каждые 15 мин в дневное время и каждые 30 мин в ночное время. Рассчитывали средние значения систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), индекса времени (ИВ) повышенного АД, вариабельности АД за 3 периода мониторирования (сутки, день, ночь); также оценивали суточный индекс (СИ) АД (в %) и утренний подъем (УП) АД. За критерий эффективности АГТ принимали снижение на 10%, т. е. на 10 и 15 мм рт. ст., и более для клинических показателей ДАД и САД соответственно по сравнению с исходным уровнем. В соответствии со степенью ночного снижения АД пациенты были отнесены к одному из четырех типов суточного профиля АД: dipper (СИ от 10 до 20%), non-dipper (СИ менее 10%), over-dipper (СИ более 22%) и night-peaker (СИ имел отрицательное значение). Для реализации главной цели лечения больных с АГ — максимального снижения риска развития ССО, в том числе фатальных, необходимо достигать целевого уровня АД, который составлял для САД до 140 мм рт. ст., для ДАД до 90 мм рт. ст., для пациентов с высоким риском развития ССО для САД — до 130 мм рт. ст., для ДАД — до 80 мм рт. ст. (в соответствии с Европейскими рекомендациями по лечению АГ (2007) и Российскими рекомендациями по АГ (2010, 4-я версия) [8, 28].

Полученные результаты подвергали статистической обработке с использованием пакета статистических программ SPSS 11,5 for Windows и Statistica 6,0. Данные описательной статистики переменных представлены как $M \pm SD$ (среднее \pm стандартное отклонение). Для всех проведенных анализов различия считали достоверными при 0,95 вероятности безошибочного суждения.

Результаты и обсуждение

При анализе исходных показателей СМАД в целом в обеих группах больных с АГ выявлено повышение всех показателей, отражающих прессорную нагрузку АД за сутки, день и ночь, отмечен высокий уровень вариабельности АД и нагрузки давлением, что является фактором риска развития ассоциированных клинических состояний. Более выраженные изменения определяли в группе пациентов с АГ, работающих посменно. В целом отмечена хорошая переносимость 6-месячной терапии амлодипином с рамиприлом.

В 1-й группе обследуемых у 3 пациентов в течение первых 2—3 нед терапии зарегистрированы побочные эффекты (головная боль, отечность лица, слабость, диарея), которые прошли самостоятельно и не потребовали отмены препаратов, 2 человека исключены из исследования (у 1 развился сухой кашель, у 1 отсутствовала приверженность к лечению). К концу лечения из исследования выбыло всего 6 пациентов: у 2 развился сухой кашель, у 1 — отек лодыжек, у 3 отсутствовала приверженность к лечению.

Наблюдался выраженный антигипертензивный эффект комбинации амлодипина с рамиприлом. Через 4 нед лечения отмечено значимое снижение САД и ДАД: среднесуточных на 8,08 и 11,40% соответственно ($p < 0,05$) и среднедневных на 11,43 и 11,08% соответственно ($p < 0,05$) с тенденцией к снижению среденочных показателей на 4,78 и 6,51% соответственно ($p > 0,05$). По степени снижения ночной уровень АД уступал дневному. Антигипертензивный эффект нарастал пропорционально продолжительности проводимой терапии, причем достоверность сохранялась на про-

тяжении всего периода наблюдения с достижением эффекта и для средненочного АД. Снижение ночного АД до значимого уровня констатировано к 6-му месяцу лечения. К концу 4-й недели терапии отмечено значимое снижение среднедневной вариабельности САД ($p < 0,05$), нагрузки давлением для ДАД во все временные отрезки и для среднедневного САД ($p < 0,05$). Снижение ночного ИВ САД (на 12,09%, $p > 0,05$) уступало по степени снижения дневному ИВ САД (на 24,53%, $p < 0,05$). Снижение ИВ ДАД в дневное и ночное время суток было равнозначным (на 28,96 и 29% соответственно, $p < 0,05$). Проводимая АГТ не сопровождалась достоверным изменением ЧСС — $77,34 \pm 2,68$ в минуту до начала терапии и $78,15 \pm 3,34$ в минуту по окончании лечения ($p > 0,05$; табл. 1). Отмечена тенденция к улучшению утренней динамики показателей САД и ДАД: уменьшение УП (на 11,45 и 12,30%; $p > 0,05$ и $p < 0,05$ соответственно), снижение скорости УП (на 15,42 и 17,45%; $p > 0,05$ соответственно; табл. 2).

Через 6 мес терапии отмечено дальнейшее достоверное снижение АД в течение суток со значимым сниже-

Таблица 1. Суточный профиль АД на фоне терапии амлодипином с рамиприлом у больных с АГ, работающих в дневную смену ($M \pm m$)

Показатель	Исходно ($n = 67$)	Через 4 нед ($n = 65$)	Через 6 мес ($n = 61$)	Δ , %	
				4 нед	6 мес
Сутки					
САД, мм рт. ст.	$152,65 \pm 5,67$	$139,36 \pm 3,23^*$	$132,45 \pm 6,78^{**}$	-8,08	-13,24
ДАД, мм рт. ст.	$102,45 \pm 4,11$	$90,78 \pm 3,78^*$	$83,56 \pm 4,45^*$	-11,40	-18,44
ЧСС в минуту	$77,34 \pm 2,68$	$77,67 \pm 3,45$	$78,15 \pm 3,34$	+0,45	+1,04
ВСАД, мм рт. ст.	$19,45 \pm 1,55$	$15,34 \pm 2,12$	$13,34 \pm 2,11^*$	-21,14	-31,42
ВДАД, мм рт. ст.	$16,87 \pm 1,56$	$14,08 \pm 2,56$	$13,10 \pm 2,78$	-16,54	-22,35
ИВ САД, %	$58,27 \pm 5,23$	$46,03 \pm 7,65$	$38,45 \pm 5,45^{**}$	-21,06	-34,02
ИВ ДАД, %	$63,70 \pm 4,21$	$44,56 \pm 6,56^*$	$37,07 \pm 6,56^{**}$	-30,05	-41,81
День					
САД, мм рт. ст.	$158,56 \pm 4,89$	$140,45 \pm 5,43^*$	$134,21 \pm 7,32^{**}$	-11,43	-15,36
ДАД, мм рт. ст.	$104,34 \pm 4,78$	$92,78 \pm 3,21^*$	$85,56 \pm 4,34^{**}$	-11,08	-18,00
ЧСС в минуту	$83,12 \pm 3,01$	$83,23 \pm 4,45$	$84,45 \pm 5,65$	+0,14	+1,58
ВСАД, мм рт. ст.	$21,45 \pm 1,32$	$16,56 \pm 2,34^*$	$14,67 \pm 3,21^{**}$	-22,81	-23,28
ВДАД, мм рт. ст.	$19,12 \pm 1,56$	$14,82 \pm 1,98$	$14,46 \pm 2,78^*$	-22,49	-24,28
ИВ САД, %	$64,34 \pm 4,34$	$48,56 \pm 5,78^*$	$38,56 \pm 6,32^{**}$	-24,53	-40,07
ИВ ДАД, %	$69,45 \pm 4,65$	$49,34 \pm 7,98^*$	$39,87 \pm 6,78^{**}$	-28,96	-42,60
Ночь					
САД, мм рт. ст.	$146,67 \pm 5,41$	$139,67 \pm 6,56$	$129,76 \pm 7,67^*$	-4,78	-11,53
ДАД, мм рт. ст.	$95,67 \pm 3,03$	$89,45 \pm 2,78$	$81,45 \pm 3,21^*$	-6,51	-14,87
ЧСС в минуту	$70,12 \pm 2,56$	$73,67 \pm 3,21$	$73,45 \pm 2,78$	+4,81	+4,54
ВСАД, мм рт. ст.	$17,91 \pm 1,78$	$15,56 \pm 2,45$	$13,34 \pm 1,56^*$	-13,13	-25,52
ВДАД, мм рт. ст.	$14,63 \pm 1,56$	$13,34 \pm 1,65$	$11,78 \pm 1,49^*$	-8,81	-19,49
ИВ САД, %	$51,21 \pm 4,21$	$45,02 \pm 5,43$	$37,06 \pm 3,56^*$	-12,09	-26,45
ИВ ДАД, %	$57,38 \pm 4,67$	$40,78 \pm 6,34^*$	$37,67 \pm 3,32^{**}$	-29,00	-34,35
СИ САД, %	$11,78 \pm 2,09$	$12,56 \pm 2,45$	$13,56 \pm 3,06$	+6,22	+13,13
СИ ДАД, %	$10,45 \pm 1,56$	$11,45 \pm 1,04$	$12,67 \pm 1,12$	+8,71	+17,57

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ (относительно исходного уровня); Δ , % — изменение показателя в процентах от исходного значения.

Таблица 2. Показатели утренней динамики АД у больных с АГ на фоне терапии амлодипином с рамиприлом ($M \pm m$)

Показатель	Исходно (n = 67)	Через 4 нед (n = 65)	Через 6 мес (n = 61)	Δ, %	
				4 нед	6 мес
1-я группа					
Величина УП САД, мм рт. ст.	51,27 ± 3,56	45,35 ± 4,32	37,89 ± 3,67*	-11,45	-26,10
Величина УП ДАД, мм рт. ст.	46,34 ± 2,05	40,47 ± 2,89*	36,78 ± 2,78*	-12,30	-20,64
Время УП САД, ч	2,67 ± 0,43	2,77 ± 0,67	2,98 ± 0,55*	+3,62	+10,41
Время УП ДАД, ч	2,31 ± 0,45	2,57 ± 0,76	2,66 ± 0,43	+10,12	+13,16
Скорость УП САД, мм рт. ст/ч	19,20 ± 1,69	16,24 ± 2,11	13,56 ± 1,45*	-15,42	-27,40
Скорость УП ДАД, мм рт. ст/ч	20,06 ± 1,67	16,56 ± 1,64	13,82 ± 2,08*	-17,45	-31,11
2-я группа					
Величина УП САД, мм рт. ст.	46,78 ± 2,13	40,98 ± 1,98*	36,67 ± 2,18*	-12,34	-21,62
Величина УП ДАД, мм рт. ст.	36,67 ± 1,87	34,38 ± 1,67	32,78 ± 1,64*	-6,25	-10,61
Время УП САД, ч	1,79 ± 0,45	2,22 ± 0,34	2,37 ± 0,48*	+19,37	+24,48
Время УП ДАД, ч	1,61 ± 0,24	1,95 ± 0,45	2,26 ± 0,56*	+17,44	+28,77
Скорость УП САД, мм рт. ст/ч	26,13 ± 1,78	18,45 ± 1,45*	16,17 ± 1,66*	-29,40	-38,12
Скорость УП ДАД, мм рт. ст/ч	22,77 ± 1,23	18,14 ± 1,67*	15,64 ± 1,54*	-20,34	-31,32

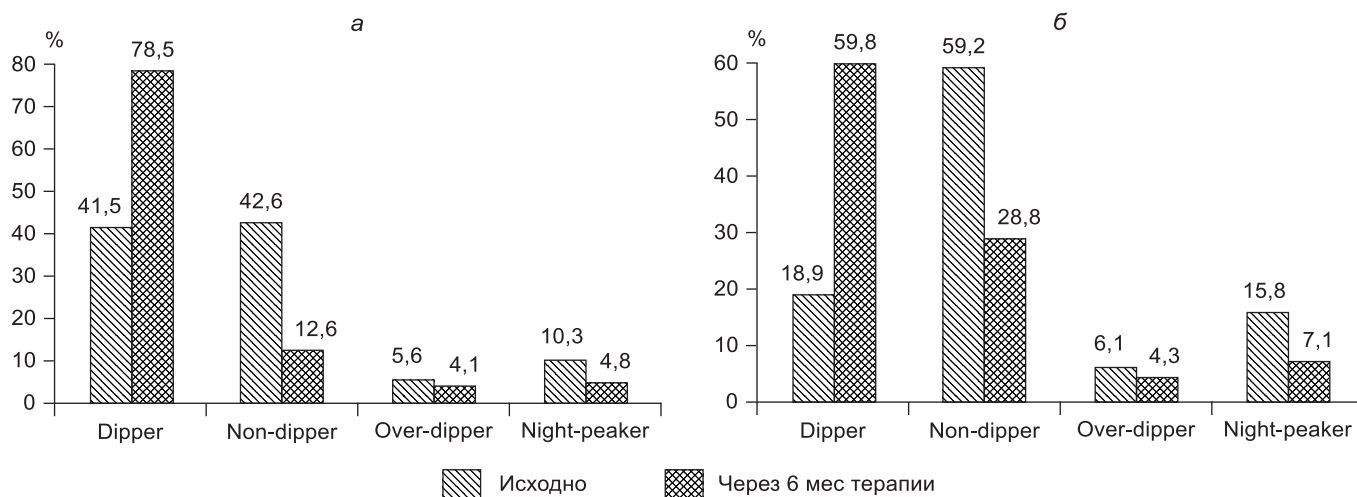
нием среднесуточного и среднедневного АД. В целом среднесуточное АД снизилось с $152,65 \pm 5,67 / 102,45 \pm 4,11$ до $132,45 \pm 6,78 / 83,56 \pm 4,45$ мм рт. ст., что составило 13,24/18,44% снижения по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,01 / p < 0,05$). Констатировано также значимое уменьшение ночного САД и ДАД (на 11,53 и 14,87% соответственно, $p < 0,05$). Наблюдалось снижение среднесуточной вариабельности САД и ДАД (на 31,42 и 22,35% соответственно; $p < 0,01$ и $p > 0,05$), более выраженное в дневное время (на 23,28 и 24,28% соответственно; $p < 0,01$ и $p < 0,05$) в отличие от ночного периода (на 25,52 и 19,49% соответственно; $p < 0,05$). Продолжилось дальнейшее значимое снижение показателей нагрузки давлением во все временные отрезки, более выраженное в дневное время, но они не достигали нормативных значений (см. табл. 1). Отмечено улучшение утренней динамики САД и ДАД с уменьшением УП (на 26,10 и 20,64% соответственно; $p < 0,05$), снижением его скорости (на 27,40 и 31,11% соответственно,

$p < 0,05$; см. табл. 2). Целевой уровень АД был достигнут у 94,4% больных АГ.

При анализе динамики соотношения типов суточного профиля АД на фоне проводимой терапии отмечено увеличение количества dipper до 78,5% пациентов (против 41,5% исходно). Количество over-dipper уменьшилось с 5,6 до 4,1%, non-dipper — с 42,6 до 12,6%, night-reaker — с 10,3 до 4,8% (см. рисунок, а).

Во 2-й группе к концу лечения из исследования выбыло 6 больных: побочный эффект в виде кашля появился у 3 пациентов (у 1 через 4 нед, у 2 к 3—4-му месяцу наблюдения), у 1 больного развился отек лодыжек, у 2 отсутствовала приверженность к лечению. Завершили исследование 57 человек.

При анализе суточного профиля АД комбинация амлодипина с рамиприлом продемонстрировала достаточное корригирующее воздействие на АД в разное время суток уже через 4 нед лечения. Более выраженная закономерность обнаружена через 6 мес терапии



Динамика суточного профиля АД у больных с АГ, работающих в дневную (а) и ночную (б) смены, на фоне терапии амлодипином с рамиприлом.

для САД: значительно снизилось среднесуточное САД — с $162,98 \pm 4,21$ до $136,36 \pm 3,76$ мм рт. ст. (на 16,34%, $p < 0,01$), дневное САД — с $160,67 \pm 6,78$ до $137,05 \pm 5,45$ мм рт. ст. (на 14,71%, $p < 0,01$) и ночное САД — с $164,89 \pm 7,01$ до $135,67 \pm 6,23$ мм рт. ст. (на 17,73%, $p < 0,01$). Отмечено также эффективное снижение ДАД: среднесуточного — с $105,03 \pm 6,12$ до $87,06 \pm 5,32$ мм рт. ст. (на 17,10%, $p < 0,05$), дневного — с $103,45 \pm 3,89$ до $87,34 \pm 3,11$ мм рт. ст. (на 16,10%, $p < 0,05$), ночного — с $105,75 \pm 5,64$ до $86,34 \pm 4,76$ мм рт. ст. (на 18,36%, $p < 0,05$). В целом исходный уровень АД снизился на $26,62/17,97$ мм рт. ст. ($p < 0,01$). К концу лечения выявлено равномерное распределение степени снижения АД. Отмечено снижение повышенной вариабельности АД, более выраженное для среднесуточного, дневного и ночного САД — на 28,42, 25,10 и 32,52% соответственно ($p < 0,01$). Определялось достоверное снижение вариабельности среднесуточного, дневного и ночного ДАД — на 22,31, 20,03 и 21,34% соответственно, $p < 0,01$, $p < 0,05$, $p < 0,01$, не достигнув нормативных значений для дневного ДАД и среднесуточного САД. Нагрузка давлением значительно начала снижаться с 4-й недели лече-

ния с последующим уменьшением во все временные отрезки. Через 6 мес терапии ИВ ДАД уменьшился на больший процент, чем ИВ САД: среднесуточные показатели — на 44,46 и 39,26%, дневные — на 40,29 и 35,44%, ночные — на 47,32 и 41,21% соответственно, однако показатели не достигли нормативных значений ($p < 0,01$; табл. 3). Уменьшение величины и скорости УП АД выявлено уже к концу 4-й недели лечения с последующим улучшением утренней динамики САД и ДАД при 6-месячном наблюдении: уменьшением величины УП (на 21,62 и 10,61%, $p < 0,05$), увеличением времени УП (на 24,48 и 28,77%, $p < 0,05$), снижением скорости УП (на 38,12 и 31,32%, $p < 0,05$) (см. табл. 2). Целевого уровня АД достигли 94,7% больных с АГ.

При 6-месячной терапии отмечено увеличение количества больных с АГ и нормальным суточным профилем АД по типу *dipper* до 59,8% (против 18,9% исходно). Выявлено уменьшение количества больных с АГ с измененным суточным профилем АД: количество *non-dipper* уменьшилось с 59,2 до 28,8%, *over-dipper* — с 6,1 до 4,3%, *night-peaker* — с 15,8 до 7,1% (см. рисунок, б).

При выборе АГТ (рациональных комбинаций и суточных доз АГП) необходимо учитывать трудовой

Таблица 3. Влияние терапии амлодипином с рамиприлом на суточный профиль АД у больных с АГ, работающих посменно (M ± m)

Показатель	Исходно (n = 63)	Через 4 нед (n = 60)	Через 6 мес (n=59)	Δ, %	
				4 нед	6 мес
Сутки					
САД, мм рт. ст.	162,98 ± 4,21	145,15 ± 3,32*	136,36 ± 3,76**	-10,94	-16,34
ДАД, мм рт. ст.	105,03 ± 6,12	93,34 ± 5,45*	87,06 ± 5,32*	-11,14	-17,10
ЧСС, в минуту	82,11 ± 2,34	82,11 ± 2,11	82,15 ± 2,01	—	+0,04
ВСАД, мм рт. ст.	23,05 ± 2,01	19,15 ± 2,09	16,50 ± 2,15**	-17,00	-28,42
ВДАД, мм рт. ст.	18,92 ± 1,45	16,27 ± 1,34*	14,70 ± 1,78**	-13,01	-22,31
ИВ САД, %	64,45 ± 3,98	51,75 ± 2,34*	39,15 ± 2,67**	-19,71	-39,26
ИВ ДАД, %	73,25 ± 3,89	53,05 ± 3,12**	40,69 ± 3,67**	-26,58	-44,46
День					
САД, мм рт. ст.	160,67 ± 6,78	145,56 ± 5,24*	137,05 ± 5,45**	-9,41	-14,71
ДАД, мм рт. ст.	103,45 ± 3,89	94,55 ± 2,37*	87,34 ± 3,11*	-8,61	-16,10
ЧСС, в минуту	84,45 ± 2,89	84,43 ± 3,12	84,44 ± 2,43	-0,03	-0,03
ВСАД, мм рт. ст.	21,96 ± 1,94	18,56 ± 1,55	16,45 ± 1,78**	-15,49	-25,10
ВДАД, мм рт. ст.	17,03 ± 1,65	14,69 ± 1,23	13,62 ± 1,56*	-13,75	-20,03
ИВ САД, %	59,89 ± 3,12	43,03 ± 2,98**	38,67 ± 2,87**	-28,16	-35,44
ИВ ДАД, %	65,14 ± 4,02	47,56 ± 3,21**	38,90 ± 3,56**	-26,99	-40,29
Ночь					
САД, мм рт. ст.	164,89 ± 7,01	145,10 ± 6,34*	135,67 ± 6,23**	-12,01	-17,73
ДАД, мм рт. ст.	105,75 ± 5,64	92,14 ± 4,2*	86,34 ± 4,76*	-12,87	-18,36
ЧСС, в минуту	80,12 ± 3,12	81,24 ± 4,23	81,16 ± 3,13	+1,38	+1,29
ВСАД, мм рт. ст.	24,56 ± 1,78	20,67 ± 1,45	16,56 ± 1,34**	-15,85	-32,52
ВДАД, мм рт. ст.	20,06 ± 1,56	18,06 ± 1,45	15,78 ± 2,17**	-10,00	-21,34
ИВ САД, %	68,98 ± 4,23	55,67 ± 4,67*	40,56 ± 3,12**	-18,11	-41,21
ИВ ДАД, %	80,37 ± 3,78	58,73 ± 4,16**	42,34 ± 3,67**	-26,93	-47,32
СИ САД, %	9,00 ± 1,98	10,56 ± 1,25	12,09 ± 1,09*	+14,78	+25,56
СИ ДАД, %	9,85 ± 1,67	10,67 ± 1,45	12,78 ± 1,34	+7,69	+22,93

график работы больных с АГ, проживающих в условиях Тюменского Севера, ввиду больших повышений нагрузки давлением, вариабельности АД, нарушения суточного ритма АД у работающих в ночную смену по сравнению с работающими в дневную смену. Для достижения целевого уровня АГ суточные дозы амлодипина и рамиприла составили: в 1-й группе больных с АГ $8,3 \pm 1,3$ и $16,5 \pm 2,9$ мг соответственно, во 2-й группе $9,5 \pm 1,5$ и $26,8 \pm 1,5$ мг соответственно.

Наиболее важным фактором снижения риска развития ССО, ассоциированных с АГ, является нормализация АД, однако результаты современных исследований свидетельствуют о неравенстве вазо- и кардиопротективных свойств АГП разных классов и их комбинаций [27]. У большинства больных с АГ для достижения целевого уровня АД необходимо применение комбинированной АГТ сразу, что позволяет добиться большего антигипертензивного эффекта, чем увеличение дозы принимаемого в виде монотерапии препарата до максимальной. Доказана эффективность использования комбинации ИАПФ с АК у пациентов с АГ [29]. Рациональность исследуемой комбинации АГП — амлодипина с рамиприлом основана на синергическом действии отдельных компонентов: действие на гладкие мышечные клетки АК вызывает вазодилатацию, влияя на поступление кальция снаружи внутрь клетки, в то время как ИАПФ снижает активность вазоконстрикторного пептида ангиотензина II и обеспечивает вазодилатацию путем снижения высвобождения кальция внутри клетки и увеличения высвобождения оксида азота.

Отмечена хорошая переносимость комбинированной АГТ амлодипином с рамиприлом. Побочные эффекты проявились у 2,01% пациентов 1-й группы и 2,52% пациентов 2-й группы. Совместное применение АК с ИАПФ позволяет значительно снижать частоту появления побочных эффектов терапии; применение АК позволяет снижать частоту возникновения сухого кашля, который относится к наиболее частым побочным эффектам ИАПФ. Периферический отек, возникающий на фоне приема амлодипина, связан с его выраженным периферическим вазодилатирующим действием, точкой приложения при этом являются прекапиллярные сосуды, кровенаполнение увеличивается, а отток не изменяется. При приеме ИАПФ происходит дополнительное расширение посткапиллярных сосудов, в результате внутрикапиллярное давление снижается [29]. ИАПФ подавляют активность симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, в то время как АК вызывают их активацию [30]. Тахикардия, развивающаяся как реакция на вазодилатацию при приеме АК, при комбинации АК с ИАПФ уменьшается (ИАПФ, подавляя образование ангиотензина II, уменьшают высвобождение норадреналина и снижают центральную симпатическую активность). Комбинация амлодипина с рамиприлом определила снижение АД в течение суток, более выраженное для ДАД. У больных АГ, работающих в дневную смену, большее снижение АД отмечено в дневное время, у работающих в ночную

смену — в ночной период. Это связано с более выраженным повышением средненочных показателей АД во 2-й группе обследуемых. Снижение АД было наименьшим у пациентов с АГ I степени и наибольшим — у больных с АГ III степени. Таким образом, продемонстрировано мощное снижение АД при применении изучаемой АГТ.

На фоне увеличенной вариабельности АД миокард левого желудочка испытывает большую нагрузку, что может сопровождаться ранним развитием гипертрофии кардиомиоцитов и формированием классического типа нарушения трансмитрального кровотока [31]. В последние годы с учетом прогностической значимости вариабельности АД одним из принципов рациональной АГТ является включение в лечебную схему препарата, нормализующего избыточную изменчивость АД. Уменьшение чрезмерной изменчивости АД, наблюдаемое при длительной терапии ИАПФ, может быть связано с улучшением функционального состояния эндотелия. Эффект преимущественного влияния на вариабельность АД амлодипина связан с повышением эффективности автономных регуляторных механизмов, в частности барорефлекса [32]. Одним из таких механизмов влияния АГП на вариабельность АД являются изменения ригидности артерий [33]. При 6-месячной терапии амлодипином с рамиприлом отмечена нормализация вариабельности АД в 1-й группе больных с АГ и дневной вариабельности ДАД во 2-й группе. Выявлено значимое снижение нагрузки давлением (в 1-й группе более выраженное в дневное время, во 2-й группе — в ночной период), не достигавшее нормативных значений. Задача лечения больных с АГ должна состоять не столько в воздействии на УП АД, сколько в обеспечении равномерного антигипертензивного эффекта в течение суток. В связи с этим все большее внимание привлекают показатели равномерности антигипертензивного эффекта. При 6-месячной терапии амлодипином с рамиприлом выявлена значимая положительная динамика УП АД в обеих группах больных с АГ. Нормализация суточного профиля АД во 2-й группе отмечалась в 3 раза чаще, чем в 1-й группе.

Таким образом, установлена высокая антигипертензивная эффективность комбинации амлодипина с рамиприлом, что обуславливает ее целесообразность при лечении больных с АГ с разным графиком работы с применением более высоких доз у работающих в ночную смену.

Выводы

1. При 6-месячной комбинированной терапии амлодипином с рамиприлом практически все больные с артериальной гипертензией достигли целевого уровня артериального давления (у 94,4% работающих в дневную смену и 94,7% работающих посменно). Отмечена хорошая переносимость указанной комбинации антигипертензивных препаратов.

2. При комбинированной терапии амлодипином с рамиприлом произошла нормализация суточного профиля артериального давления в 1,9 раза в группе

больных с артериальной гипертензией, работающих в дневную смену, и в 3,2 раза у работающих в ночную смену.

3. У больных с артериальной гипертензией, работающих в дневную смену, отмечено восстановление variability систолического и диастолического артериального давления, что снижает частоту поражения органов-мишеней. У пациентов с артериальной гипертензией, работающих в ночную смену, в связи с более высокими исходными показателями variability

артериального давления 6-месячная терапия амлодипином с рамиприлом сопровождалась нормализацией variability только для дневного диастолического артериального давления, что повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений, в связи с чем целесообразно назначение таким пациентам третьего антигипертензивного препарата.

4. Комбинация амлодипина с рамиприлом достоверно улучшила утреннюю динамику АД в обеих группах больных с артериальной гипертензией.

Сведения об авторах:

Запесочная Ирина Леонидовна — канд. мед. наук, врач терапевт, зав. городской поликлиникой № 2, Нижневартовск; e-mail: zapesochnaya.irina@bk.ru

Автавдилов Александр Георгиевич — д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и подростковой медицины Российской медицинской академии последилового образования, Москва

ЛИТЕРАТУРА

1. Powles J., Shroufi A., Mathers C. et al. National cardiovascular prevention should be based on absolute disease risks, not levels of risk factors. *Eur. J. Publ. Hlth.* 2010; 20: 103-6.
2. Allender S., Scarborough P., Peto V., Rayner M. British Heart Foundation Health Promotion Research Group, Department of Public Health, University of Oxford. *Health Place.* 2011; 17 (2): 691-5.
3. Сумин А.Н., Барбараш О.Л. Актуальные вопросы лечения артериальной гипертензии (по материалам европейских конгрессов 2010 г.). *Кардиология.* 2012; 5: 88-96.
4. Ford E.S., Capewell S. Proportion of the decline in cardiovascular mortality disease due to prevention versus treatment: public health versus clinical care. *Annu. Rev. Publ. Hlth.* 2011; 32: 5-22.
5. Аронов Д.М., Бубнова М.Г. Реальный путь снижения в России смертности от ишемической болезни сердца. *Кардиосоматика.* 2010; 1: 11-7.
6. Erbel R., Lehmann N., Möhlenkamp S. et al. Subclinical coronary atherosclerosis predicts cardiovascular risk in different stages of hypertension: result of the heinz nixdorf recall study. *Hypertension.* 2012; 59 (1): 44-53.
7. Reappraisal of European Guidelines on hypertension management; a European Society of Hypertension Task Force document. *J. Hypertens.* 2009; 27: 2121-58.
8. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов (4-й пересмотр). *Системные гипертензии.* 2010; 3: 5-26.
9. Gradman A.H., Basile J.N., Carter B.L. et al. Combination therapy in hypertension. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2010; 4: 42-50.
10. Остроумова О.Д., Бондарец О.В., Гусева Т.Ф. β-блокаторы для лечения артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца в российских рекомендациях. *Кардиология.* 2011; 5: 12-5.
11. Обновление Европейских рекомендаций по лечению артериальной гипертензии: анализ Европейского Общества Гипертензии. *Артериальная гипертензия.* 2010; 1: 4-42.
12. Ковалевская Н.А., Козилова Н.А., Бушмакина А.В., Шатунова И.М. Динамика обратного ремоделирования сердца и сосудов у больных гипертонической болезнью в зависимости от выбора и тактики назначения антигипертензивной терапии со старта. *Системные гипертензии.* 2012; 2: 5-10.
13. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2005; 366: 895-906.
14. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2417-28.
15. Преображенский Д.В., Вышинская И.Д. Рамиприл — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента с широким спектром терапевтического действия. *Справочник поликлинического врача.* 2010; 2: 15-20.
16. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Рагова Л.Г. В фокусе внимания — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента: рамиприл при артериальной гипертензии. *Системные гипертензии.* 2011; 3: 5-10.
17. Yusuf S. et al. Telmisartan, ramipril or both in patients at high-risk for vascular events. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1547-53.
18. Моисеев В.С. Рамиприл в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: от исследования HOPE к новым возможностям. *Клиническая фармакология и терапия.* 2008; 1 (4): 1-9.
19. Колос И.П., Мартынюк Т.В., Сафарян А.С. и др. Изучение эффективности терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента рамиприлом и его комбинации с гидрохлоротиазидом у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела: исследование ХАРИЗМА. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2008; 2 (4): 65-71.
20. Luders S., Schrader J., Berger J. et al. The PHARAO study: prevention of hypertension with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in patients with high-normal blood pressure: a prospective, randomized, controlled prevention trial of the German Hypertension League. *J. Hypertens.* 2008; 26 (7): 1487-96.
21. Лупанов В.П. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении и прогнозе жизни больных ИБС и хронической сердечной недостаточности. Фокус на рамиприл. *Артериальная гипертензия.* 2010; 9: 1: 1-7.
22. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: the Antihypertensive and Lipid Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J.A.M.A.* 2002; 288: 2981-97.
23. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipin: the VALUE randomised trial. *Lancet.* 2004; 363: 2021-31.
24. Чазова И.Е., Рагова Л.Г. Антагонисты кальция в лечении артериальной гипертензии (исследование ЭТНА). *Системные гипертензии.* 2005; 1: 25-8.
25. Чазова И.Е., Рагова Л.Г. При всем богатстве выбора другой альтернативы нет. Исследование ЭТНА Плюс (ЭТНА в жизни врача поликлиники). *Системные гипертензии.* 2008; 2: 35-9.
26. Bahl V., Jadhav U., Thacker H. Management of hypertension with the fixed combination of perindopril and amlodipine in daily clinical practice. *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2009; 9: 135-42.
27. Elliott H.L., Meredith P.A. Studies from M.M. Alkhalaf and co-authors have provided new information about heart attack. Preferential benefits of nifedipine GITS in systolic hypertension and in combination with RAS blockade: further analysis of the «ACTION» database in patients with angina. *J. Hum. Hypertens.* 2011; 25: 63-70.
28. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens.* 2007; 25: 1105-87.
29. Mancia G., Laurent S., Agabiti Roseic E. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J. Hypertens.* 2009; 27: 1-38.
30. Fogari R., Malamani G., Zoppi A. et al. Effect on the development of ankle edema of adding delapril to amlodipine in patients with mild to moderate essential hypertension: a three-way crossover study. *Clin.*

Ther. 2007; 29: 413—8.

31. Шустов С.Б., Барсуков А.В., Аль-Язиди М.А. и др. Особенности ремоделирования миокарда у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от степени среднесуточной вариабельности артериального давления. *Артериальная гипертензия.* 2002; 8(2): 54—6.
 32. Parati G., Bilo G. Calcium antagonist added to angiotensin receptor blocker: a recipe for reducing blood pressure variability? Evidence from day-to-day home blood pressure monitoring. *Hypertension.* 2012; 59: 1091—3.
 33. Matsui Y., O'Rourke M.F., Hoshida S. et al. Combined effect of angiotensin II receptor blocker and either a calcium channel blocker or diuretic on day-by-day variability of home blood pressure. *Hypertension.* 2012; 59: 1132—8.
- REFERENCES
1. Powles J., Shroufi A., Mathers C. et al. National cardiovascular prevention should be based on absolute disease risks, not levels of risk factors. *Eur. J. Publ. Hlth.* 2010; 20: 103—6.
 2. Allender S., Scarborough P., Peto V., Rayner M. British Heart Foundation Health Promotion Research Group, Department of Public Health, University of Oxford. *Health Place.* 2011; 17 (2): 691—5.
 3. Sumin A.N., Barbarash O.L. Topical issues of treatment of arterial hypertension (on materials of the European congresses of 2010). *Kardiologiya.* 2012; 5: 88—96. (in Russian)
 4. Ford E.S., Capewell S. Proportion of the decline in cardiovascular mortality disease due to prevention versus treatment: public health versus clinical care. *Annu. Rev. Publ. Hlth.* 2011; 32: 5—22.
 5. Aronov D.M., Bubnova M.G. Real way of decrease in Russia coronary heart disease mortality. *Kardiosomatika.* 2010; 1: 11—7. (in Russian)
 6. Erbel R., Lehmann N., Möhlenkamp S. et al. Subclinical coronary atherosclerosis predicts cardiovascular risk in different stages of hypertension: result of the heinz nixdorf recall study. *Hypertension.* 2012; 59 (1): 44—53.
 7. Reappraisal of European Guidelines on hypertension management; a European Society of Hypertension Task Force document. *J. Hypertens.* 2009; 27: 2121—58.
 8. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. Recommendations of the Russian medical society about an arterial hypertension and All-Russian scientific organization of cardiologists (the 4th revision). *Sistemnyye gipertenzii.* 2010; 3: 5—26. (in Russian)
 9. Gradman A.H., Basile J.N., Carter B.L. et al. Combination therapy in hypertension. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2010; 4: 42—50.
 10. Ostroumova O.D., Bondarets O.V., Guseva T.F. β -blockers for treatment of an arterial hypertension and coronary heart disease in the Russian recommendations. *Kardiologiya.* 2011; 5: 12—5. (in Russian)
 11. Updating of the European recommendations about treatment of arterial hypertension: analysis of the European Society of Hypertension. *Arterial'naya gipertenziya.* 2010; 1: 4—42. (in Russian)
 12. Kovalevskaya N.A., Koziolova N.A., Bushmakina A.V., Shatunova I.M. Dinamika of the return remodeling of heart and vessels at patients with a hypertensive illness depending on a choice and tactics of purpose of antigipertenzivny therapy from start. *Sistemnyye gipertenzii.* 2012; 2: 5—10. (in Russian)
 13. Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2005; 366: 895—906.
 14. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2417—28.
 15. Preobrazhenskiy D.V., Vyshinskaya I.D. Ramipril — inhibitor of angiotenzinprevrashchayushchy enzyme with a wide range of therapeutic action. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha.* 2010; 2: 15—20. (in Russian)
 16. Chazova I.E., Martynyuk T.V., Ratova L.G. In attention focus — inhibitors of angiotenzinprevrashchayushchy enzyme: ramipril at an arterial hypertension. *Sistemnyye gipertenzii.* 2011; 3: 5—10. (in Russian)
 17. Yusuf S. et al. Telmisartan, ramipril or both in patients at high-risk for vascular events. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1547—53.
 18. Moiseev V.S. Ramipril in treatment and prevention warm the vascular diseases: from the research HOPE to new opportunities. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2008; 1 (4): 1—9. (in Russian)
 19. Kolos I.P., Martynyuk T.B., Safaryan A.S. et al. Studying of efficiency of therapy by inhibitor of angiotenzinprevrashchayushchy enzyme ramiprily and its combination with a hydrochlorothiazide at patients with an arterial hypertension and excess body weight: research CHARISMA. *Kardiovascularnaya terapiya i profilaktika.* 2008; 2 (4): 65—71. (in Russian)
 20. Luders S., Schrader J., Berger J. et al. The PHARAO study: prevention of hypertension with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in patients with high-normal blood pressure: a prospective, randomized, controlled prevention trial of the German Hypertension League. *J. Hypertens.* 2008; 26 (7): 1487—96.
 21. Lupanov V.P. Inhibitors of angiotenzinprevrashchayushchy enzyme in treatment and the forecast of life of sick IBS and chronic heart failure. Focus on ramiprily. *Arterial'naya gipertenziya.* 2010; 9: 1: 1—7. (in Russian)
 22. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: the Antihypertensive and Lipid Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J.A.M.A.* 2002; 288: 2981—97.
 23. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipin: the VALUE randomised trial. *Lancet.* 2004; 363: 2021—31.
 24. Chazova I.E., Ratova L.G. Antagonists of calcium in treatment of an arterial hypertension (research ETNA). *Sistemnyye gipertenzii.* 2005; 1: 25—8. (in Russian)
 25. Chazova I.E., Ratova L.G. At all richness of a choice of other alternative isn't present. The research ETNA Plus (ETNA in life of the doctor of polyclinic). *Sistemnyye hipertenzii.* 2008; 2: 35—9. (in Russian)
 26. Bahl V., Jadhav U., Thacker H. Management of hypertension with the fixed combination of perindopril and amlodipine in daily clinical practice. *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2009; 9: 135—42.
 27. Elliott H.L., Meredith P.A. Studies from M.M. Alkhalaf and co-authors have provided new information about heart attack. Preferential benefits of nifedipine GITS in systolic hypertension and in combination with RAS blockade: further analysis of the «ACTION» database in patients with angina. *J. Hum. Hypertens.* 2011; 25: 63—70.
 28. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens.* 2007; 25: 1105—87.
 29. Mancia G., Laurent S., Agabiti Roseic E. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J. Hypertens.* 2009; 27: 1—38.
 30. Fogari R., Malamani G., Zoppi A. et al. Effect on the development of ankle edema of adding delapril to manidipine in patients with mild to moderate essential hypertension: a three-way crossover study. *Clin. Ther.* 2007; 29: 413—8.
 31. Shustov S.B., Barsukov A.V., Al-Yazidi M.A. et al. Features of remodeling of a myocardium at patients with arterial hypertension depending on degree of average daily variability of arterial pressure. *Arterial'naya gipertenziya.* 2002; 8: 2: 54—6. (in Russian)
 32. Parati G., Bilo G. Calcium antagonist added to angiotensin receptor blocker: a recipe for reducing blood pressure variability? Evidence from day-to-day home blood pressure monitoring. *Hypertension.* 2012; 59: 1091—3.
 33. Matsui Y., O'Rourke M.F., Hoshida S. et al. Combined effect of angiotensin II receptor blocker and either a calcium channel blocker or diuretic on day-by-day variability of home blood pressure. *Hypertension.* 2012; 59: 1132—8.

Поступила 29.04.14

Received 29.04.14