

# ОПТИМИЗАЦИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

## OPTIMIZATION OF COMBINED ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

*L. Koshimbaeva*

**Summary.** Justification: arterial hypertension (AH) is one of the most common diseases and the leading risk factor for coronary heart disease, myocardial infarction, stroke, vascular lesions, chronic kidney disease and premature death. The main objective of treatment of hypertension, according to modern strategies and results of multicenter studies, is to achieve the target blood PRESSURE level, ensuring the protective effect of antihypertensive agents on target organs, as well as the maximum reduction of the risk of cardiovascular complications and mortality.

**Objective:** to improve the efficiency of diagnosis and treatment of patients with stage II hypertension 2–3 degrees based on the study of daily blood PRESSURE monitoring, blood lipid spectrum, systemic inflammation and uric acid levels, correction of the detected disorders using lisinopril with amlodipine, bisoprolol with amlodipine and rosuvastatin with ravisol.

**Results:** according to our study, the use of rosuvastatin at a dose of 10 mg in patients with hypertension led to a significant decrease in SC by 20% (P0, 05). The most pronounced dynamics of the level of SC was observed in the group of patients who alternately received combined drugs. This indicates, obviously, evidence of the pleiotropic ability to influence drugs such as lisinopril, amlodipine and rosuvastatin on the level of SC. When combined treatment of patients with Ah ravisol observed better dynamics of the level of SC in group I patients at 26.1% (P0, 01), II-23.6% (P0, 01), III-27.7% (P0, 01).

The results of our study found that the level of SC is associated with both SAD and DADAM. There is a relationship between the average daily PAO ( $r=0.39$ ;  $p<0.05$ ) and heart rate ( $r=0.51$ ;  $p<0.05$ ).

**Conclusion:** in the course of treatment with combined antihypertensive agents, there was a significant decrease in SmaD indicators. The most effective treatment is in a group of patients who alternately received combined drugs

**Keywords:** антигипертензивная терапия, гипертоническая болезнь, рависол, артериальная гипертензия.

**Кошмбаева Лейла Акыновна**

Терапевт, ГБУЗ ГКБ 1 г. Нальчика; дежурный кардиолог,  
ГБУЗ КГБ 2 г. Нальчика  
azarar@rambler.ru

**Аннотация.** Обоснование: артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных заболеваний и ведущим фактором риска развития ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, инсульта, сосудистых поражений, хронической болезни почек и преждевременной смерти. Основной задачей лечения АГ, согласно современных стратегий и результатов многоцентровых исследований, является достижения целевого уровня АД, обеспечение протективного влияния антигипертензивных средств на органы-мишени, а также максимальное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности.

**Цель:** повышение эффективности диагностики и лечения больных АГ II стадии 2–3 степеней на основе изучения суточного мониторирования АД, показателей липидного спектра крови, системного воспаления и уровня мочевой кислоты, коррекции выявленных нарушений с помощью применения лизиноприла с амлодипином, бисопролола с амлодипином и розувастатина с рависолом.

**Результаты:** по данным нашего исследования применение розувастатина в дозе 10 мг пациентам с АГ привело к достоверному уменьшению СК на 20% ( $p0,05$ ). Самая выраженная динамика уровня СК наблюдалась в группе больных, поочередно получавшей комбинированные лекарственные средства. Это свидетельствует, очевидно, свидетельствует о плеотропной способности влиять таким препаратам, как лизиноприл, амлодипин и розувастатин на уровень СК. При сочетанном лечении больных АГ с рависолом наблюдается лучшая динамика уровня СК в I группе больных на 26,1% ( $p0,01$ ), во II — на 23,6% ( $p0,01$ ), в III — на 27,7% ( $p0,01$ ).

Результатами нашего исследования установлено, что уровень СК связан как с САД, так и по ДАДАМ. Существует зависимость между СК среднесуточным ПАО ( $r=0,39$ ;  $p<0,05$ ) и ЧСС ( $r=0,51$ ;  $p<0,05$ ).

**Заключение:** В процессе лечения комбинированными антигипертензивными средствами отмечено достоверное снижение показателей СМАД. Наиболее эффективным является лечение в группе больных, которые поочередно получали комбинированные лекарственные средства

**Ключевые слова:** антигипертензивная терапия, гипертоническая болезнь, рависол, артериальная гипертензия.

## Обоснование

**А**ртериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных заболеваний и ведущим фактором риска развития ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, инсульта, сосудистых поражений, хронической болезни почек и преждевременной смерти. Результаты эпидемиологических исследований показали высокую распространенность АГ, в России в 2017 году зарегистрировано 10 450 502 больных с АГ. Способствуют возникновению осложнений и ухудшению течения сердечно-сосудистых заболеваний различные факторы риска и их сочетания.

Основной задачей лечения АГ, согласно современных стратегий и результатов многоцентровых исследований, является достижения целевого уровня АД, обеспечение протективного влияния антигипертензивных средств на органы-мишени, а также максимальное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности.

Основным условием уменьшения вероятности осложнений АГ является достижение целевого уровня АД, что часто требует сочетания нескольких антигипертензивных средств. При выборе гипотензивных методов необходимо учитывать ЧСС, поскольку установлена четкая связь между ЧСС и возникновением неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений. На сегодня перспективной является комбинированная антигипертензивная терапия с использованием фиксированных комбинаций, которым отдают предпочтение даже на первых этапах АГ. Согласно рекомендациям, не менее 50–75% больных АГ требуют назначения комбинированного лечения. Как стартовую комбинированную терапию следует назначать всем больным с уровнем АД 160/100 мм рт. ст. и выше или с высоким сердечно-сосудистым риском. При комбинированной терапии используют меньшие дозы лекарственных средств, что снижает риск побочных эффектов [9, с. 25].

Антигипертензивные средства при длительном приеме должны одновременно обеспечивать терапевтический эффект, быть метаболически нейтральным, с минимальными побочными эффектами и оказывать положительное влияние на сопутствующую кардиальную и другую патологию. Антагонисты кальция (АК) относятся к ведущим и первоочередных средств лечения АГ. Они обладают антигипертензивным, антиангинальным, антиатерогенным и антиаритмическим эффектом, кардио — и нефропротективного действия, снижают давление в легочной артерии и активность агрегации тромбоцитов.

В настоящее время существует доказательная база, которая позволяет рассматривать повышение ЧСС как не-

зависимого фактора риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, а также предиктора нефатальных сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ. Все это делает необходимым использование лекарственных средств, способных эффективно снижать ЧСС, среди которых  $\beta$ -адреноблокаторы ( $\beta$ -АБ) занимают ведущую позицию.

## Цель

Повышение эффективности диагностики и лечения больных АГ II стадии 2–3 степеней на основе изучения суточного мониторирования АД, показателей липидного спектра крови, системного воспаления и уровня мочевины, коррекции выявленных нарушений с помощью применения лизиноприла с амлодипином, бисопролола с амлодипином и розувастатина с рависолом.

## Методы

## Дизайн исследования

Обсервационное одноцентровое одномоментное (поперечное).

## Критерии соответствия

Среди больных с АГ было 60 мужчин (42,6%) и 81 женщина (57,4%), средний возраст которых составил  $54,6 \pm 8,11$  лет. Преобладали больные в возрасте от 50 до 59 лет — 64 человека (45,4%) как среди мужчин, так и среди женщин. Не исключено, что физическая и психологическая перегрузка в трудоспособном возрасте влияет на уровень заболеваемости (таблица 1)

## Условия проведения

Рандомизацию больных АГ проводили в порядке поступления в стационар или обращением на консультацию [7, с. 16]. Критериями включения в исследование были: наличие эссенциальной АГ II стадии 2–3 степени с высоким и очень высоким риском, в которых по результатам предыдущего лечения не достигнуто целевого уровня АД.

## Продолжительность исследования

Исследование продолжалось с декабря 2018 г. по апрель 2019 г.

## Описание медицинского вмешательства

Образцы для исследования получены методом венопункции с забором проб крови в пробирки с антикоагулянтом ЭДТА.

Таблица 1. Распределение больных по возрасту и полу

Возраст	Мужчины (n = 60)		Женщины (n = 81)		Всего (n = 141)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
	1	2	3	4	5	6
До 40	5	8,3	2	2,6	7	4,9
41–50	17	28,3	20	24,7	37	26,2
51–59	26	43,4	38	46,9	64	45,4
60 и старше	12	20	21	25,8	33	23,5

### Основной исход исследования

Конечной точкой исследования являлось подтверждение эффективности диагностики и лечения больных АГ II стадии 2–3 степени.

### Анализ в подгруппах

Диагноз АГ устанавливали, если среднесуточный АД превышало 130/80 мм рт. ст. Целевым уровнем АД при офисном измерении считали 140/90 мм рт. ст. при суточном мониторинге — 130/80 мм рт. ст.

В обследование не включали больных с симптоматической АГ, с пороками сердца, инфарктом миокарда и острым нарушением мозгового кровообращения в анамнезе, с тяжелой СН (III — IV ФК по NYHA), тяжелыми нарушениями ритма сердца и проводимости, признаками тромбофлебита, тромбоэмболии, печеночной и почечной недостаточностью, онкологическими, эндокринными, иммунными, инфекционными и бронхолегочными заболеваниями.

Контрольную группу составили 20 практически здоровые лица без повышенных показателей АД, АГ в анамнезе, которые не находились на диспансерном наблюдении по поводу соматической патологии.

Гипертензивное сердце диагностировано у 119 (84,4%) больных по данным клинического обследования и ЭхоКГ. Ангиопатия сетчатки выявлена у 84 (59,6%) больных: I степень — у 37 (26,3%), II — у 47 (33,3%). У 28 (19,9%) больных установлена транзиторная протеинурия. В 82 (58,2%) диагностировано сочетание АГ с ИБС (стабильная стенокардия напряжения II–III ФК). Нарушение ритма (суправентрикулярная тахикардия, фибрилляция предсердий, одиночная желудочковая экстрасистолия) выявлено у 29 (20,6%) больных.

Средняя продолжительность заболевания составляла  $7,24 \pm 3,17$  лет. До 5 лет было 40 (28,4%), 5–10 лет — 61 (43,2%), более 10 лет — 40 (28,4%) больных.

### Методы регистрации исходов

Обследование больных проводили на основе общепринятых современных информационных методов, которые включали анамнестические, клиничко-лабораторные и инструментальные исследования [5, с. 50]. Во время проведения обследований руководствовались «этическими принципами проведения научных медицинских исследований с участием человека» (Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации).

Контроль АД является одной из основных целей лечения АГ. Длительное время понятие контроля АО ограничивалось лишь достижением целевого уровня офисного АД. Тем не менее, с появлением метода ДМАТ появились данные, что офисное АО — это лишь маленькая частица от истинного ад. Если при повышении его уровня риск сердечно-сосудистых осложнений увеличивается постепенно и почти линейно, то при отсутствии контроля АД в течение суток риск начинает расти в геометрической прогрессии. На сегодня СМАД все чаще признают необходимым для установления диагноза и ведения больных АГ. Безусловно, СМАД является наиболее информативным способом диагностики АГ при контроле эффективности антигипертензивной терапии. Оно позволяет не только оценить уровень АД, но и получить целый ряд дополнительных показателей, которые имеют независимое прогностическое значение [3, с. 18].

Нами в течение 30 дней осуществлялся контроль офисного АД и ЧСС, оценивали эффективность проводимой терапии, регистрировали случаи побочных реакций.

Измерение офисного АД проводили согласно рекомендациям (трижды с интервалом 2 минуты при спокойном состоянии пациента в сидячем положении) стандартным сфигмоманометром. ЧСС определяли после второго измерения АД.

При проведении СМАД перед установкой аппарата пациента знакомили с целью и задачей исследования, с режимом измерения давления. Пациент вел дневник,

Таблица 2. Показатели индекса массы тела у обследуемых больных

Показатель	Контрольная группа (n=20)	I группа (n=49)	II группа (n=47)	III группа (n=45)
Индекс массы тела	25,6±2,3	27,6±3,7	26,9±3,9	28,8±3,6

в котором отмечал режим дня, эмоциональную и умственную нагрузку, изменения в самочувствии, время приема лекарств и процедур, с обязательным указанием периода сна и активности. Манжету накладывали на «нерабочей» руке больного, однако при асимметрии АД на обеих руках больше 10 мм рт.ст., на руке с большим уровнем АД. Манжетку фиксировали на плечи на 2 см выше локтевого сгиба, чтобы она не соскальзывала, монитор фиксировали на поясе. Для получения результатов показателей АД в течение суток использовали суточный монитор измерения АД осцелометричным методом ABPM50 (NEACO, London), регистрацию показателей проводили каждые 15 мин. днем (06:00–22:00) и каждые 30 мин. ночью (22:00–06:00).

#### Статистический анализ

Статистическая оценка данных проводилась с помощью программы Statistical Package for Social Sciences (SPSS; Chicago, IL, USA), версия 12. Непрерывные переменные выражаются в виде среднего ± стандартное отклонение и дискретные переменные в процентах. Непрерывные переменные сравнивались с помощью Т-критерия Стьюдента.

### Результаты

#### Объекты (участники) исследования

Согласно поставленной цели и задач в основе работы лежит анализ результатов комплексного клинического, лабораторного и инструментального обследования 161 лица, репрезентативных по возрасту и полу. В исследование включен 141 больной АГ II стадии 2–3 степени, которые находились на стационарном лечении в кардиологическом отделении городской клинической больницы скорой медицинской помощи г. Москвы, и 20 практически здоровых лица.

Среди больных с АГ было 60 мужчин (42,6%) и 81 женщина (57,4%), средний возраст которых составил 54,6±8,11 лет. Преобладали больные в возрасте от 50 до 59 лет — 64 человека (45,4%) как среди мужчин, так и среди женщин. Не исключено, что физическая и психологическая перегрузка в трудоспособном возрасте влияет на уровень заболеваемости

#### Основные результаты исследования

Для лечения больных АГ использовали комбинированные лекарственные средства (лизиноприл 10 мг с амлодипином 5 мг и/или бисопролол 5 мг с амлодипином), которые назначали в зависимости от показателей СМАД. С гипополипидемической терапии применяли розувастатин 10 мг.

Согласно среднесуточного уровня ЧСС по данным СМАД и характера лечения больные распределены на 3 группы.

I группа (n = 49) — среднесуточная ЧСС составила менее 70 уд./мин. — получала фиксированную комбинацию лизиноприла 10 мг и амлодипина 5 мг:

- 1 подгруппа (n = 26) — розувастатин 10 мг;
- 2 подгруппа (n = 23) — розувастатин 10 мг + рависол;

II группа (n = 47) — среднесуточная ЧСС составила более 80 уд./мин. — получала фиксированную комбинацию бисопролола 5 мг и амлодипина 5 мг (алотендин 5/5):

- 1 подгруппа (n = 23) — розувастатин 10 мг;
- 2 подгруппа (n = 24) — розувастатин 10 мг + рависол;

В III группе (n = 45) — среднесуточная ЧСС составляет 70–80 уд./мин. — поочередно получала комбинации лизиноприла 10 мг и амлодипином 5 мг, бисопролола 5 мг и амлодипином 5 мг:

- 1 подгруппа (n = 23) — розувастатин 10 мг;
- 2 подгруппа (n = 22) — розувастатин 10 мг + рависол.

В результате проведенного анализа установлено, что во всех трех группах больных до лечения наблюдали повышенный уровень СК в сравнении с контрольной группой (289,37±17,34 мкмоль/л). В I группе больных показатель больше на 25,8% (390,16±32,35 мкмоль/л; p0,01), во II группе — на 21,2% (367,36±32,2 мкмоль/л; p0,05), в III группе — 27,2% (397,64±37,53 мкмоль/л; p0,01). Установлено, что уровень СК у обследуемых больных превышал показатели практически здоровых лиц женщин — на 49,1% (p0,01), что свидетельствует о более высокий риск неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений у лиц женского пола. Самый высокий уровень СК наблюдали у больных в возрасте 51–60 лет (p0,01), однако с длительностью заболевания

менее 5 лет ( $p < 0,01$ ), поэтому следует учитывать этот показатель при начальной АГ.

Принимая во внимание аргументы в пользу роли СК в прогрессировании АГ и развития сердечно-сосудистых осложнений, актуальным является вопрос фармакологической коррекции ГУ у этой категории пациентов. Результаты ретроспективного анализа исследования AMIS указывают на то, что уменьшение урикемии под влиянием лечения (аллопуринол, колхицин или пробеницид) ассоциируется с улучшением прогноза у больных острым инфарктом миокарда. Антигипертензивные препараты разнонаправленно влияют на уровень СК. АК, и-АПФ, а большинство сартане нейтральные по отношению к пуриновому метаболизму [1, с. 29]. Незначительное влияние на уровень мочевой кислоты оказывают препараты, которые часто назначаются больным АГ с целью улучшения прогноза — статины и ацетилсалициловая кислота. Применение статинов ассоциируется со снижением сывороточного уровня мочевой кислоты от 3,6 до 10% по результатам различных численных исследований. По данным нашего исследования применение розувастатина в дозе 10 мг пациентам с АГ привело к достоверному уменьшению СК на 20% ( $p < 0,05$ ). Самая выраженная динамика уровня СК наблюдалась в группе больных, поочередно получавшей комбинированные лекарственные средства. Это свидетельствует, очевидно, свидетельствует о плеотропной способности влиять таким препаратам, как лизиноприл, амлодипин и розувастатин на уровень СК. При сочетанном лечении больных АГ с рависолом наблюдается лучшая динамика уровня СК в I группе больных на 26,1% ( $p < 0,01$ ), во II — на 23,6% ( $p < 0,01$ ), в III — на 27,7% ( $p < 0,01$ ).

Результатами нашего исследования установлено, что уровень СК связан как с САД, так и по ДАДАМ. Существует зависимость между СК среднесуточным ПАО ( $r = 0,39$ ;  $p < 0,05$ ) и ЧСС ( $r = 0,51$ ;  $p < 0,05$ ).

Достоверное снижение уровня мочевой кислоты под влиянием комплексного лечения с применением рависола улучшает клиническое течение АГ и контроль АД. Снижение СК под влиянием комбинированной антигипертензивной и статинотерапии лежит в основе индивидуализированного подхода и оптимизации лечения пациентов с АГ II стадии.

По мнению некоторых исследователей, различным типам геометрии ЛЖ могут соответствовать определенные нарушения гемодинамики: при концентрической гипертрофии ЛЖ чаще выявляют повышение периферического сопротивления, тогда как у больных с эксцентричной гипертрофией ЛЖ — увеличенный сердечный выброс. В исследованиях группы R. V. Devereux доказано, что геометрический тип ЛЖ также тесно связан с даль-

нейшим прогнозом заболевания [8, с. 153]. Наибольшее количество ССУ в течение 10 лет наблюдалось при концентрическом типе ГЛШ, наименьшее — при нормальном типе. У больных с концентрическим типом гипертрофии ЛЖ частота ССЗ составляла 31%, а осложнения были у 21% больных. Эксперты Европейского общества АГ предлагают относить больных с концентрическим типом гипертрофии к группе пациентов высокого риска, а с эксцентричной — к группе промежуточного риска. Однако на сегодня в существующих рекомендациях четких указаний по этому поводу нет. В исследовании LIFE не было показано достоверной связи между типом геометрии ЛЖ, который определялся в начале исследования, и прогнозом. В этом исследовании распределение пациентов по типу геометрии ЛЖ составлял 19,1% — имели нормальную геометрию ЛЖ, 10,5% — концентрическое ремоделирование ЛЖ, 46,5% — эксцентрическую гипертрофию ЛЖ и 23,9% — концентрическую. В исследовании PAMELA концентрическая гипертрофия ЛЖ составляла лишь 29%, тогда как эксцентрическая — 71%.

По результатам нашего исследования у больных АГ II стадии выявлены все четыре типа ремоделирования миокарда. Преобладали больные с эксцентричной в 52 (36,9%) больных, концентрической у 45 (31,9%) гипертрофией ЛЖ. Нормальная геометрия наблюдалась у 30 (21,3%) больных, концентрическое ремоделирование — у 12 (8,5%).

При обследовании больных АГ II стадии 2–3 степени изолированная гипертрофия перегородки наблюдалась у большинства больных — 83,7%, гипертрофия перегородки и задней стенки ЛЖ — в 79 (56%). Гипертрофия перегородки в пределах 1,2–1,3 см выявлена у 73 (61,9%) больных, 1,4–1,5 см — в 37 (31,4%), более 1,6 см — у 8 (6,8%), что ассоциируется с большим риском возникновения сердечно-сосудистых осложнений.

Дилатация ЛЖ обнаружена у 13 (9,2%) больных, дилатация правого желудочка — ПШ) — в 16 (11,3%), дилатация обоих желудочков — в 3 (2,1%).

У больных с эксцентричной гипертрофией выявлено суправентрикулярную экстрасистолию в 4 (10,8%) больных, фибрилляцию предсердий — в 20 (54,6%), желудочковую экстрасистолию — у 1 (2,7%). Дилатацию ЛП диагностирована у большинства больных (18,4%) с эксцентричной гипертрофией. Среди больных с концентрической гипертрофией суправентрикулярная экстрасистолия наблюдалась у 2 (6,2%) больных, желудочковая — в 1 (3,1%). При нормальной геометрии ЛЖ выявлен один случай суправентрикулярной экстрасистолии. В целом сравнительный анализ не выявил существенной разницы между группами в наличии аритмий. Преобладание фибрилляции предсердий у больных с эксцен-

тричной гипертрофией обусловлено, возможно, дилатацией полости ЛП.

У 40 (28,4%) больных наблюдалась дилатация ЛП, у 29 (20,5%) женщин и 11 (7,8%) мужчин. При этом средний размер ЛП у женщин составил  $4,02 \pm 0,3$  см, у мужчин —  $4,5 \pm 0,3$  см.

Своевременное диагностирование геометрического типа ЛЖ с его систолической или диастолической дисфункцией позволит на ранних этапах выбрать схему коррекции факторов кардиоваскулярного риска для предотвращения гипертрофии миокарда ЛЖ и возникновения сердечно-сосудистых осложнений.

## Обсуждение

Известно, что АГ провоцирует атеросклеротические изменения в стенках артерий и приводит к возникновению осложнений, в результате механического повреждения эндотелия турбулентным током крови. Другой механизм-влияние на функцию эндотелия. Эндотелий представляет собой промежуточное звено между механическими, гемодинамическими, гуморальными и метаболическими факторами. Повреждение эндотелия приводит к повышению проницаемости сосудистой стенки с проникновением из липидов, свободных радикалов, эндотелина-1 и фактора роста [6, с. 12]. Системное воспаление рассматривается как один из ключевых патогенетических механизмов развития сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, активация воспаления низкой градации признана одним из факторов развития и прогрессирования АГ, сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий.

Бессимптомная гиперурикемия распространена у больных АГ, проявляется в 25–40% больных с впервые установленным диагнозом гипертензии, в 80% — с тяжелой АГ и у 50% тех, кто принимает диуретики. Установлено, что кардиоваскулярный риск возрастает при повышении уровня мочевой кислоты как независимого фактора риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Основной задачей лечения АГ, согласно современных стратегий и результатов многоцентровых исследований, является максимальное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности с одновременным достижением целевого уровня АД, обеспечение протективного влияния антигипертензивных средств на органы-мишени.

Целью работы было повысить эффективность лечения больных артериальной гипертензией II стадии 2–3 степеней на основе изучения особенностей суточного мониторирования АД, показателей липидного спектра

крови, системного воспаления и уровня мочевой кислоты, коррекции выявленных нарушений с помощью применения комбинаций лизиноприла с амлодипином и бисопролола с амлодипином и рависолом. Это потребовало выполнения следующих задач: проведение анализа показателей СМАД, изучение показателей липидного спектра крови, исследование изменения показателей неспецифического системного воспаления, анализ уровня мочевой кислоты у больных АГ II стадии 2–3 степени [4, с. 159]. На основе результатов исследования разработать метод комплексного применения комбинаций лекарственных средств лизиноприла с амлодипином и бисопролола с амлодипином в сочетании с фитокомплексом рависола, проанализировать эффективность применения комбинированной антигипертензивной терапии в сочетании с рависолом и их влияние на показатели СМАД, липидного спектра крови, неспецифического системного воспаления и уровня СК.

Для выполнения поставленных задач проведено комплексное обследование 141 больного АГ II стадии. Рандомизацию больных АГ проводили в порядке поступления в стационар или обращении на консультацию. Контрольную группу составили 20 практически здоровые лица без повышенных показателей АД, АГ в анамнезе, которые не находились на диспансерном наблюдении по поводу соматической патологии. Обследование проводили при обращении больных и после 30 дней лечения. За 3 суток до начала исследования больным отменен, при возможности, антигипертензивные лекарственные средства.

Основным условием уменьшения вероятности осложнений АГ было достижение целевых уровней АД, что, в свою очередь, обуславливает частую потребность в сочетании нескольких антигипертензивных средств. Считается целесообразным учитывать ЧСС при выборе гипотензивных препаратов, поскольку установлена четкая связь между ЧСС и развитием АГ, неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений.

Согласно поставленных задач распределение больных происходил в зависимости от показателей СМАД и лечебной тактики. Если среднесуточная ЧСС более 80 уд./мин. назначают фиксированную комбинацию бисопролола и амлодипина, если ЧСС меньше 70 уд./мин. — лизиноприла и амлодипина, если ЧСС в пределах 70–80 уд./мин. назначают сочетание комбинации бисопролола и амлодипина + лизиноприла и амлодипина. В зависимости от дополнительного применения рависола к гипотензивной терапии (розувастатин 10 мг) группы делятся на две подгруппы.

До лечения у всех обследованных больных наблюдалось повышение показателей, которые отражают прессор-

ные нагрузки АД, в частности среднесуточные, дневные и ночные значения САД, ДАД и ИК, а также недостаточное ночное снижение АД. В начале исследования в 101 из 141 больного (71,6%) наблюдался диспропорциональный суточный ритм, недостаточное снижение АД в ночные часы. Суточный профиль АД «non-dipper» выявлен у 46 (32,6%) больных, «night-peaker» (устойчивое повышение ночного АД) — у 34 (24,1%), «over-dipper» (чрезмерным падением АД в ночное время) — у 21 (14,9%).

После лечения выявлена положительная динамика показателей ДМАТ во всех группах больных. Наилучшая эффективность лечения отмечена в группе больных, которые поочередно принимали бисопролол с амлодипином и лизиноприл с амлодипином: достоверное снижение среднедневного ( $p<0,001$ ), средненочного ( $p<0,001$ ) и среднесуточного ( $p<0,001$ ) АО. Следует заметить, что даже у незначительной части больных, которые не достигали целевого значения АД, применение комбинированной терапии способствовало снижению САД/ДАД на величину больше 10/5 мм рт. ст., считающийся критерием эффективности антигипертензивной терапии.

В процессе лечения наблюдали снижение ПАО как независимо фактора риска коронарного атеросклероза и гипертрофии левого желудочка.

Дополнительное назначение рависола способствовало нормализации нарушений суточного профиля АД у большего количества больных (94,2%), которые имели в начале лечения диспропорциональный характер циркадного ритма. Возможность более выраженного корректирующего влияния дополнительного приема рависола на регуляцию суточного ритма АД следует учесть при выявленных у больных патологических типов ДИ, что является фактором риска повреждения органов-мишеней и развития сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт).

Во всех группах больных после проведенного лечения ЧСС снизилась до целевых уровней и составляла в пределах от  $60,6\pm 3,48$  до  $65,3\pm 3,87$  уд/мин. Наиболее выраженное влияние на ЧСС наблюдали в группе больных, получавших бисопролол с амлодипином, она снизилась на 31,1% в 1 подгруппе и на 29,9% — при дополнительном употреблении рависола, что указывает на нейтральную действие на ЧСС. В группе больных, которые поочередно получали комбинированные лекарственные средства этот показатель снизился на 17,4%, что указывает на более мягкое действие на ЧСС по предложенной методике.

При анализе корреляционных связей установлено, что ЧСС прямо коррелирует с ХС ЛПНП ( $r=0,49$ ;  $p<0,05$ ), СРБ ( $r=0,56$ ;  $p<0,05$ ) и уровнем СК ( $r=0,51$ ;  $p<0,05$ ).

Связь между факторами сердечно-сосудистого риска и АД подтверждена также по результатам корреляционного анализа. Установлена связь между АД и показателями липидного спектра крови (ЗХ, ХС ЛПНП), системным воспалением, а также с уровнем СК ( $p<0,05$ ). Определение показателей липидного спектра крови, системного воспаления и уровня СК и установление их взаимосвязи с показателями СМАД можно считать важными прогностическими признаками не только с точки зрения развития других коморбидных состояний (сахарного диабета, подагры и др.), но и применять с целью определения сверхвысокого риска неблагоприятных кардиоваскулярных осложнений.

При анализе степени ночного снижения АД в зависимости от дополнительных факторов риска установлено, что больные с суточным профилем «dipper» для лечения в одинаковых соотношениях применяли как комбинацию бисопролола с амлодипином, так и лизиноприла с амлодипином или их сочетание. Чаще всего дополнительно назначали рависол. Больные с суточным профилем «non-dipper» были наиболее многочисленными и преобладали мужчины. У них чаще для лечения применяли фиксированную комбинацию лизиноприла с амлодипином. Уровень мочевой кислоты был самым высоким ( $390,2\pm 39,9$  мкмоль/л) по сравнению с другими суточными профилями. Особого внимания заслуживают больные «night-peaker», которые характеризуются высоким риском осложнений со стороны сердца и головного мозга в ночное период суток. Опасность состояния усиливается с одновременным сочетанием факторов риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений, где проявляли высочайшие показатели липидного спектра крови. Несмотря на молодой возраст больных, что должно побудить к назначению гипотензивного лечения, особенно комбинированных препаратов пролонгированного действия. Для лечения у них чаще всего применяли комбинацию бисопролола с амлодипином. Больные «overdipper» были старейшими по возрасту, наблюдали наиболее длительный гипертонзивный анамнез, тяжелое течение АГ (III степень АГ у 85,7%), преобладали женщины. В них регистрировали самый высокий уровень АД к лечению и лучшую эффективность лечения. Для лечения больных чаще всего применяли сочетание двух комбинаций.

Роль ГУ как самостоятельного фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний до сих пор окончательно не выяснена. Данные масштабного популяционного исследования в США свидетельствуют о том, что не только подагра, но и бессимптомная ГУ являются самостоятельными предикторами сердечно-сосудистой и общей смерти, риск которой линейно возрастает с увеличением сывороточного уровня СК. По данным проспективного исследования в Итальянской популяции (2045

участников, период наблюдения 16 лет) увеличение уровня СК на 1 мг/дл приводит к росту риска АГ на 34,0% ( $p=0,02$ ) и на 29,0% ( $p=0,01$ ) по результатам домашних и амбулаторных измерений соответственно. Кроме того, в этом исследовании СК определена независимым предиктором сердечно-сосудистой и общей смерти: ее рост на 1 мг/дл ассоциировалось с повышением риска соответственно на 22,0% ( $p=0,03$ ) и 12,0% ( $p=0,04$ ).

При анализе показателей липидного спектра крови у больных АГ II стадии выявлено до лечения во всех трех группах больных изменения, характерных для атерогенеза: повышение в крови уровня ОХС (общий холестерин i-АПФ ингибитор ангиотензинпревращающего фермента), ХС ЛПНП (холестерин липопротеидов низкой плотности), КА (коэффициент атерогенности) и снижение содержания ХС ЛПВП (холестерин липопротеидов высокой плотности). Гиперхолестеринемия наблюдалась у 130 (92,2%) больных, гипертриглицеридемия — в 122 (86,5%), гиперхолестеринемия по ЛПНП — в 139 (98,6%), гиперхолестеринемия по ЛПВП (гипо-ХС ЛПВП) — в 83 (58,9%) больных. «Липидная триада» — гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия по ЛПНП и гипо-ХС ЛПВП выявлена у 57 (40,4%) больных.

При исследовании липидного спектра крови до лечения во всех группах больных уровень ОХС превышал показатель контрольной группы на 28,9%, ХС ЛПНП — на 34,6%, ТГ — на 33,6%, КА — на 51,4%. Показатель ХС ЛПВП составил  $1,09 \pm 0,17$  ммоль/л, что на 33,6% ниже показателя контроля ( $1,65 \pm 0,11$  ммоль/л). Следовательно, нарушения липидного обмена у больных АГ II стадии характеризуется достоверным повышением проатерогенных (ЗХ, ХС ЛПНП, ТГ) и снижением антиатерогенных (ХС ЛПВП) липопротеидов.

Фитопрепарат рависол является действенным дополнительным компонентом комплексной гиполлипидемической терапии. После 30 дней применения отмечается позитивное влияние на динамику показателей липидного спектра крови [2, с. 20]. Рависол хорошо переносится больными, может использоваться с лекарственными средствами других групп. Дополнительное применение гиполлипидемической терапии рависолом, соблюдение диетических рекомендаций и коррекция образа жизни привело к нормализации показателей липидного спектра крови у больных АГ II стадии. Применение комбинированной гипотензивной терапии в сочетании с рависолом способствует более быстрому, статистически достоверному устранению дислипидемии.

Неспецифическое системное воспаление является звеном, которое связывает АГ с атеросклерозом. При анализе показателей системного воспаления с группой контроля отмечено достоверное повышение СРБ

( $p<0,01$ ), общего фибриногена ( $p<0,001$ ), ИЛ-1 $\beta$  ( $p<0,01$ ), ИЛ-6 ( $p<0,001$ ) и ФНО- $\alpha$  ( $p<0,001$ ).

У обследованных больных повышение концентрации СРБ более 2 мг/л выявлена у 131 (92,9%) из 141 больного, в частности умеренное повышение концентрации СРБ (2,1–3 мг/л) наблюдалось у 28 (19,8%) пациентов, более выраженное (3,1–5 мг/л) — в 69 (48,9%), значительное (более 5 мг/л) — у 34 (24,1%) больных. Среднее содержание СРБ в сыворотке крови у пациентов с АГ составило  $4,13 \pm 0,57$  мг/л, в контрольной группе здоровых без признаков системного воспаления —  $2,1 \pm 0,24$  мг/л. Уровень СРБ от 2,1 до 3 мг/л считали умеренно повышенным, поскольку он ассоциируется со средним риском развития сосудистых осложнений, концентрация более 3 мг/л рассматривалась как зона повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений.

У больных АГ II стадии имеются признаки системного воспалительного ответа, что проявлялось повышением уровнем провоспалительных цитокинов в крови. ФНО- $\alpha$  превышал показатели контрольной группы в 41,1 раз ( $p<0,01$ ), ИЛ-1 $\beta$ -в 3,1 раза ( $p<0,01$ ), ИЛ-6 — в 4,9 раза ( $p<0,001$ ).

Повышение уровня СРБ и общего фибриногена, как провоспалительных маркеров в плазме крови больных АГ 2 степени, свидетельствует о наличии дополнительных предикторов развития сердечно-сосудистых осложнений. Достоверное снижение уровня этих показателей под влиянием комплексного лечения с применением рависола подтверждают целесообразность его применения.

## Заключение

В процессе лечения комбинированными антигипертензивными средствами отмечено достоверное снижение показателей СМАД. Наиболее эффективным является лечение в группе больных, которые поочередно получали комбинированные лекарственные средства. Среднесуточное САД снизилось на 24,3%, ДАД-на 29,1% ( $p<0,001$ ). Применение фиксированных комбинаций способствовало нормализации АД в течение суток, о чем свидетельствует снижение суточного индекса на 71% ( $p<0,001$ ). У больных «nondipper» уровень мочевой кислоты был самым высоким ( $390,2 \pm 39,9$  мкмоль/л). Больные с суточным профилем «night-peaker» характеризовались наибольшим проявлением дислипидемии, уровень СК был низким. У больных «over-dipper» регистрировали самый высокий уровень АД до лечения и лучшую эффективность лечения.

При анализе липидного спектра крови до лечения выявлен повышенный уровень ОХС ( $p<0,05$ ), ХС ЛПНП ( $p<0,01$ ), КА ( $p<0,01$ ) и снижен ХС ЛПВП ( $p<0,01$ ) по срав-



нению с контрольной группой. Наименьшая эффективность гипополипидемической терапии наблюдалась у больных, принимавших бисопролол с амлодипином. В 1 подгруппе снижение уровня ЗХС составило 31,9% (p0,001), ХС ЛПНП — 37,4% (p0,01), ТГ-18,6% (p0,05), КА — 39,3% (p0,01). Уровень ХС ЛПВП под влиянием лечения повысился на 22,8% (p0,05). У больных, которые дополнительно получали рависол, отмечено более выраженную положительную динамику по снижению уровня ОХС — на 34,5% (p0,01), ХС ЛПНП — на 41% (p0,01), ТГ — на 26,1% (p0,05), КА — на 43,5% (p0,01). Повышение содержания ХС ЛПВП составило 29,3% (p0,05). Установлена связь между показателями липидного спектра крови и цитокиновым звеном, что подтверждает влияние воспаления на развитие.

У больных АГ II стадии до лечения выявлены признаки системного воспалительного ответа, что проявлялось повышением уровня провоспалительных цитокинов в крови (ФНО- $\alpha$  — в 41,1 раза (p0,01), ИЛ-1 $\beta$  — в 3,1 (p0,01), ИЛ-6 — в 4,9 (p0,001)), СРБ — в 1,9 (p0,01), общего фибриногена — в 1,6 (p0,01). Проведенное лечение привело к достоверной нормализации этих показателей у большинства больных (p0,01). У больных, которые в комплексном лечении использовали фитокомплекс рависол, улучшение показателей более выражено.

До лечения наблюдали повышенный уровень СК по сравнению с контрольной группой. В I группе больных показатель СК превысил норму на 25,8% (p0,01), во II группе — на 21,2% (p0,05), в III группе — на 27,2% (p0,01). Гиперурикемия чаще всего наблюдалась в I группе больных (83,7%). Наиболее выраженная динамика уровня СК выявлена у больных, которые поочередно применяли гипотензивные средства. После лечения в 1 подгруппе уровень СК уменьшился на 25,8% (p0,05), в 2 подгруппе больных, которые дополнительно получали рависол-на 27,7% (p0,01).

Комплексное лечение больных АГ II стадии с использованием гипополипидемической терапии в сочетании с рависолом способствует нормализации показателей липидного спектра крови, системного воспаления и уровня мочевой кислоты. Использование рависола в сочетании с гипотензивными средствами и розувастатином способствует более быстрому и эффективному снижению АД.

Разработан алгоритм поочередного применения комбинаций лекарственных средств бисопролола 5 мг с амлодипином 5 мг (1 табл. утром) и лизиноприла 10 мг с амлодипином 5 мг (1 табл. вечером) у больных АГ II стадии 2–3 степени.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дунаева И. П. Особенности противовоспалительного цитокинового звена у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа / И. П. Дунаева // Проблемы эндокринной патологии. — 2013. — № 2. — С. 28–32
2. Курята О. В. суточный профиль артериального давления и жесткость каротидных артерий у больных с офисно-контролируемой артериальной гипертензией в сочетании с ревматоидным артритом / О. В. Курята, О. Ю. Сиренко. // Артериальная гипертензия. — 2016. — № 1. — С. 21–19
3. Лутай М. И. Эффективность комбинированной терапии артериальной гипертензии: результаты мультицентрового исследования ТРИУМФ / М. И. Лутай. // Кардиологический журнал. — 2016. — № 4. — С. 17–28.
4. Полифокальность повреждений коронарного русла и дисбаланс уровней цитокинов у больных с коронарным атеросклерозом / С. Д. Перемот, М. В. Смелянская [и др.]. // Annals of Mechnikov Institute. — 2012. — № 4. — С. 158–161
5. Рековец А. Л. Антигипертензивная эффективность препарата хитэн (периндоприл) у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией. / О. Л. Рековец. // Артериальная гипертензия. — 2016. — № 4. — С. 49–56
6. Стадник С. М. Роль системного воспаления в морфогенезе поражения артериальной системы / С. М. Стадник, В. А. Лафаренко, В. А. Пилипюк. // Вестник медицинского университета. — 2016. — № 3. — С. 11–15
7. Ханюков А. А. Уровень С-реактивного белка плазмы крови и состояние системы цитокинов у больных с мультифокальным атеросклерозом и сахарным диабетом / А. А. Ханюков. // Медицина транспорта. — 2012. — № 1. — С. 15–18.
8. Цитокиновый профиль в динамике лечения артериальной гипертензии / П. Г. Кравчун, О. М. Шелест, Ю. О. Ковалева, Б. О. Шелест. // Артериальная гипертензия. — 2014. — № 2. — С. 152–155.
9. Чернышев В. А. Взаимосвязь нарушений углеводного и пуринового обмена с выраженностью признаков метаболического синдрома у больных ишемической болезнью сердца / У. А. Чернышов Л. В. Богун. // терапевтический журнал. — 2009. — № 1. — С. 24–31

© Кошимбаева Лейла Акыновна (azarar@rambler.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»