

ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет»  
Министерства образования и науки Российской Федерации

На правах рукописи

У 15040350028

**САВИНА ОЛЬГА ВАЛЕРЬЕВНА**

**КАРДИО- И НЕФРОПРОТЕКТИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ  
КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ  $\beta$ -АДРЕНОБЛОКАТОРАМИ И  
БЛОКАТОРАМИ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II У БОЛЬНЫХ  
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ**

14.01.05 – кардиология

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
профессор Рахматуллин Ф.К.

Пенза - 2014

## О Г Л А В Л Е Н И Е

ВВЕДЕНИЕ .....	5
ГЛАВА 1. НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (обзор литературы).....	11
1.1 Бета-адреноблокаторы: фармакодинамические и клинические эффекты.....	12
1.2 Блокаторы рецепторов ангиотензина II: фармакодинамические и клинические эффекты.....	17
ГЛАВА 2. ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	28
2.1. Клиническая характеристика обследованных больных .....	28
2.2. Протокол клинического исследования.....	35
2.3. Методы инструментальных исследований .....	39
2.4. Статистическая обработка результатов исследования.....	46
ГЛАВА 3. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПРИ МОНО- И КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ $\beta$ -АДРЕНОБЛОКАТОРОМ И БЛОКАТОРОМ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ.....	47
3.1. Влияние бисопролола и валсартана при моно- и комбинированной терапии на показатели суточного мониторирования артериального давления у больных артериальной гипертонией.....	47
3.2. Влияние моно- и комбинированной терапии бисопрололом и валсартаном на показатели функции почек.....	65
ГЛАВА 4. КАРДИОГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ $\beta$ - АДРЕНОБЛОКАТОРА И БЛОКАТОРА РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II ПРИ МОНО- И КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ.....	70
4.1. Кардиогемодинамические эффекты бисопролола и валсартана при моно- и комбинированной терапии больных артериальной	

гипертонией в зависимости от типа ремоделирования левого желудочка.....	70
4.2. Кардиогемодинамические эффекты бисопролола и валсартана при моно- и комбинированной терапии в зависимости от типа диастолической дисфункции левого желудочка.....	89
ГЛАВА 5. ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ $\beta$ - АДРЕНОБЛОКАТОРОМ И БЛОКАТОРОМ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II В УСЛОВИЯХ АМБУЛАТОРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ.....	105
5.1. Динамика морфофункциональных показателей сердца на фоне комбинированной терапии бисопрололом и валсартаном у больных артериальной гипертонией .....	105
5.2. Кардиопротективные эффекты комбинированной терапии бисоп- рололом и валсартаном у больных артериальной гипертонией....	112
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	120
ВЫВОДЫ.....	129
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	131
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	132

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертония  
АД – артериальное давление  
ББ –  $\beta$ -адреноблокаторы  
БРА II – блокаторы рецепторов ангиотензина II  
Var АД – вариабельность артериального давления  
ВИБР – время изоволюмического расслабления  
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка  
ДАД – диастолическое артериальное давление  
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка  
ИУРЛЖ – индекс ударной работы ЛЖ  
КДД ЛЖ – конечно-диастолическое давление в левом желудочке  
КДО – конечный диастолический объем  
КСО – конечный систолический объем  
ЛЖ – левый желудочек  
ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление  
САД – систолическое артериальное давление  
СИ – сердечный индекс  
СМАД – суточное мониторирование АД  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
ТМДП – трансмитральный диастолический поток  
ЧСС – частота сердечных сокращений  
СНС ДАД – степень ночного снижения ДАД  
СНС САД – степень ночного снижения САД  
ФВ – фракция выброса

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

Одной из самых важных проблем современной кардиологии является артериальная гипертония (АГ), которая сочетается с высокой частотой различных осложнений, является причиной смертности и инвалидизации взрослого населения во всем мире [1, 5, 17, 71, 120]. Благодаря интенсивному изучению теоретических и практических аспектов АГ, появлению новых методологических подходов к ее лечению, а также внедрению образовательных и информационных программ наблюдается тенденция к улучшению прогноза и качества жизни больных АГ [3, 26, 110, 130].

Однако, несмотря на большой арсенал эффективных гипотензивных препаратов, у отдельных категорий больных АГ результаты лечения можно считать недостаточно успешными, что требует поиска новых режимов антигипертензивной терапии, особенно при наличии тяжелой и рефрактерной АГ [14, 83, 150]. В последнее время большое внимание уделяется органопротективному эффекту антигипертензивной терапии, в частности поражению сердца в виде гипертрофии и диастолической дисфункции левого желудочка. Способность препаратов оказывать нефропротективное действие рассматривается гораздо реже в связи с тем, что смертность от хронической почечной недостаточности как исход артериальной гипертензии значительно меньше чем таковая от сердечно-сосудистых осложнений. Однако развитие нефроангиосклероза у больных АГ, независимо от наличия или отсутствия других факторов риска, приводит к прогрессирующему снижению функции почек. Экспертным комитетом Европейского общества кардиологов (ЕОК) и Европейского общества артериальной гипертонии (ЕОАГ) рекомендуются рациональные двухкомпонентные комбинации гипотензивных препаратов, а также определение групп менее рациональных и нерациональных комбинаций

препаратов [28, 76, 121]. Необходимость комбинированной антигипертензивной терапии показана более чем у 60-80% больных [31, 34, 111, 152].

Необходимо отметить, что многоцентровых клинических исследований, посвященных изучению клинической эффективности и нефропротективному действию, безопасности комбинации  $\beta$ -адреноблокаторов и блокаторов рецепторов ангиотензина II, не проводилось [27, 89]. Имеющиеся в литературе единичные сообщения по изучению гипотензивной и нефропротективной эффективности комбинации  $\beta$ -адреноблокаторов и блокаторов рецепторов ангиотензина II характеризуются небольшой численностью обследуемых и непродолжительностью лечения, а также различаются критериями эффективности, режимом дозирования и популяцией больных [115, 136, 138]. Это послужило основанием для проведения данной диссертационной работы.

**Цель исследования:** обосновать кардио- и нефропротективную эффективность антигипертензивной терапии комбинацией  $\beta$ -адреноблокатора и блокатора рецепторов ангиотензина II у больных с умеренной артериальной гипертонией.

Для реализации этой цели в работе решались следующие задачи:

1) изучить кардиогемодинамические эффекты моно- и комбинированной терапии  $\beta$ -адреноблокатора (бисопролола) и блокатора рецепторов ангиотензина II (валсартана) в зависимости от ремоделирования левого желудочка;

2) оценить влияние моно- и комбинированной терапии  $\beta$ -адреноблокатора (бисопролола) и блокатора рецепторов ангиотензина II (валсартана) на показатели трансмитрального диастолического потока при различных типах диастолической дисфункции левого желудочка;

3) изучить динамику показателей суточного мониторирования АД при различных типах суточного профиля АД на фоне комбинированной

терапии  $\beta$ -адреноблокатора (бисопролола) и блокатора рецепторов ангиотензина II (валсартана);

4) оценить действие моно- и комбинированной терапии  $\beta$ -адреноблокатора (бисопролола) и блокатора рецепторов ангиотензина II (валсартана) на показатели функции почек;

5) изучить динамику морфо-функциональных показателей сердца и клиническую эффективность длительной комбинированной терапии  $\beta$ -адреноблокатора (бисопролола) и блокатора рецепторов ангиотензина II (валсартана) у больных АГ.

### **Научная новизна**

Выявлена высокая гипотензивная и нефропротективная эффективность комбинации  $\beta$ -адреноблокатора (бисопролола) и блокатора рецепторов ангиотензина II (валсартана) у больных артериальной гипертонией независимо от типов суточного профиля АД и структурно-геометрического ремоделирования сердца.

Изучено влияние комбинированной терапии  $\beta$ -адреноблокатора (бисопролола) и блокатора рецепторов ангиотензина II (валсартана) на функцию почек и установлено, что данная комбинация лекарств оптимизирует показатели скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и уменьшает уровень микроальбуминурии (МАУ).

Исследовалось влияние комбинации  $\beta$ -адреноблокатора (бисопролола) и блокатора рецепторов ангиотензина II (валсартана) на спектр трансмитрального диастолического потока крови и выявлено, что при диастолической дисфункции гипертрофического типа преимущественно показан бисопролол, при псевдонормальном и рестриктивном типе – валсартан. Комбинация данных препаратов оказывает сбалансированное влияние при диастолической дисфункции различного генеза.

Показано, что при комбинированной терапии  $\beta$ -адреноблокатора (бисопролола) и блокатора рецепторов ангиотензина II (валсартана) у

больных АГ частота нежелательных побочных действий в 1,5-4 раза меньше, чем при монотерапии отдельными компонентами, что обусловлено использованием меньших доз препаратов по сравнению с монотерапией.

Выявлено клинически значимое кардиопротективное влияние длительной комбинированной терапии  $\beta$ -адреноблокатором (бисопрололом) и блокатором рецепторов ангиотензина II (валсартаном), проявляющееся регрессом структурно-геометрического ремоделирования сердца, улучшением диастолической и систолической функции сердца, а также оптимизацией показателей, отражающих функцию почек.

### **Практическая значимость**

Выявлено потенцирующее антигипертензивное действие комбинации  $\beta$ -адреноблокатора (бисопролола) и блокатора рецепторов ангиотензина II (валсартана) при стабильной АГ II степени, обусловленное особенностями кардиогемодинамических эффектов отдельных компонентов.

Установлено сбалансированное влияние комбинированной терапии  $\beta$ -адреноблокатором (бисопрололом) и блокатором рецепторов ангиотензина II (валсартаном) на суточный профиль АД, что способствовало его нормализации и улучшению прогностических показателей СМАД.

Предлагаемая двухкомпонентная комбинированная терапия  $\beta$ -адреноблокатора и блокатора рецепторов ангиотензина II позволяет минимизировать риск развития нежелательных побочных действий и обеспечивает стабильный антигипертензивный эффект.

Изучение особенностей действия  $\beta$ -адреноблокатора (бисопролола) и блокатора рецепторов ангиотензина II (валсартана) на спектр трансмитрального диастолического потока крови решает вопросы дифференцированного подхода к выбору препарата с учетом типа диастолической дисфункции ЛЖ.

У больных АГ сочетающейся с морфофункциональным ремоделированием сердца длительная антигипертензивная терапия комбинацией  $\beta$ -адреноблокатора (бисопролола) и блокатора рецепторов ангиотензина II (валсартана) оказывает кардиопротективное влияние, и не вызывает развития и/или прогрессирования сердечной недостаточности и нарушений проводимости сердца.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Комбинация  $\beta$ -адреноблокатора и блокатора рецепторов ангиотензина II у больных стабильной артериальной гипертонией обладает высокой потенцирующей гипотензивной эффективностью и хорошей переносимостью по сравнению с монотерапией этими препаратами.

2. Комбинированная терапия  $\beta$ -адреноблокатором и блокатором рецепторов ангиотензина II оптимизирует показатели трансмитрального диастолического потока крови и улучшает диастолическую функцию левого желудочка при различных типах диастолической дисфункции.

3. Сочетанное применение  $\beta$ -адреноблокатора и блокатора рецепторов ангиотензина II уменьшает уровень МАУ и оптимизирует СКФ.

4. Длительная комбинированная терапия  $\beta$ -адреноблокатором и блокатором рецепторов ангиотензина II больных умеренной артериальной гипертонией вызывает достоверное кардиопротективное влияние, проявляющееся регрессом структурно-геометрического ремоделирования, улучшением систолической и диастолической функции сердца.

### **Внедрение полученных результатов**

Результаты исследования внедрены в работу кардиологических отделений ГБУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи им. Г.А. Захарьина», терапевтических отделений ГБУЗ «Городская больница № 3» г. Пензы.

Материал диссертации используется в учебном процессе на кафедре «Внутренние болезни» Пензенского государственного университета.

### **Апробация диссертации**

Основные положения и материалы диссертации доложены и обсуждены на: VIII Международной научно-практической конференции «Новые медицинские технологии в охране здоровья, диагностике, лечении и реабилитации больных» (Пенза, 2012), II Международной научно-практической конференции студентов и молодых учёных «Молодежь и наука: модернизация и инновационное развитие страны» (Пенза, 2012), II Международной научно-практической конференции «Современные проблемы отечественной и фармацевтической промышленности. Развитие инновационного и кадрового потенциала» (Пенза, 2012), XVII Международной конференции «Университетское образование» (Пенза, 2013), III Международной научно-практической конференции «Современные проблемы отечественной медико-биологической и фармацевтической промышленности. Развитие инновационного и кадрового потенциала Пензенской области» (Пенза, 2013).

По материалам диссертации опубликовано семь работ, в том числе три работы в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 150 страницах печатного текста и включает в себя введение, обзор литературы, описание материала и метода исследования, трех глав собственных исследований, заключение, выводы и практические рекомендации. Список литературы включает 152 источника, из них 64 отечественных и 88 зарубежных источников. Диссертация содержит 31 таблицу и 4 рисунка.

## ГЛАВА 1. НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Артериальная гипертония (АГ) – наиболее распространенное сердечно-сосудистое заболевание. В России, по данным эпидемиологического исследования на представительной выборке населения, распространенность АГ достигает 41,1% у мужчин и 31,3% у женщин [2,7, 13, 62].

Важно, что АГ – это не просто болезнь, проявляющаяся повышением артериального давления. Это заболевание приводит к смертельно опасным осложнениям – в первую очередь, мозговому инсульту и инфаркту миокарда, являющихся главной причиной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. О прогностически неблагоприятной роли АГ свидетельствуют данные многоцентровых исследований, демонстрирующие, что инсульт возникает более чем в 3 раза чаще у лиц с АГ в сравнении с лицами с нормальным АД [6, 8, 46, 47, 149].

К настоящему времени существуют многочисленные доказательства того, что эффективное лечение АГ не просто позволяет снизить АД, но и существенно улучшает прогноз заболевания, в частности, уменьшает смертность и вероятность осложнений. К сожалению, даже при правильно и своевременно диагностированной АГ больные далеко не всегда получают правильное лечение. Смертность в России от сердечно-сосудистых заболеваний очень высока, поэтому можно представить себе, какое количество жизней можно было бы спасти только за счет своевременного и правильного назначения гипотензивной терапии [11, 12, 146].

К настоящему времени создано большое количество гипотензивных препаратов. Постоянно обсуждается вопрос, каким из них следует отдавать предпочтение при длительном лечении АГ. Хотя однозначного ответа на этот вопрос не существует, большинство исследователей сходится на мысли, что начинать лечение всегда следует с традиционных препаратов –

$\beta$ -адреноблокаторов (ББ), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антагонистов кальция, блокаторов рецепторов ангиотензина II [10, 65, 102, 147].

### **1.1 Бета-адреноблокаторы: фармакодинамические и клинические эффекты.**

Бета-адреноблокаторы ( $\beta$ -адреноблокаторы), действие которых обусловлено блокирующими эффектами на  $\beta$ -адренорецепторы органов и тканей, применяются в клинической практике с начала 1960-х, обладают гипотензивным, антиагинальным, антиишемическим, антиаритмическим и другими органопротективными эффектами.

Доказательная медицина располагает сегодня достаточным объемом данных, безусловно свидетельствующих о способности ББ улучшать прогноз жизни больных АГ. В крупных проспективных исследованиях, продемонстрирован благоприятный эффект ББ. В этих исследованиях было показано, что длительное лечение препаратами данной группы приводит к достоверному снижению вероятности инсульта и инфаркта миокарда у [15, 20, 21, 88]. Было также установлено, что хотя ББ вызывают такое же снижение АД, как и диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты кальция, блокаторы рецепторов ангиотензина II сердечно-сосудистая смертность и сумма фатальных и нефатальных коронарных событий при лечении ББ ниже, чем при лечении другими группами препаратов [23, 25, 93].

В других исследованиях было показано, что длительное лечение больных с АГ давало примерно такой же эффект на смертность, частоту коронарных событий и частоту инсульта. Влияние ББ на вероятность возникновения фатального инсульта, по данным этого исследования, было достоверно более выраженным, чем влияние диуретиков [92,141].

Все проведенные исследования послужили основанием рекомендовать ББ, как основную группу препаратов, которые должны в первую очередь использоваться при лечении АГ.

Все ББ обладают одним общим свойством – способностью блокировать  $\beta$ -адренорецепторы. Однако они различаются между собой по степени избирательности действия на разные подвиды этих рецепторов, по наличию дополнительных свойств, а также по продолжительности действия.

Выделяют два основных типа  $\beta$ -адренорецепторов –  $\beta_1$  и  $\beta_2$ -адренорецепторы. Такие ББ, как пропранолол, надолол, карведилол и др., действуют в одинаковой степени на оба типа  $\beta$ -адренорецепторов, они называются неселективными. Другие (метопролол, атенолол, бисопролол и др.) в большей степени влияют на  $\beta_1$ -адренорецепторы, расположенные главным образом в сердце, они называются селективными. Степень селективности разных ББ различна [35, 48, 68].

Считается, что селективные ББ обладают более выраженным гипотензивным эффектом, чем неселективные ББ [36, 85, 109]. Не менее важно то, что наличие селективности расширяет возможности использования ББ при наличии сопутствующих заболеваний и снижает риск появления ряда побочных эффектов. Так, селективные ББ с меньшей вероятностью могут вызывать бронхоспастические явления, поскольку  $\beta_2$ -адренорецепторы расположены в основном в легких (блокада этих рецепторов вызывает усиление тонуса бронхов). Селективные ББ в меньшей степени, чем неселективные ББ, увеличивают периферическое сосудистое сопротивление, поэтому их можно шире использовать у больных с нарушениями периферического кровообращения (например, у больных с перемежающейся хромотой). Следует помнить, однако, что селективность ББ всегда уменьшается с увеличением дозы препарата [39, 41, 134].

При назначении ББ безусловное предпочтение следует отдавать препаратам селективного действия, поскольку они, с одной стороны, по своим свойствам ни в чем не уступают неселективным ББ, с другой стороны, существенно реже дают побочные и нежелательные эффекты [43, 51, 95, 101].

$\beta$ -адреноблокаторы являются препаратами первого ряда в лечении АГ у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда, страдающих стабильной стенокардией, сердечной недостаточностью, у лиц с непереносимостью ингибиторов АПФ и/или блокаторов рецепторов АТII, у женщин детородного возраста, планирующих беременность [57, 59, 91].

Улучшение баланса между потребностью миокарда в кислороде и доставкой его по коронарным артериям может быть достигнуто за счет увеличения коронарного кровотока и путем снижения потребности миокарда в кислороде.

В основе антиангинального и антиишемического действия  $\beta$ -адреноблокаторов лежит их способность влиять на гемодинамические параметры – снижать потребление миокардом кислорода за счет уменьшения ЧСС, сократительной способности миокарда и системного АД.  $\beta$ -адреноблокаторы, уменьшая ЧСС, увеличивают продолжительность диастолы [16, 22, 66, 98]. Доставка кислорода к миокарду левого желудочка осуществляется в основном в диастолу, так как в систолу коронарные артерии сдавливаются окружающим миокардом и продолжительность диастолы определяет уровень коронарного кровотока. Снижение сократительной способности миокарда наряду с удлинением времени диастолического расслабления при снижении ЧСС способствует удлинению периода диастолической перфузии миокарда. Уменьшение диастолического давления в левом желудочке за счет снижения сократительной способности миокарда при снижении системного АД способствует увеличению градиента давления (разницы диастолического давления в аорте и диастолического давления в полости левого

желудочка), обеспечивающего коронарную перфузию в диастолу [29, 45, 67, 94].

Снижение системного АД определяется уменьшением сократительной способности миокарда со снижением сердечного выброса на 15-20%, торможением центральных адренергических влияний (для препаратов, проникающих через гематоэнцефалический барьер) и антирениновым (до 60%) действием  $\beta$ -адреноблокаторов, что вызывает снижение систолического, а затем диастолического давления [37, 50, 56].

Снижение частоты сердечных сокращений и уменьшение сократительной способности миокарда в результате блокады  $\beta$ -адренорецепторов сердца приводит к увеличению объема и конечного диастолического давления в левом желудочке, что корректируется сочетанием  $\beta$ -адреноблокаторов с препаратами, уменьшающими венозный возврат крови к левому желудочку (нирвазодилататоры) [63, 75, 80, 104].

В результате блокады  $\beta$ -адренорецепторов сердца снижается частота сердечных сокращений и сократительная способность миокарда, уменьшается сердечный выброс. Блокада  $\beta$ -адренорецепторов в клетках юктагломерулярного аппарата почек приводит к снижению секреции ренина, уменьшению образования ангиотензина, снижению ОПСС [143]. Уменьшение продукции альдостерона способствует уменьшению задержки жидкости. Изменяется чувствительность барорецепторов дуги аорты и каротидного синуса, угнетается высвобождение норадреналина из окончаний постганглионарных симпатических нервных волокон. Происходит торможение центральных адренергических влияний (для  $\beta$ -адреноблокаторов, проникающих через гематоэнцефалический барьер) [42, 49, 52, 112].

Значительное внимание при изучении антигипертензивного действия блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов уделяли их влиянию на активность ренина в плазме крови. В тоже время, не было выявлено четкой зависимости между снижением АД и исходной активностью ренина плазмы крови или

степенью ее снижения в процессе лечения блокаторами  $\beta$ -адренорецепторов. Очевидно, снижением активности РААС полностью объяснить антигипертензивный эффект блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов нельзя [58, 60, 61, 82].

Не получила полного подтверждения гемодинамическая концепция снижения АД при блокаде  $\beta$ -адренорецепторов [132, 137].

Применение  $\beta$ -адренорблокаторов способствует снижению систолического и диастолического артериального давлений, контролю артериального давления в ранние утренние часы, нормализации суточного профиля артериального давления. Гипертрофия левого желудочка сегодня рассматривается как один из наиболее значимых факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений [96, 100, 113].

$\beta$ -адреноблокаторы в результате снижения активности симпатической и ренин-ангиотензиновой системы являются оптимальным классом препаратов для предотвращения и обратного развития гипертрофии левого желудочка. Опосредованное снижение уровня альдостерона ограничивает стимуляцию фиброза миокарда, улучшая диастолическую функцию левого желудочка [44, 64, 81, 99].

$\beta$ -адреноблокаторы являются средствами выбора для лечения АГ, осложненной наджелудочковыми и желудочковыми нарушениями ритма, так как не имеют проаритмического действия, характерного для большинства специфических антиаритмических препаратов [38, 123, 144, 151].

В последнее время все чаще рекомендуют использовать комбинированную терапию АГ, совместно назначая гипотензивные препараты различных групп в уменьшенных дозах. Такой подход позволяет, во-первых, повысить эффективность терапии, во-вторых, снизить вероятность появления побочных действий [24, 32, 69, 73].

ББ хорошо сочетаются с большинством гипотензивных препаратов других групп. Особенно оправданны их комбинации с диуретиками и

антагонистами кальция из группы дигидропиридинов. Показано, что совместное назначение метопролола и нифедипина дает существенно более выраженный эффект, чем монотерапия каждым из этих препаратов, побочные же эффекты каждого из препаратов при совместном назначении нивелируются [24, 78, 84]. В специальном исследовании изучали эффективность комбинированного назначения бисопролола и гидрохлортиазида. Было показано, что комбинированное назначение этих двух препаратов в минимальных дозах хорошо переносится больными, при этом оно вызывает снижение диастолического АД до 90 мм рт. ст. и ниже у 61% больных [19, 53, 70, 72].

Не рекомендуется, как правило, совместно назначать ББ и антагонисты кальция недигидропиридинового ряда – верапамил и дилтиазем. Такая комбинация может способствовать ухудшению функции левого желудочка, появлению атриовентрикулярной блокады.

ББ относительно часто дают побочные действия. Как уже упоминалось, однако, их частота значительно выше при использовании неселективных ББ, чем при использовании селективных ББ. Нередко считают, что отрицательное хронотропное действие ББ является наиболее частым побочным эффектом ББ. Однако, как свидетельствуют данные крупных клинических исследований, значительно чаще при лечении ББ возникают такие явления, как чувство усталости, ухудшение переносимости физической нагрузки, бессонница, появление кошмарных сновидений. Частота импотенции при приеме ББ составляет около 1%, однако те или иные нарушения эректильной функции возникают значительно чаще – примерно в 25% случаев. [74, 86, 90].

## **1.2 Блокаторы рецепторов ангиотензина II: фармакодинамические и клинические эффекты.**

Современные данные позволяют однозначно утверждать – прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний связано с

нарастанием активности РААС. Хроническая гиперактивация РААС проявляется увеличением содержания в крови и тканях ее главного эффекторного пептида – ангиотензина II. К числу основных физиологических эффектов ангиотензина II относятся: вазоконстрикция, усиление синтеза и секреции альдостерона, задержка натрия и воды, повышение тонуса симпатической нервной системы, усиление высвобождения вазопрессина, эндотелина-1 и норадреналина, стимуляция роста кардиомиоцитов и клеток соединительной ткани в миокарде, пролиферация гладкомышечных клеток и фибробластов в сосудистой стенке, а также мезангиальных клеток в почечных клубочках. Повреждающее воздействие ангиотензина II на органы-мишени выражается в развитии гипертрофии миокарда и миокардиофиброза, прогрессировании атеросклероза, повышении внутриклубочкового давления с последующим развитием нефросклероза, патологической цереброваскулярной реконструкции. Эффекты ангиотензина II и других эффекторных пептидов РААС опосредуются специфическими ангиотензиновыми рецепторами. Ангиотензин II воздействует главным образом на рецепторы 1-ого и 2-ого типов. Большинство функциональных и структурных изменений в сердце, сосудах и почках, связанных с активацией РААС, обусловлено воздействием ангиотензина II на AT1-рецепторы [30, 33, 77, 79].

БРА блокируют AT1-рецепторы и тем самым ослабляют эффекты ATII вне зависимости от путей его образования. Вместе с тем одним из следствий блокады AT1-рецепторов является реактивное усиление образования ATII и других эффекторных пептидов РААС. В условиях блокады AT1-рецепторов эффекторные пептиды РААС вызывают дополнительную стимуляцию других видов AT1-рецепторов [4, 87, 97, 103]. Некоторые эффекты стимуляции AT2-рецепторов противоположны эффектам стимуляции AT1-рецепторов. Так, воздействие ангиотензина II на AT2-рецепторы вызывает вазодилатацию, натрийурез, торможение

гипертрофии кардиомиоцитов и пролиферации фибробластов в миокарде, а также пролиферации и миграции эндотелиальных, гладкомышечных и мезангиальных клеток. Одним из эффектов стимуляции АТ<sub>2</sub>-рецепторов является активация кининогена, что способствует образованию брадикинина в сосудистой стенке, а следовательно, усилению высвобождения оксида азота, простаглицлина и эндотелиального фактора гиперполяризации [105, 108, 116].

Антагонисты АТ<sub>1</sub>-рецепторов имеют сложный нейрогуморальный механизм действия, включающий влияние на две наиболее важные системы организма – РААС и САС, участвующие в патогенезе развития многих сердечно-сосудистых заболеваний [40, 107, 114, 126].

Прямой механизм действия антагонистов АТ<sub>1</sub>-рецепторов связан с блокированием эффектов АТ<sub>1</sub>, опосредуемых через АТ<sub>1</sub>-рецепторы. Кроме того, препараты обладают центральным (активация высвобождения норадренолина в ЦНС) и периферическим (уменьшение высвобождения норадреналина в синаптическую щель) симпатолитическим действием, что предотвращает симпатическую вазоконстрикцию. В результате антагонисты АТ<sub>1</sub>-рецепторов приводят к системной вазодилатации и снижению ОПСС без увеличения ЧСС, натрийуретическому эффекту. Кроме того, антагонисты АТ<sub>1</sub>-рецепторов оказывают антипролиферативное действие, прежде всего в сердечно-сосудистой системе [33, 106, 117].

Гемодинамические и нейрогуморальные фармакодинамические эффекты блокаторов АТ<sub>1</sub>-рецепторов обуславливают их применение при артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, нарушениях функции почек. Антипролиферативное действие антагонистов АТ<sub>1</sub>-рецепторов обуславливает органопротективные эффекты: кардиопротективный за счет регресса гипертрофии и гиперплазии миокарда и мускулатуры сосудистой стенки; нефропротективный [42, 118, 135].

Известно, что гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) является независимым фактором риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий, а ее обратное развитие позволяет улучшить прогноз больных АГ. Стабильное снижение АД, безусловно, является важным условием уменьшения массы миокарда левого желудочка. Вместе с тем нельзя не учитывать, что ГЛЖ не просто вследствие длительной работы сердца против повышенного сосудистого сопротивления. АГ и ГЛЖ имеют общую причину – хроническую избыточную нейрогормональную стимуляцию. Еще одним негативным следствием повышения активности РААС и симпатико-адреналовой системы является сосудистое ремоделирование, которое способствует прогрессированию АГ и ухудшению перфузии органов [133, 142]. В связи с этим лекарственные средства, гипотензивный эффект которых обусловлен подавлением активности РААС, имеют определенные преимущества перед другими классами антигипертензивных препаратов, так как наряду со снижением системного АД они обладают прямым антипролиферативным действием на клетки сердечной мышцы и сосудистой стенки. Механизмы защитного действия БРА на миокард, находящийся в состоянии острой ишемии и реперфузии, в полной мере не выяснены. С одной стороны, кардиопротективные эффекты БРА обусловлены блокированием сердечно-сосудистых и цитокинетических эффектов ангиотензина II, которые опосредуются АТ1-рецепторами. Вместе с тем, как показали экспериментальные исследования, реализация кардиопротективных эффектов БРА в немалой степени связана с косвенной стимуляцией и экспрессией АТII-рецепторов. Определенную роль в формировании нейрогормональной защиты миокарда под влиянием БРА играет их воздействие на другие типы ангиотензиновых рецепторов, а также блокада рецепторов тромбоксана А2, вследствие которой подавляется агрегация тромбоцитов и усиливается высвобождение оксида азота [127, 139, 145].

Стойкая и продолжительная АГ сопровождается развитием гипертонической нефропатии и приводит к формированию хронической почечной недостаточности (ХПН) [42, 128]. Согласно традиционным представлениям основной причиной повреждения почек при повышении системного АД является сужение просвета прегломерулярных артерий и артериол, что ведет к снижению гломерулярного кровотока, ишемии и гибели клубочков. В то же время АГ может распространяться на сосуды почек и вызвать повреждение клубочков за счет возрастания гидравлического внутриклубочкового давления. Повреждению почки в связи с перепадами перфузионного давления препятствуют механизмы ауторегуляции почечного кровотока. При снижении перфузионного давления происходит дилатация афферентных (приносящих) и констрикция эфферентных (выносящих) артериол, при повышении перфузионного давления – наоборот, констрикция афферентных и дилатация эфферентных артериол. Эти сосудистые реакции предотвращают изменения внутриклубочкового гидравлического давления и скорости клубочковой фильтрации. Ауторегуляция почечного кровотока осуществляется с участием РААС. Тонус артериол почечных клубочков в значительной степени определяется содержанием ангиотензина II в крови и тканях почки. Избыточная продукция ангиотензина II приводит к дилатации афферентных и констрикции эфферентных артериол. Вследствие извращенной сосудистой реакции при росте системного АД повышается гидравлическое давление в почечных клубочках и развивается клубочковая гиперфильтрация. Кроме того, ангиотензин II стимулирует пролиферацию эндотелиальных, гладкомышечных и мезангиальных клеток, а также способствует развитию оксидативного стресса и воспаления, адгезии клеточных элементов крови, агрегации тромбоцитов и тромбообразованию. В результате этих процессов происходит повреждение клубочков, формируется нефросклероз и прогрессирует ХПН [42, 129, 140].

Нарушение структуры и функциональных свойств сосудистой стенки артериол почечных клубочков представляет собой патогенетическую основу диабетической нефропатии, которая является ведущей причиной терминальной стадии ХПН в экономически развитых странах [42, 131]. Гипергликемия приводит к формированию конечных продуктов гликозирования, которые вызывают дисфункцию эндотелия, способствуют вазоконстрикции, тромбообразованию и атерогенезу [32, 148]. Воздействуя на макрофаги, конечные продукты гликозирования стимулируют высвобождение биологически активных веществ, вызывающих пролиферацию клеток и воспаление. Немаловажную роль в формировании резистентности тканей к инсулину и развитию СД типа 2 играет активация РААС. В связи с наличием общих механизмов регуляции АД и углеводного обмена СД типа 2 и АГ нередко сочетаются, что сопровождается усилением проатерогенных сдвигов липидного спектра крови и ускорением развития атеросклероза, многократным возрастанием риска сосудистых осложнений и ХПН. Таким образом, подавление активности РААС представляет собой универсальный механизм предотвращения функциональной неполноценности почек при АГ и СД. Большинство неблагоприятных структурно-функциональных изменений в почках, связанных с гиперпродукцией ангиотензина II, опосредуются АТ<sub>1</sub>-рецепторами. В связи с этим нефропротективные свойства были обнаружены у БРА [19, 122].

Почечные эффекты антагонистов АТ<sub>1</sub>-рецепторов близки к группе ингибиторов АПФ, но имеют некоторые важные отличия.

Наиболее важным является отсутствие влияния антагонистов АТ<sub>1</sub>-рецепторов на уровень брадикинина, который представляется мощным фактором, влияющим на почечную микроциркуляцию. В исследованиях было показано, что накопление брадикинина в результате действия ингибиторов АПФ приводит к более выраженному снижению тонуса выносящих почечных артериол. Это может быть причиной снижения

интрагломерулярного давления, фильтрационной фракции и скорости клубочковой фильтрации при лечении больных ингибиторами АПФ, что является нежелательным [42, 124].

В отличие от ингибиторов АПФ, антагонисты АТ<sub>1</sub>-рецепторов имеют менее выраженное влияние на тонус выносящих артериол, увеличивают эффективный почечный кровоток и существенно не изменяет скорость клубочковой фильтрации. В результате наблюдается уменьшение гломерулярного давления и фильтрационной фракции, тем самым достигается ренопротективный эффект. Низкосолевого питания потенцирует почечные и нейрогуморальные эффекты антагонистов АТ<sub>1</sub>-рецепторов: более значительно снижается уровень альдостерона, увеличивается активность ренина плазмы и стимулируется натрийурез, при этом не изменяется скорость клубочковой фильтрации. Эти эффекты обусловлены блокадой АТ<sub>1</sub>-рецепторов, регулирующих реабсорбцию натрия в дистальных канальцах почек. При солевой нагрузке эти эффекты ослабевают [119, 125].

У больных с АГ и ХПН антагонисты АТ<sub>1</sub>-рецепторов поддерживают эффективный почечный кровоток и существенно не изменяют сниженную скорость клубочковой фильтрации.

Ренопротективное действие антагонистов АТ<sub>1</sub>-рецепторов проявляется также уменьшением микроальбуминурии у больных с АГ и диабетической нефропатией [5, 20].

Почечные эффекты антагонистов АТ<sub>1</sub>-рецепторов наблюдаются в меньших дозах, чем гипотензивный эффект. Это может иметь дополнительное клиническое значение у больных с тяжелой ХПН или сердечной недостаточностью, тогда как ингибиторы АПФ даже в сниженных дозах приводят к усилению азотемии и резкой гипотонии [34, 43].

Тезис о метаболической активности БРА, препаратов, которые признаны метаболически нейтральными, может показаться абсурдным.

Тем не менее, в клинических исследованиях было показано их регуляторное влияние на углеводный и жировой обмен. Наиболее значимы эффекты БРА у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [34, 118]. Результаты нескольких завершённых в последнее время экспериментальных исследований свидетельствуют об уменьшении инсулинорезистентности тканей за счёт стимуляции ядерных PPAR-рецепторов (пероксисомальные пролифераторо-активированные рецепторы – peroxisomeproliferator-activatedreceptors PPAR) клеток жировой, мышечной тканей и гепатоцитов, причём эффект этот сопоставим с действием пероральных гипогликемических препаратов. В клинике доказанным является уменьшение заболеваемости сахарным диабетом у пациентов, получающих БРА в качестве антигипертензивного средства или в комплексной терапии СН. Это свойство показано для лозартана (LIFE), валсартана (VALUE) и кандесартана в недавно завершённом исследовании SHARM [18,20].

Со стимуляцией PPAR-рецепторов связаны также гиполипидемические эффекты БРА (снижение уровня общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой плотности, повышение содержания антиатерогенных липопротеинов высокой плотности) [6, 40].

Гиперурикемия является одним из компонентов метаболического синдрома и независимым фактором риска ССЗ. В настоящее время показано, что сартаны обладают отчетливым гипоурикемическим эффектом. Лучшим эффектом на уровень мочевой кислоты (МК) обладает лозартан (50-100 мг/сут.), затем валсартан (80-160 мг/сут.), ирбесартан (150-300 мг/сут.) и кандесартан (8-16 мг/сут.).

Хотя имеется не так много фактов, прямо демонстрирующих способность гиперурикемии вызывать АГ [15], внутрипочечное отложение МК с последующим тубулоинтерстициальным повреждением является вполне вероятным [3, 10]. При этом следует учитывать, что тубулоинтерстициальная дегенерация любого генеза (пост-

воспалительного, инволютивного, на фоне нарушений уродинамики, лекарственного, а также уратного повреждения) с последующим нарушением натрийуреза играет чрезвычайно важную роль в развитии АГ у лиц старше 50-55 лет. Скорее всего, именно эти обстоятельства объясняют высокую эффективность диуретиков у данной категории больных, что нашло свое отражение в Североамериканских рекомендациях по АГ 2003 г. (JNC-7) и Британских рекомендациях 2006 г. (NCC-CC 2006). Кроме того, повышение уровня МК выше нормы или приближение к верхнему ее пределу является частым компонентом метаболического синдрома у лиц старше 35-40 лет. Нельзя исключить, что данный патофизиологический феномен также способствует нарушению полноценного натрийуреза и, по-видимому, может расцениваться, как элемент патогенеза АГ в рамках метаболического синдрома (что, кстати, подтверждается эффективностью диуретиков и у данной категории больных) [21, 50].

Указанные выше обстоятельства позволяют полагать, что снижение концентрации МК в крови у больных АГ может иметь благоприятный эффект в плане снижения вероятности повреждения тубулоинтерстиция почек, что, по сути дела, может быть протекцией в отношении их мозгового слоя. Наибольшие надежды в этом отношении связывают с блокатором АГ II лозартаном, обладающим уникальной способностью вызывать урикозурию и снижать содержание МК в сыворотке крови [25, 128].

В эксперименте было показано, что лозартан обладает способностью блокировать переносчик уратов через мембраны в проксимальном отделе почечных канальцев. Клинически урикозурический и гипоурикемический эффекты лозартана описаны весьма убедительно [11, 17], в том числе и в отношении ситуаций, когда повышение концентрации МК происходило на фоне применения гидрохлортиазида [13, 17]. Последний факт весьма важен, поскольку тиазидные диуретики являются основным элементом

комбинированной терапии АГ (в том числе и в комбинации с лозартаном) у абсолютного большинства больных, а это в основном пожилые люди. Примечательно, что в исследовании ELITE у пожилых больных сердечной недостаточностью лозартан снижал уровень МК на 10% от исходного уровня [3, 17].

Можно было бы предположить, что урикозурический эффект, напротив, может способствовать повреждению почечной ткани, но нефропротективная эффективность лозартана была весьма убедительно доказана в исследовании RENAAL. Урикозурическое действие БРА сопровождается увеличением экскреции оксипуринола. Препараты этой группы усиливают выведение уратов с мочой за счет уменьшения их реабсорбции в проксимальных канальцах почек. Урикозурический эффект сохраняется и при их сочетанном применении с мочегонными средствами, благодаря чему предупреждается вызываемое диуретиками повышение уровня мочевой кислоты в крови. Индуцированная ангиотензином II продукция супероксида является результатом прямой стимуляции никотинамидадениннуклеотид-фосфатоксидазой, осуществляемой через АТ<sub>1</sub>-рецепторы, и у больных подагрой она блокируется лозартаном [17, 19]. Таким образом, БРА обладают комплексным положительным влиянием на метаболический статус у пациентов с сахарным диабетом, подагрой и высоким сердечно-сосудистым риском.

Таким образом, за свой короткий период существования сартаны зарекомендовали себя как незаменимые препараты при лечении таких социально значимых заболеваний, как артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, сахарный диабет. Их действие при этом многогранно и определяется не только влиянием на АД, но и нормализацией функционирования РААС в целом [28, 99, 118].

Благодаря длительному действию препаратов и их активных метаболитов после прекращения терапии не возникает синдром отдачи. Помимо возможности приема 1 раз в сутки, удобство использования

лозартана заключается в отсутствии зависимости от приема пищи. Еще одним благоприятным свойством лозартана является способность уменьшать половую дисфункцию и улучшать качество жизни у мужчин с гипертонией, что было доказано J. Caro, J. Vidal, J. Vicenteetal. Это важно, поскольку частота сексуальных расстройств, связанных с использованием гипотензивных средств, достигает 86,4%.

Помимо общепринятых показаний к назначению БРА (артериальная гипертензия, ХСН, диабетическая нефропатия), на сегодняшний день изучаются перспективы их применения при остром инфаркте миокарда и для профилактики артериальной гипертензии у людей с нормальным АД. Если раньше БРА чаще использовали в случае непереносимости больными иАПФ, на основании результатов проведенных исследований, доказавших гипотензивный и органопротективный эффекты БРА, их благоприятный метаболический профиль и профиль безопасности, способность вызывать регресс ГЛЖ, улучшать функцию почек, в настоящее время данный класс препаратов и, в частности, валз, может использоваться в качестве средств первого ряда [28, 119].

Таким образом, регулярное и длительное лечение АГ способно не просто снизить АД, но и существенно повлиять на вероятность развития ее осложнений и, в конечном счете, продлить жизнь больных. ББ и БРА II в этой терапии по-прежнему играют ведущую роль, свидетельством чего является признание их препаратами первого ряда в большинстве международных и национальных рекомендаций по лечению АГ. Клинический опыт ведения больных АГ подсказывает о возможной эффективности комбинации ББ и БРА II. Однако целенаправленных исследований в этом направлении не проводилось.

## ГЛАВА 2. ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В диссертации обобщены результаты обследования и лечения 110 больных (62 женщины и 48 мужчин) в возрасте от 40 до 63 лет (средний возраст  $53,4 \pm 2,5$  года), страдающих гипертонической болезнью – эссенциальной артериальной гипертонией (АГ) II-III стадии и II степени (по классификации ВНОК, 2011). Динамические наблюдения за больными составили от 2 месяцев до 14 мес. и в среднем –  $6,9 \pm 0,4$  мес. Обследование и лечение больных проводилось в нефрологическом отделении ГБУЗ ГКБ им. Г.А. Захарьина.

Клинические исследования проводились после получения информированного согласия больных, протокол исследования и условия его проведения одобрены решением локального этического комитета при Пензенском государственном университете.

### 2.1. Клиническая характеристика обследованных больных

Верификацию диагноза эссенциальной АГ (гипертонической болезни) проводили на основании двухэтапной системы обследования больных с впервые выявленной системной артериальной гипертонией. На первом этапе использовались клиничко-anamnestические данные, результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования обязательного характера, доступные на всех уровнях оказания медицинской помощи населению. В случае необходимости для уточнения генеза артериальной гипертонии на втором этапе обследования проводились высокоинформативные инструментально-лабораторные исследования строго по "показаниям". Необходимо отметить, что в исследование включали больных АГ медленно прогрессирующего (доброкачественного) течения.

Давность АГ с момента установления диагноза, а также по анамнестическим данным колебалась от двух до 23 лет и в среднем

составила  $7,3 \pm 2,4$  года. При этом четкого параллелизма между давностью и стадией АГ не выявлено (табл. 1). Из 110 больных АГ в момент включения в исследование у 82 (74,5%) диагностировали II стадию, у 28 (25,5%) – III стадию. При II стадии преобладали женщины (46,2%), особенно в возрасте 50-59 лет (по сравнению с мужчинами почти в 3 раза), а при III стадии, наоборот, мужчин было больше, чем женщин (16,0 и 9,5% соответственно). Более половины больных находились в возрасте от 50 до 59 лет (59,1% больных). С возрастом увеличивается давность АГ и в возрастной группе старше 60 лет составляет  $10,3 \pm 2,6$  года.

Стадии АГ идентифицировали на основании наличия поражений органов-мишеней (II стадия) и ассоциированных клинических состояний (III стадия). Верификация III стадии базировалась на наличии симптоматики ИБС с приступами стабильной стенокардии напряжения. Больных, перенесших инфаркт миокарда и мозговой инсульт, а также страдающих хронической застойной сердечной недостаточностью (выше IIА стадии и II функционального класса) в исследование не включали.

Таблица 1

Распределение больных по возрастному-половому признаку и в зависимости от стадии АГ

Возраст, годы	Давность, годы $M \pm m$	II стадия		III стадия		Всего n / %
		Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	
40-49	$5,0 \pm 1,8$	15	5	4	2	26 / 23,6
50-59	$5,6 \pm 2,1$	14	38	11	2	65 / 59,1
60-69	$10,3 \pm 2,6$	2	8	3	6	19 / 17,3
Всего:		31/28,3	51/46,2	18/16,0	10/9,5	110/100,0

У больных со II стадией АГ выявляемость ГЛЖ составила 56,9% и у больных с III стадией – 77,8%. Также у 40 больных АГ II-III стадии признаков ГЛЖ не выявлено, из них лишь у 15 (14,2%) была нормальная геометрия левого желудочка (ЛЖ), а у 25 (23,6%) диагностировалось концентрическое ремоделирование ЛЖ. Более выраженные структурно-геометрические изменения ЛЖ – концентрическая и эксцентрическая ГЛЖ выявлялись соответственно в 33,9 и 28,3% случаев.

Анализировали частоту и характер факторов риска, выделяя группы больных АГ, ассоциированной с метаболическим синдромом и без него (табл. 2).

Таблица 2

Частота и характер основных факторов риска у больных АГ

Факторы риска	Стадия АГ		Всего n / %
	II стадия	III стадия	
Мужчины старше 55 лет	25 / 31,6	8 / 29,6	33 / 31,1
Женщина старше 65 лет	6 / 7,6	3 / 11,1	9 / 8,5
Наследственная отягощённость	50 / 63,3	19 / 70,4	69 / 65,1
Избыточная масса тела и/или ожирение	29 / 34,2	14 / 51,9	43 / 38,7
Сахарный диабет II типа	19 / 21,5	8 / 29,6	27 / 23,6
Гиперхолестеринемия	13 / 15,2	5 / 18,5	18 / 16,0
Курение	33 / 41,8	12 / 44,4	45 / 42,5

Различные метаболические нарушения выявлялись из 82 больных со II стадией АГ у 61 (74,7%) и 27 больных III стадией – у 24 (88,9%). Необходимо отметить, что в полном варианте метаболический синдром, т.е. сочетание АГ, сахарного диабета, дислипидемии и ожирения обнаружено лишь у 11 больных (10,4%), трехкомпонентный метаболический синдром (сочетание АГ с двумя другими метаболическими нарушениями) – у 25 больных (23,6%) и двухкомпонентный – у 47 больных (44,3%). В то же время у 23 больных

(21,7%) отсутствовали метаболические нарушения. Из метаболических нарушений у больных АГ чаще отмечалась избыточная масса тела или ожирение (38,7%), далее следует сахарный диабет (23,6%) и гиперхолестеринемия (16,0%).

С учетом наличия факторов риска, поражений органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний проводили стратификацию прогноза - риска развития острого инфаркта миокарда и/или мозгового инсульта (табл. 3).

Таблица 3

Распределение больных в зависимости от степени риска  
сосудистых осложнений

Степень риска	Стадии артериальной гипертензии		Всего n / %
	II стадия n / %	III стадия n / %	
I (низкая)	—	—	—
II (средняя)	3 / 3,8	—	3 / 2,8
III (высокая)	25 / 31,6	—	25 / 23,6
IV (очень высокая)	51 / 64,6	27 / 100,0	78 / 73,6

У больных II стадией и II степенью АГ высокая и очень высокая степени риска составили суммарно 96,2%, что свидетельствует об тяжелом контингенте больных.

При анализе данных суточного мониторирования АД (СМАД) в исходном состоянии выявлены следующие типы суточного профиля АД (табл. 4): диппер – у 40,6% больных; нон-диппер – у 49,1% больных и найт-пикер – у 10,3% больных. Необходимо отметить, что суточные профили АД – нон-диппер и найт-пикер преимущественно выявлялись у больных с сахарным диабетом и при III степени АГ. Как видно, тип суточного профиля АД не зависит от возраста больных. Однако давность АГ при типах нон-диппер и найт-пикер достоверно больше, чем при типе

диппер. Несмотря на преобладание мужчин, что объясняется их численным большинством, принявших участие в исследовании, различия частоты типов суточного профиля АД в зависимости от пола незначительны.

Таблица 4

Клиническая характеристика больных АГ в зависимости от суточного профиля АД

Критерии	Типы суточного профиля АД		
	диппер, n = 43	нон-диппер, n = 52	найт-пикер n = 11
Средний возраст, годы (M±m)	50,3 ± 0,4	51,2 ± 0,6	52,0 ± 0,7
Давность АГ, годы (M±m)	4,4 ± 0,5	6,0 ± 0,6	6,3 ± 0,5
Сахарный диабет II типа n / %	6 / 13,9	12 / 23,1	7 / 63,6
Пол: n / %			
- мужчины	29 / 44,6	13 / 43,3	5 / 45,5
- женщины	36 / 55,4	17 / 56,7	6 / 54,5
Стадии АГ: n / %			
II стадия	35 / 81,4	36 / 69,2	8 / 72,7
III стадия	8 / 18,6	16 / 30,8	3 / 27,3
Частота ГЛЖ, n / %	33 / 50,8	24 / 80,0	9 / 81,8
Избыточная масса тела (индекс Кетле >25 кг/м <sup>2</sup> )	20 / 30,8	14 / 46,7	7 / 63,6

Важно отметить, что частота ГЛЖ при типах нон-диппер и найт-пикер по сравнению с типом диппер оказалась в 2 раза выше. Прогностически неблагоприятные типы суточного профиля АД – нон-диппер и найт-пикер чаще наблюдались у больных с II и III стадиями АГ. У больных АГ III степени частота типа найт-пикер была в 3 раза больше, чем диппер: 45,5 и 14,4% соответственно.

Также показано, что в группе больных с избыточной массой тела и/или ожирением частота выявления типа диппер по сравнению с больными с нормальным весом была в 2 раза больше: 63,6 и 27,4% соответственно.

В исходном состоянии, по результатам исследования СКФ, из 110 больных АГ у 57 (51,8%) диагностировали СКФ от 69,8 мл/мин до 120 мл/мин, у 53 (48,2%) – от 121 до 187 мл/мин. Анализ спектра трансмитрального диастолического потока выявил следующие типы диастолической дисфункции ЛЖ: у 57 больных (51,0%) – классический (гипертрофический) тип; у 31 больного (28,3%) – псевдонормальный тип и у 10 больных (9,4%) – рестриктивный тип. У 12 больных (11,3%) сохранялась нормальная диастолическая функция ЛЖ.

В таблице 5 представлены взаимоотношения типов ремоделирования и диастолической дисфункции ЛЖ (ДДЛЖ) у больных АГ до начала лечения. Показано, что классический тип ДДЛЖ, в основном сочетается с гипер- и эукинетическим типом кровообращения, а для гипокинетического типа характерны псевдонормальный и рестриктивный типы ДДЛЖ.

Важно отметить, что из 15 больных с нормальной геометрией ЛЖ, т.е. при отсутствии структурно-геометрических изменений, у 12 отмечалась нормальная диастолическая функция ЛЖ и у трех – ДДЛЖ по классическому типу. Это подтверждается известными исследованиями о том, что ДДЛЖ может предшествовать ГЛЖ. При прогностически неблагоприятных типах ремоделирования ЛЖ (концентрической и эксцентрической ГЛЖ) преимущественно встречаются псевдонормальный и рестриктивный типы ДДЛЖ. Так, при псевдонормальном типе ДДЛЖ в 26,7% диагностировалась концентрическая ГЛЖ и в 73,3% – эксцентрическая ГЛЖ. При рестриктивном типе ДДЛЖ в 80,0% случаев была эксцентрическая ГЛЖ и в 20,0% случаев – концентрическая ГЛЖ.

Таблица 5

Распределение больных АГ в зависимости от типов кровообращения, ремоделирования и диастолической дисфункции левого желудочка

Типы ДДЛЖ	Всего, n / %	Типы ремоделирования ЛЖ			
		НГ	КР	КГЛЖ	ЭГЛЖ
Нормальная диастолическая функция ЛЖ	12 / 11,3	12	-	-	-
I тип (классический)	57 / 51,0	3	25	26	-
II тип (псевдонормальный)	31 / 28,3	-	-	8	22
III тип (рестриктивный)	10 / 9,4	-	-	2	8
Итого	106/100,0	15 / 14,2	25 / 23,6	36 / 33,9	30 / 28,3

Примечание: НГ – нормальная геометрия ЛЖ; КР – концентрическое ремоделирование; КГЛЖ – концентрическая ГЛЖ; ЭГЛЖ – эксцентрическая ГЛЖ.

Таким образом, показана неоднородность изучаемого контингента больных АГ в зависимости от большого числа факторов, что позволяет комплексно исследовать клиническую эффективность и переносимость комбинированной антигипертензивной терапии блокатором рецепторов ангиотензина II (валсартаном) и  $\beta$ -адреноблокатором (бисопрололом). В частности, оценивали динамику морфо-функциональных показателей сердца, как при монотерапии, так и при комбинации бисопролола и валсартана. Для этого большое значение имеет правильно составленный протокол исследования, уточнение критериев включения и исключения, а также оценка эффективности и безопасности лечения.

## **2.2. Протокол клинического исследования**

С учетом цели и задачи диссертации был составлен протокол клинического исследования и определены методологические подходы. Выполненное нами исследование носило открытый, рандомизированный и проспективный характер.

**Критериями включения** в исследование являлись:

- пациенты обоего пола в возрасте 40 – 65 лет;
- наличие эссенциальной АГ II-III стадии и II степени (по классификации ВНОК, 2011);
- наличие метаболического кардиального синдрома;
- хроническая ИБС с приступами стабильной стенокардии напряжения I-II функционального класса;
- микроальбуминурия;
- приверженность больного к рекомендациям врача.

**Критериями исключения** из исследования являлись:

- перенесенный в анамнезе инфаркт миокарда и мозговой инсульт;
- операции реваскуляризации миокарда;

- ХСН выше IIА стадии и II функционального класса (по классификации ОССН, 2009);
- хроническая почечная недостаточность;
- симптоматические (вторичные) артериальные гипертензии;
- высокая суточная вариабельность АД и/или кризовое течение АГ;
- беременность;
- АГ «белого халата»;
- идиосинкразия к изучаемым препаратам.

**Критерии оценки эффективности антигипертензивной терапии:**

- достижение целевого уровня АД в зависимости от степени риска сосудистых осложнений (полный гипотензивный эффект);
- частичный гипотензивный эффект – снижение АД более 10% от исходного гипертензивного уровня;
- регресс ГЛЖ и/или уменьшение снижение ИММЛЖ более 15% от исходного значения и/или уменьшение  $OTC \leq 0,45$ ;
- снижение исходно высокой суточной вариабельности АД;
- уменьшение частоты выявленных в исходном состоянии экстрасистол (желудочковой и наджелудочковой) на 75%;
- улучшение электрофизиологических показателей сердца.

**Критерии безопасности (переносимости) антигипертензивной терапии:**

- ортостатическая гипотония (снижение АД более 25% после однократного приема лекарства) с характерной симптоматикой;
- появление побочных действий применяемых лекарств;
- низкая приверженность больного к рекомендациям врача.

С учетом целей и задач диссертации нами разработан дизайн исследования (рис. 1).

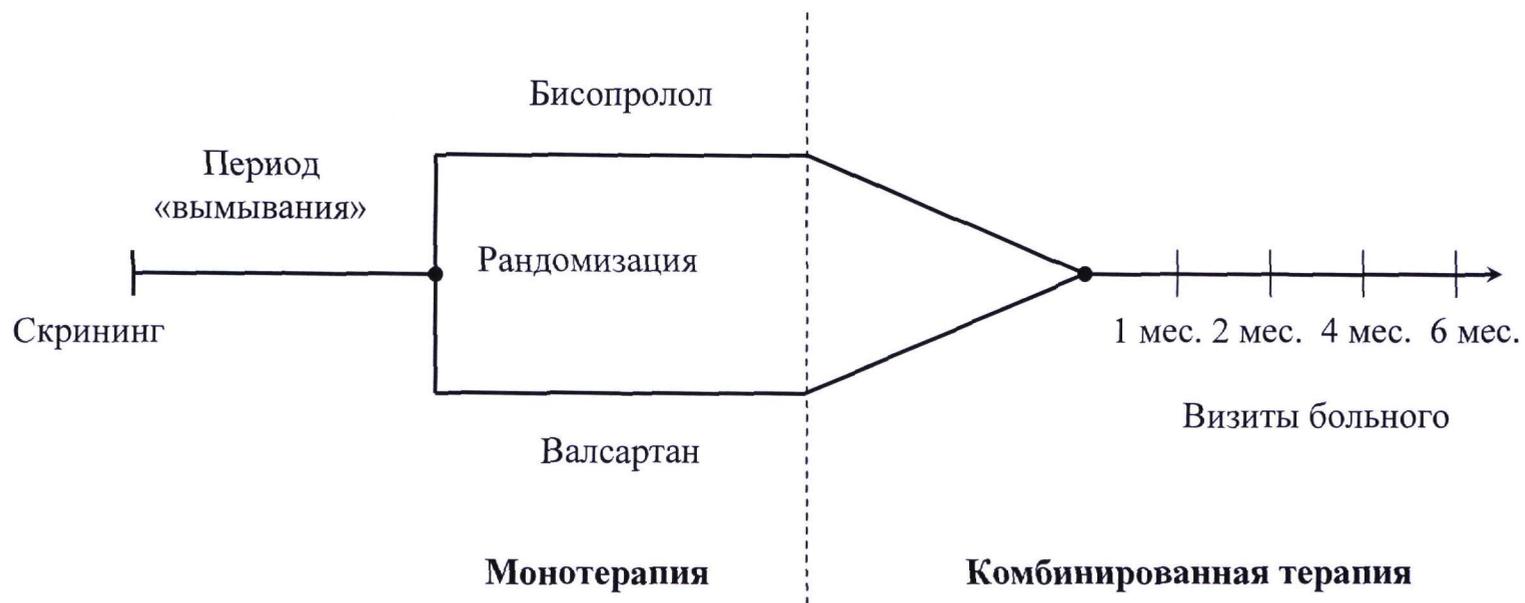


Рис 1. Дизайн (протокол) исследования

После скринингового исследования больных АГ, с учетом критериев включения и исключения из исследования, нами были отобраны 110 больных, страдающих эссенциальной АГ II степени и II-III стадии (ВНОК, 2011). Исходя из фармакокинетических и фармакодинамических характеристик используемых больными антигипертензивных препаратов, назначался период «вымывания» (отмена препаратов) на 2-5 суток, после чего больные были разделены на две группы с учетом исходной частоты сердечных сокращений: 1-я группа (51 больной; 46,2%) – больные с ЧСС  $\geq$  75 уд/мин в покое; 2-я группа (59 больных; 53,8%) – больные, имевшие ЧСС от 60 до 74 уд/мин. По всем остальным критериям сравниваемые группы были сопоставимыми.

Вначале, в течение двух недель проводилась монотерапия: в 1-й группе больные получали  $\beta$ -адреноблокатор бисопролол (кординорм, фирма «Actavis», Исландия) и во 2-й группе – блокатор рецепторов ангиотензина II валсартан (валз, фирма «Actavis», Исландия). При необходимости титровали дозы препаратов с учетом их эффективности и переносимости. После этого больным обеих групп проводилась комбинированная терапия, сочетая кординорм и валз. При комбинированной терапии, исходя из реакции ЧСС при монотерапии изучаемыми препаратами, определяли дозы каждого компонента, что позволило потенцировать гипотензивный эффект и уменьшить побочные их действия. В результате, нами использовались следующие режимы комбинированной терапии: у 31 (28,3%) больного – кординорм 10 мг/сут + валз 80 мг/сут; у 60 больных (54,7%) – кординорм 5 мг/сут + валз 160 мг/сут; у 19 больных (17,0%) – кординорм 10 мг/сут + валз 160 мг/сут.

Необходимо отметить, что ни у одного больного при использовании рекомендуемых и переносимых доз препаратов на фоне монотерапии не удалось достичь целевых уровней АД, хотя отмечался частичный гипотензивный эффект. Комбинированную терапию кординормом и валзом больные получали от двух до 14 месяцев (в среднем  $6,9 \pm 0,4$  мес.).

Инструментальные диагностические исследования проводились: в исходном состоянии, т.е. после периода «вымывания» и до начала лечения; в конце монотерапии; на фоне комбинированной терапии. Для оценки отдаленных результатов комбинированной терапии  $\beta$ -адреноблокаторами и блокаторами рецепторов ангиотензина II, в частности, изучения регресса ГЛЖ, стабильности гипотензивного эффекта и риска развития сердечно-сосудистых осложнений, повторные диагностические исследования проводили и через 4-6 месяцев. В случае необходимости (в том числе в связи с сезонным характером течения АГ) проводили коррекцию дозы компонентов комбинированной терапии. Важно подчеркнуть, что ни одного случая выбытия больных из исследования в связи с плохой переносимостью и/или недостаточной эффективностью терапии не наблюдалось.

### **2.3. Методы инструментальных исследований**

**Оценка состояния кардиогемодинамики.** Нами использовался наиболее распространенный, инвазивный и обладающий высокой воспроизводимостью метод – эхокардиография (ЭхоКГ), позволяющий одновременно визуализировать кардиоваскулярные анатомические структуры и оценивать структурное и функциональное состояние миокарда, клапанного аппарата сердца и магистральных сосудов.

В нашем исследовании доплер-ЭхоКГ проводили на аппарате Sonos-100 CF (фирма “Hewlett Packard”, США) из стандартных позиций с помощью датчика 3,5 МГц. Исследования осуществлялись в исходном и на фоне гипотензивной терапии. Определение размеров левых камер сердца и толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) проводилось в парастернальной позиции датчика в положении больного лежа на левом боку в М-режиме после 10-минутного отдыха. Вычисляли общеизвестные показатели эхокардиограммы, в том числе, фракцию выброса (ФВ), конечный систолический и конечный

диастолический размеры (КСР, КДР) и соответствующие объемы (КСО, КДО) ЛЖ, массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) по формуле R. Devereux et al. (1977):

$$\text{ММЛЖ} = 1,04 \times [(\text{КДР} + \text{МЖП} + \text{ЗСЛЖ})^3 - \text{КДР}^3] - 13,6$$

где, КДР – конечный диастолический размер левого желудочка.

Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) вычисляли по следующей формуле:

$$\text{ИММЛЖ} = \text{ММЛЖ (г)} / \text{S поверхности тела (м}^2\text{)},$$

который при ГЛЖ составляет у мужчин более 134 г/м<sup>2</sup> и у женщин - более 110 г/м<sup>2</sup> (Devereux R. 1977).

Кроме того, для определения геометрии ЛЖ вычисляли относительную толщину стенок (ОТС) по формуле:

$$\text{ОТС} = 2 \times \text{ЗСЛЖ} / \text{КДР ЛЖ}$$

С учетом величин ИММЛЖ и ОТС определяли характер геометрии ЛЖ: 1) нормальная геометрия – ОТС < 0,45 при нормальном ИММЛЖ; 2) концентрическое ремоделирование – ОТС > 0,45 при нормальном ИММЛЖ; 3) концентрическая гипертрофия – ОТС > 0,45 при наличии ГЛЖ; 4) эксцентрическая гипертрофия – ОТС < 0,45 при ГЛЖ.

Величины конечного диастолического и конечного систолического объема ЛЖ (КДО, КСО) вычисляли по формуле L. Teicholz и соавт. (1972):

$$V = 7 D^3 / (2,4 + D), \text{ мл,}$$

где D – переднезадний размер ЛЖ в систолу или диастолу.

Среднее гемодинамическое давление (СГД) рассчитывалось по формуле Вецлера и Богера:

$$\text{СГД} = 0,42 \times \text{САД} + 0,58 \times \text{ДАД},$$

где САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД.

Величина общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) вычислялась по формуле Франка-Пуазеля:

$$\text{ОПСС} = \text{СГД} \times 79920 / \text{МОК}, \quad \text{дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$$

где МОК – минутный объем крови.

По известным формулам вычисляли показатели кардиогемодинамики: скорость циркулярного укорочения волокон миокарда ( $V_{cf}$ ), ударный и сердечный индексы (УИ, СИ), конечно-диастолическое давление в левом желудочке (КДД ЛЖ) и ФВ [55].

$$\text{ФВ, \%} = 100 \times (\text{КДО} - \text{КСО}) / \text{КДО}$$

Измерение показателей трансмитрального диастолического кровотока проводилось в апикальной четырехкамерной позиции датчика в режиме импульсного доплеровского излучения. Определяли максимальные скорости быстрого кровенаполнения левого желудочка ( $V_E$ ) и медленного кровенаполнения во время систолы левого предсердия ( $V_A$ ) и их соотношение ( $V_E/V_A$ ), а также время изоволюмического расслабления левого желудочка (ВИВР) и время замедления в период быстрого кровенаполнения ( $T_{зам}$ ). Вычисляли средние величины показателей эхокардиограммы из расчета их в десяти последовательных кардиоциклах. По известным критериям диагностировали типы ДДЛЖ: классический (гипертрофический); псевдонормальный и рестриктивный.

По известным критериям определяли типы кровообращения: гиперкинетический тип – ОПСС  $\leq 1500$  дин.с.см<sup>-5</sup> и СИ  $\geq 3,2$  л/мин/м<sup>2</sup>; эукинетический тип – ОПСС от 1501 до 1900 дин.с.см<sup>-5</sup> и СИ от 2,7 до 3,1 л/мин/м<sup>2</sup> и гипокинетический тип – ОПСС  $\geq 1901$  дин.с.см<sup>-5</sup> и СИ  $\leq 2,6$  л/мин/м<sup>2</sup>.

**Суточное мониторирование артериального давления (СМАД)** на сегодня стало важнейшей диагностической методикой при артериальной гипертензии, а во многих странах мира даже вошло в рутинный диагностический комплекс. СМАД представляет собой диагностическую методику, основанную на длительном (многочасовом, суточном, а иногда и более продолжительном) наблюдении в дискретном режиме за уровнем АД и частотой сердечных сокращений (ЧСС), позволяющую судить о среднесуточных и средних значениях АД за любой промежуток времени, его суточном профиле, эпизодах его критического

повышения или понижения и взаимосвязях наблюдаемых параметров, отражающих присущие конкретному обследуемому гемодинамические особенности [9, 54].

Преимуществами СМАД являются более точное определение уровня АД в условиях обычной жизни больного, прогностическое значение его в развитии сердечно-сосудистых осложнений и контроль эффективности и безопасности лечения.

**Показаниями к проведению СМАД являлись:**

- подозрение на наличие “гипертонии белого халата” у больных с низким риском сердечно-сосудистых заболеваний;
- исключение из исследования больных – «плацебо-реакторов»;
- уточнение течения (транзиторная или стабильная) и степени АГ;
- исследование особенностей суточного профиля АД;
- оценка эффективности антигипертензивной терапии;
- оценка нормализации среднесуточных и интервальных значений АД;
- сохранение изначально нормального или нормализация исходно измененного суточного профиля АД;
- оценка нормализации показателей вариабельности АД;
- уменьшение показателей гипертензивной нагрузки;
- адекватный контроль АД в ранние утренние часы;
- недопустимость появления длительных эпизодов гипотензии, опасность которых при передозировке особенно велика на пике действия препаратов, а также в ночные и ранние утренние часы.

В нашей работе использовался монитор МнСДП-2 (г. Нижний Новгород, Россия). В дневные часы интервал измерений АД составил 15 мин и в ночные часы (22.00 – 7.00) – 30 мин и это позволило адекватно оценить степень вариабельности АД.

В работе использовались следующие показатели СМАД:

- 1) средние значения АД в течение суток, в период бодрствования и во время ночного сна;

2) суточный индекс (СИ) оценивался по разнице средних значений АД, рассчитанных за периоды бодрствования и сна, выраженной в %:

$$\text{СИ САД} = \text{САД дневное} - \text{САД ночное} / \text{САД дневное} \times 100\%$$

$$\text{СИ ДАД} = \text{ДАД дневное} - \text{ДАД ночное} / \text{ДАД дневное} \times 100\%$$

В зависимости от величины СИ определяли следующие типы суточного профиля АД:

- диппер – СИ 10-20% (нормальный суточный биоритм АД);
- овер-диппер – СИ >20% (чрезмерное ночное падение АД);
- нон-диппер – СИ < 10% (недостаточное ночное снижение АД);
- найт-пикер – устойчивое повышение ночного АД; СИ имеет отрицательное значение;

3) индекс времени (ИВ) – процент времени, в течение которого АД превышает нормальный уровень в отдельные временные интервалы (днем выше 140/90 мм рт.ст. и ночью выше 120/80 мм рт.ст.);

4) вариабельность АД – величина среднего квадратичного отклонения значений АД у данного обследуемого:

$$\text{ВарСАД} = \text{стандартное отклонение САД} / \text{среднесуточное САД} \times 100$$

$$\text{ВарДАД} = \text{стандартное отклонение ДАД} / \text{среднесуточное ДАД} \times 100$$

5) величина утреннего подъема АД:

- величина утреннего подъема АД – разность между минимальным и максимальным утренним АД (с 4 до 11 часов);

В нашем исследовании СМАД больным проводилось в исходе и на фоне приема антигипертензивных препаратов.

**Выявление микроальбуминурии.** В последние годы в качестве предиктора кардиоваскулярных событий уникальное значение имеет микроальбуминурия. Причем это должно быть количественное или полуколичественное определение альбумина в моче, для того чтобы оценить не только наличие риска, но и его степень, а также прогрессирование поражения почек со временем и, соответственно,

увеличение сердечно-сосудистого риска. Это позволит как можно раньше (на стадии, когда отсутствуют какие-либо клинические проявления заболевания) диагностировать начальные стадии атеросклероза, начать необходимое лечение и замедлить прогрессирование патологии. В последнем обновлении (2007) рекомендаций Европейского общества по изучению гипертензии (European Society of Hypertension, ESH) и Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) по ведению АГ указывается, что скрининг на микроальбуминурию требуется вообще всем пациентам, имеющим повышенное АД.

При скрининге для выявления МАУ используются специальные тест-полоски. Но при положительном результате этих тест-полосок наличие МАУ необходимо подтвердить с помощью количественных или полуколичественных методов определения экскреции альбуминов с мочой. Доказано, что чувствительность и специфичность различных скрининговых методов определения МАУ примерно одинаковая (Т. Zelmanovits et al., 2007).

Для полуколичественной экспресс-оценки степени МАУ удобно использовать индикаторные тест-полоски – стрип-тест. Возможны 6 вариантов при определении альбуминурии тест-полосками: «альбумин в моче не определяется»; «следы альбуминов» (около 150 мг/л); 300 мг/л; 1000 мг/л; 2000 мг/л; более 2000 мг/л.

По данным URSIP-теста МАУ считается уровень экскреции альбуминов с мочой не более 300 мг/л, а макроальбуминурией – не более 1000 мг/л. Чувствительность и специфичность теста превышают 90%. На результаты теста не влияют ни содержание в моче глюкозы, ни ее pH, ни наличие кетонурии, ни продолжительность хранения мочи, ни бактериальное загрязнение.

**Расчет скорости клубочковой фильтрации в почках.** Наиболее точным показателем, отражающим функциональное состояние почек, является СКФ. СКФ может измеряться с применением эндогенных

(инулин) и экзогенных маркеров фильтрации, рассчитываться по клиренсу эндогенных маркеров фильтрации (креатинина) или по формулам, основанным на сывороточном уровне эндогенных маркеров (креатинин, цистатин С).

Золотым стандартом измерения СКФ является клиренс инулина, который в стабильной концентрации присутствует в плазме, физиологически инертен, свободно фильтруется в клубочках, не секретируется, не реабсорбируется, не синтезируется, не метаболизируется в почках. Определение клиренса инулина, также как и клиренса экзогенных радиоактивных меток ( $^{125}\text{I}$ -иоталамата и  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ДТПА) дорогостояще и труднодоступно в рутинной практике. Разработан ряд альтернативных методов оценки СКФ.

На практике часто используются формулы для расчета СКФ. Они учитывают различные влияния на продукцию креатинина, они просты в применении, валидированы: их значения достаточно точно совпадают со значениями эталонных методов оценки СКФ. У взрослых наиболее широко используются формула Кокрофта-Гаулта (Cockcroft-Gault):

для мужчин:  $\text{СКФ} = \{1,23 \times [(140 - \text{возраст (годы)}) \times \text{масса тела (кг)}]\} /$   
креатинин крови в (мкмоль/л)

(норма для мужчин – 100-150 мл/мин);

для женщин:  $\text{СКФ} = \{1,05 \times [(140 - \text{возраст (годы)}) \times \text{масса тела (кг)}]\} /$   
креатинин крови в (мкмоль/л)

(норма для женщин – 85-130 мл/мин).

Таким образом, проведенная комплексная оценка морфо-функционального состояния сердца, суточного профиля АД, нефропротективного и антигипертензивного эффектов моно- и комбинированной терапии  $\beta$ -адреноблокаторами и блокаторами рецепторов ангиотензина II, а также изучение частоты и характера побочных действий препаратов с помощью высокоинформативных

инструментальных методов и адекватный протокол исследования позволили нам обосновать возможность и целесообразность клинического применения комбинаций вышеуказанных антигипертензивных препаратов в современной фармакотерапии стабильной и умеренной АГ.

#### **2.4. Статистическая обработка результатов исследования**

Для количественной обработки полученных данных использовали методы вариационной статистики. При нормальном распределении (t-распределение) признака для проверки нулевой гипотезы применяли параметрический критерий t Стьюдента, что особенно удобно при наличии малой выборки ( $n < 30$ ). При ненормальном распределении совокупности использовали непараметрический ранговый критерий Вилкоксона.

Для оценки достоверности различий между выборочными показателями учитывали доверительную вероятность (P), которая тесно связана с уровнем значимости ( $\alpha$ ). В качестве доверительных использовали вероятности  $P_1 = 0,95$ ;  $P_2 = 0,99$  и  $P_3 = 0,999$  и при этом уровень значимости ( $\alpha = 1 - P$ ) соответствует 0,05; 0,01 и 0,001.

С целью изучения сопряженности между переменными величинами проводили корреляционный анализ по Спирмену, определяя направления (положительный или отрицательный), тесноты и достоверности выборочных показателей корреляции, в частности коэффициент корреляции (r). Репрезентативность выборки достигалась способом рандомизации или случайным отбором вариант из генеральной совокупности. Для этого использовали таблицу случайных чисел. Полученные результаты обрабатывали с помощью стандартных методов биостатистики и программы STATISTICA для Windows. Результаты представлены в виде  $M \pm SD$ .

### **ГЛАВА 3. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПРИ МОНО- И КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОМ И БЛОКАТОРОМ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ**

Показателем эффективности проводимой антигипертензивной терапии является нормализация суточного профиля АД, улучшение прогностических показателей СМАД, которые являются показателями кардио- и нефропротективного действия, что выражается улучшением со стороны органов-мишеней.  $\beta$ -адреноблокаторы и блокаторы рецепторов ангиотензина II действуют на разные отделы вегетативной нервной системы, поэтому является актуальным изучение их комбинированного применения при разных типах суточного профиля АД. Также представляет практический интерес изучение влияния комбинации данных препаратов на состояние функции почек. Изучению данных вопросов и посвящена данная глава диссертации.

#### **3.1. Влияние $\beta$ -адреноблокатора и блокатора рецепторов ангиотензина II при моно- и комбинированной терапии на показатели суточного мониторинга артериального давления у больных артериальной гипертонией**

Для оценки эффекта проводимой антигипертензивной терапии, с целью контроля АД в течение суток, степени его ночного снижения, а также прогнозирования возможных сердечно-сосудистых осложнений используется суточное мониторирование АД (СМАД). Оно позволяет оценить и реакцию АД на физическую нагрузку.

Для этого мы у больных с умеренной АГ на фоне монотерапии и комбинированного приема  $\beta$ -адреноблокатора и блокатора рецепторов ангиотензина II изучали динамику показателей СМАД с учетом суточного профиля АД. Вначале исследования определялся суточный профиль. При

обследовании выявили у 45 больных (40,%) диагностировался тип диппер, у 54 больных (49,1%) – нон-диппер и у 11 больных (10,0%) – найт-пикер.

Отдельно изучалась динамика показателей СМАД на фоне комбинированной терапии бисопрололом и валсартаном у больных с каждым типом суточного профиля. Так у больных с суточным профилем АД типа диппер комбинированная терапия сохранила нормальный профиль АД (табл. 6). До комбинированной терапии СНССАД и СНСДАД составляли в среднем  $15,2 \pm 0,7$  и  $12,4 \pm 0,4\%$  соответственно, а на фоне приема бисопролола и валсартана их снижения были незначительными и имели недостоверный характер. Только у 4-х больных этой группы на фоне комбинированной терапии был отмечен тип нон-диппер по одной из величин АД – САД или ДАД, это объясняется меньшей гипотензивной реакцией препаратов в ночные часы.

У больных с суточным профилем диппер при комбинированной терапии отмечено достоверное снижение показателей САД и ДАД днем, ночью и в течение суток в целом. САД достоверно снизилось в дневные часы: в среднем снижение составило  $21,2\%$  ( $p < 0,001$ ). При этом снижение этих величин за сутки в целом оказалось ниже и составило в среднем  $9,6$  и  $10,6\%$  ( $p < 0,01$ ) соответственно.

Оценить выраженность вызываемого гипотензивного эффекта на фоне комбинированной терапии можно при оценке динамики показателей «нагрузки давлением». Индекс времени САД и ДАД днем, ночью и за сутки при комбинированной терапии бисопрололом и валсартаном при сравнении с исходом снизились в 3-4 раза, и у некоторых больных достигли пороговых критерий АГ (что составило 20-25%).

Также адекватность контроля АД на фоне антигипертензивной терапии оценивается соотношением остаточного гипотензивного эффекта к максимальному (пиковому) эффекту (индекс Т/Р). Этот индекс в некоторых случаях составил от 66 до 83% и в среднем –  $74,3 \pm 4,5\%$ .

Таблица 6

Динамика показателей СМАД при моно- и комбинированной терапии валсартаном и бисопрололом  
у больных с типом диппер ( $M \pm m$ )

Показатель	Исход	Монотерапия валсартаном	Монотерапия бисопрололом	Комбинированная терапии	p			
					p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub>	p <sub>1</sub> -p <sub>3</sub>	p <sub>1</sub> -p <sub>4</sub>	p <sub>3</sub> -p <sub>4</sub>
Среднесуточные:								
САД, мм рт. ст.	171,4 ± 4,9	165,3 ± 4,7	164,8 ± 4,5	131,4 ± 3,4	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,001
ДАД, мм. рт. ст.	97,3 ± 4,4	96,4 ± 3,3	94,8 ± 3,5	84,5 ± 2,2	> 0,05	> 0,05	< 0,01	< 0,05
ИВСАД, %	96,2 ± 3,1	95,9 ± 2,3	95,5 ± 2,3	28,4 ± 0,8	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,001
ИВДАД, %	97,5 ± 2,8	96,8 ± 2,7	96,6 ± 2,7	25,7 ± 0,8	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,001
Среднедневные:								
САД, мм. рт. ст.	177,4 ± 4,8	175,0 ± 5,3	174,0 ± 5,5	135,2 ± 4,3	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,001
ДАД, мм. рт. ст.	109,9 ± 3,7	107,5 ± 3,0	107,8 ± 3,1	88,0 ± 2,7	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,001
ИВСАД, %	99,8 ± 3,8	98,4 ± 3,4	98,5 ± 3,4	37,8 ± 2,3	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,001
ИВДАД, %	107,6 ± 1,7	103,4 ± 0,5	100,0 ± 0,2	39,1 ± 2,5	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,001
Вар САД, мм. рт.ст.	19,2 ± 0,9	18,8 ± 0,8	18,3 ± 0,7	15,5 ± 0,8	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,01
Вар ДАД, мм. рт.ст.	10,5 ± 1,3	10,1 ± 1,1	10,1 ± 1,0	8,6 ± 0,5	> 0,05	> 0,05	< 0,01	< 0,05

Средненочные:								
САД, мм рт. ст.	157,4 ± 4,9	149,6 ± 4,8	148,6 ± 4,4	122,6 ± 3,4	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,001
ДАД, мм рт. ст.	98,2 ± 3,8	96,2 ± 2,5	95,2 ± 2,7	83,4 ± 2,5	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,001
ИВСАД, мм рт. ст.	78,7 ± 3,3	75,7 ± 2,4	75,0 ± 2,3	21,2 ± 0,06	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,001
ИВДАД, мм рт. ст.	84,6 ± 3,1	81,6 ± 3,1	81,8 ± 3,0	22,3 ± 0,08	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,001
Вар САД, мм рт. ст.	16,3 ± 0,8	15,2 ± 0,8	14,5 ± 0,6	13,1 ± 0,5	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,05
Вар ДАД, мм рт. ст.	9,8 ± 0,8	8,7 ± 0,8	8,4 ± 0,4	7,9 ± 0,4	> 0,05	> 0,05	< 0,05	> 0,05
СНС <sub>САД</sub> , %	17,1 ± 0,9	15,8 ± 0,7	15,1 ± 0,6	14,7 ± 0,5	> 0,05	> 0,05	< 0,05	> 0,05
СНС <sub>ДАД</sub> , %	14,7 ± 0,7	13,3 ± 0,5	12,3 ± 0,3	11,8 ± 0,4	> 0,05	> 0,05	< 0,001	> 0,05
Средняя ЧСС, уд/мин:								
день	68,3 ± 2,5	67,1 ± 1,9	64,3 ± 3,2	75,6 ± 3,2	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
ночь	57,5 ± 2,1	58,3 ± 1,8	56,3 ± 1,7	53,0 ± 2,3	> 0,05	> 0,05	< 0,05	> 0,05
Величина утреннего подъема АД:								
САД, мм рт. ст.	49,4 ± 1,5	48,8 ± 1,7	48,3 ± 1,6	36,4 ± 1,1	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,001
ДАД, мм рт. ст.	20,7 ± 0,5	20,4 ± 0,6	25,0 ± 0,7	15,5 ± 1,1	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,001

Одним из показателей СМАД, имеющим прогностическое значение, является показатель величины подъема АД в ранние утренние часы. Этот показатель при комбинированной терапии достоверно уменьшился: так для САД это уменьшение составило в среднем 24,7% ( $p < 0,001$ ), а для ДАД – 25,5% ( $p < 0,001$ ). Еще один прогностический показатель СМАД, отражающий вариабельность АД за день, ночь и сутки в целом на фоне комбинированной терапии бисопрололом и валсартаном, практически не изменился. Это говорит о том, что при комбинированной терапии достигается адекватный контроль АД в течение суток, отсутствуют эпизоды повышенным и пониженным АД, которые повышают риск возникновения различных сердечно-сосудистых и мозговых осложнений. Так на фоне приема бисопролола и валсартана в дневные часы показатели ВарСАД и ВарДАД достоверно уменьшились, что составило в среднем на 19,6 и 20,7% соответственно;  $p < 0,01$ ), а в период сна достоверно уменьшилась только ВарСАД – в среднем на 14,4% ( $p < 0,05$ ).

ЧСС на фоне комбинированной терапии бисопрололом и валсартаном как в дневные, так и в ночные часы, у больных с суточным профилем диппер незначительно уменьшилась. При монотерапии урежение ЧСС в ночные часы по сравнению с дневными по сравнению с дневными составило в среднем 30,6% ( $p < 0,001$ ), а при комбинированной терапии – 29,8% ( $p < 0,001$ ). Индекс Т/Р при этом изменялся от 62 до 75% и составил в среднем  $69,1 \pm 2,3\%$

У больных с суточными профилями АД типа нон-диппер и диппер на фоне комбинированной терапии бисопрололом и валсартаном отмечены различия. Так, при суточном профиле нон-диппер ИВ САД и ИВ ДАД при комбинированной терапии снизились меньше, до 40%, в течение всех промежутков времени (день, ночь, сутки) (табл. 7). При этом на фоне комбинированного лечения показатели ИВСАД и ИВДАД как в дневные, так и ночные часы были практически одинаковыми. Степень снижения САД и ДАД было достоверно, как в дневные, так и в ночные часы.

Необходимо заметить, что на фоне комбинированного лечения бисопрололом и валсартаном величина СНС САД и СНС ДАД достоверно увеличивается: в среднем на 31,8% ( $p < 0,001$ ) и 22,6% ( $p < 0,01$ ) соответственно. Средняя ЧСС в ночные часы при комбинированной терапии достоверно уменьшилась, в среднем на 11,7% ( $p < 0,05$ ), в сравнении с дневными часами, где уменьшение составило в среднем на 3,6% ( $p > 0,05$ ). Кроме того необходимо отметить, что до комбинированной терапии уменьшение ЧСС в ночные часы составляло в среднем 12,2% ( $p < 0,05$ ), а на фоне лечения бисопрололом и валсартаном оно составило 19,4% ( $p < 0,01$ ) и различие это оказалось достоверным (на 15,4%;  $p < 0,01$ ). Нами выявлено, что при суточном профиле типа нон-диппер вариабельность АД выражена менее, и на фоне комбинированной терапии ее показатели различаются недостоверно. Поэтому, у половины больных с патологическим суточным профилем АД типа нон-диппер нормализуется, переходя в суточный профиль диппер.

Таблица 7

Динамика показателей СМАД при моно- и комбинированной терапии валсартаном и бисопрололом у больных с типом нон-диппер ( $M \pm m$ )

Показатель	Исход	Монотерапия валсартаном	Монотерапия бисопрололом	Комбинированная терапии	p			
					p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub>	p <sub>1</sub> -p <sub>3</sub>	p <sub>1</sub> -p <sub>4</sub>	p <sub>3</sub> -p <sub>4</sub>
Среднесуточные:								
САД, мм рт. ст.	168,0 ± 5,0	165,3 ± 4,8	163,5 ± 4,2	134,5 ± 4,3	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,001
ДАД, мм. рт. ст.	104,9 ± 3,6	100,2 ± 2,8	98,1 ± 3,1	90,2 ± 3,1	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,05
ИВСАД, %	96,5 ± 3,2	94,2 ± 3,5	93,8 ± 2,6	40,6 ± 1,4	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,001
ИВДАД, %	97,2 ± 3,4	95,3 ± 3,6	94,8 ± 2,7	43,5 ± 1,5	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,001
Среднедневные:								
САД, мм. рт. ст.	172,9 ± 5,3	168,5 ± 4,4	166,1 ± 4,3	141,2 ± 4,1	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,001
ДАД, мм. рт. ст.	106,4 ± 3,4	103,46 ± 3,1	102,3 ± 3,5	91,0 ± 2,8	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,01
ИВСАД, %	92,7 ± 3,5	90,1 ± 3,3	89,4 ± 3,4	37,4 ± 1,6	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,001
ИВДАД, %	95,8 ± 3,7	92,3 ± 2,7	91,4 ± 2,5	40,5 ± 1,8	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,001
Вар САД, мм. рт.ст.	15,2 ± 0,6	14,5 ± 0,8	14,1 ± 0,7	11,9 ± 0,4	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,001
Вар ДАД, мм. рт.ст.	8,7 ± 0,4	8,2 ± 0,3	8,0 ± 0,2	6,6 ± 0,5	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,01

Средненочные:								
САД, мм рт. ст.	156,1 ± 4,5	151,1 ± 4,1	149,8 ± 4,3	125,4 ± 4,1	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,001
ДАД, мм рт. ст.	97,6 ± 3,2	93,4 ± 3,7	91,2 ± 2,5	82,7 ± 2,9	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,01
ИВСАД, мм рт. ст.	95,5 ± 2,8	89,1 ± 2,3	87,4 ± 2,5	38,0 ± 1,7	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,001
ИВДАД, мм рт. ст.	98,1 ± 3,0	91,1 ± 3,2	89,6 ± 3,1	40,3 ± 1,5	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,001
Вар САД, мм рт. ст.	12,0 ± 0,5	12,5 ± 0,4	12,2 ± 0,8	13,2 ± 0,6	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Вар ДАД, мм рт. ст.	7,3 ± 0,4	7,1 ± 0,5	7,7 ± 0,8	8,1 ± 0,4	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
СНС <sub>САД</sub> , %	9,1 ± 0,4	9,9 ± 0,6	10,8 ± 0,7	12,0 ± 0,5	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
СНС <sub>ДАД</sub> , %	7,5 ± 0,3	8,1 ± 0,4	8,3 ± 0,5	11,8 ± 0,4	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Средняя ЧСС, уд/мин:								
день	75,2 ± 2,6	74,2 ± 2,1	68,1 ± 1,9	72,4 ± 2,5	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
ночь	66,1 ± 2,2	61,3 ± 2,4	57,3 ± 1,8	58,3 ± 1,6	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Величина утреннего подъема АД:								
САД, мм рт. ст.	29,0 ± 1,3	30,6 ± 1,5	30,8 ± 1,7	32,5 ± 1,5	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
ДАД, мм рт. ст.	14,2 ± 0,6	15,2 ± 0,8	15,4 ± 0,6	16,1 ± 1,1	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

54

У больных с типом суточного профиля АД найт-пикер на фоне комбинированного приема бисопролола и валсартана снижение САД и ДАД наиболее выражено наблюдалось в ночные часы, и составило в среднем на 25,4 ( $p < 0,001$ ) и 20,4% ( $p < 0,01$ ) соответственно (табл. 8). В результате этого, СНССАД и СНСДАД по сравнению с монотерапией также достоверно увеличилась и составила в среднем  $4,4 \pm 0,3$  и  $2,5 \pm 0,2\%$  соответственно. При сравнении этих показателей при монотерапии и на фоне комбинированной терапии бисопрололом и валсартаном, различия между ними оказались статистически достоверными, так СНССАД составила 19,5% ( $p < 0,01$ ) и СНСДАД 14,8% ( $p < 0,05$ ). Из-за наиболее выраженного снижения САД и ДАД при комбинированной терапии в ночные часы у 58,4% больных исходный суточный профиль АД найт-пикер перешел в тип диппер, а у 41,6% - в тип нон-диппер. ВарСАД и ВарДАД достоверно снизилась на фоне комбинированного лечения только в ночные часы, и составило в среднем 21,4 и 18,0% ( $p < 0,01$ ) соответственно.

У данной группы больных, с суточным типом АД найт-пикер, антигипертензивная терапия вызывала достоверное снижение ЧСС в ночные часы в среднем на 13,6% ( $p < 0,05$ ). При монотерапии урежение ЧСС в ночные часы в сравнении с дневными часами составило в среднем 7,4% ( $p > 0,05$ ), в то время, как на фоне комбинированной терапии оно составило в среднем 15,2% ( $p < 0,01$ ). Снижение ЧСС в дневные часы при комбинированном применении бисопролола и валсартана по сравнению с монотерапией было недостоверным (5,8%;  $p > 0,05$ ).

Таблица 8

Динамика показателей СМАД при моно- и комбинированной терапии валсартаном и бисопрололом у больных с типом  
найт-пикер ( $M \pm m$ )

Показатель	Исход	Монотерапия валсартаном	Монотерапия бисопрололом	Комбинированная терапии	p			
					p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub>	p <sub>1</sub> -p <sub>3</sub>	p <sub>1</sub> -p <sub>4</sub>	p <sub>3</sub> -p <sub>4</sub>
Среднесуточные:								
САД, мм рт. ст.	171,4 ± 5,5	166,3 ± 4,9	162,6 ± 4,3	140,3 ± 4,2	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,001
ДАД, мм. рт. ст.	104,6 ± 3,7	99,4 ± 2,9	96,4 ± 3,3	86,1 ± 2,7	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,01
ИВСАД, %	96,0 ± 3,1	92,3 ± 3,1	90,8 ± 2,8	37,5 ± 1,8	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,001
ИВДАД, %	98,2 ± 3,4	95,7 ± 3,0	94,5 ± 2,7	40,6 ± 2,0	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,001
Среднедневные:								
САД, мм. рт. ст.	167,2 ± 4,9	160,5 ± 4,1	159,2 ± 4,4	135,8 ± 4,0	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,001
ДАД, мм. рт. ст.	102,3 ± 3,6	100,4 ± 3,1	99,3 ± 3,5	87,2 ± 2,5	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,001
ИВСАД, %	94,6 ± 3,2	89,1 ± 3,3	88,5 ± 3,4	30,4 ± 1,4	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,001
ИВДАД, %	95,5 ± 3,4	90,3 ± 2,7	89,4 ± 2,5	32,5 ± 1,6	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,001
Вар САД, мм. рт.ст.	16,7 ± 0,5	16,1 ± 0,8	16,0 ± 0,7	14,8 ± 0,6	> 0,05	> 0,05	< 0,05	< 0,05
Вар ДАД, мм. рт.ст.	10,2 ± 0,4	9,7 ± 0,3	9,6 ± 0,8	8,4 ± 0,4	> 0,05	> 0,05	< 0,01	< 0,05

Средненочные:								
САД, мм рт. ст.	174,5 ± 5,8	165,1 ± 4,1	157,8 ± 4,3	130,3 ± 4,4	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,001
ДАД, мм рт. ст.	106,7 ± 3,5	92,4 ± 3,7	90,2 ± 2,5	85,0 ± 2,6	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,01
ИВСАД, мм рт. ст.	98,5 ± 2,7	88,5 ± 2,3	85,4 ± 2,5	45,4 ± 1,5	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,001
ИВДАД, мм рт. ст.	100,0 ± 0,0	90,2 ± 3,2	88,1 ± 3,1	46,3 ± 1,4	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,001
Вар САД, мм рт. ст.	20,9 ± 0,8	19,5 ± 0,4	19,2 ± 0,8	16,4 ± 0,6	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,01
Вар ДАД, мм рт. ст.	15,0 ± 0,7	14,1 ± 0,5	14,0 ± 0,8	12,3 ± 0,4	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,05
СНС <sub>САД</sub> , %	- 4,6 ± 0,3	0,9 ± 0,6	1,8 ± 0,7	4,4 ± 0,3	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,001
СНС <sub>ДАД</sub> , %	- 5,1 ± 0,4	0,7 ± 0,4	1,3 ± 0,5	2,5 ± 0,2	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,05
Средняя ЧСС, уд/мин:								
день	75,8 ± 2,6	72,2 ± 2,1	69,1 ± 1,9	71,3 ± 2,4	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
ночь	70,1 ± 3,0	65,3 ± 2,4	59,3 ± 1,8	60,5 ± 1,8	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Величина утреннего подъема АД:								
САД, мм рт. ст.	45,2 ± 1,7	42,6 ± 1,5	40,8 ± 1,7	37,4 ± 1,5	> 0,05	> 0,05	< 0,001	> 0,05
ДАД, мм рт. ст.	21,6 ± 1,0	20,2 ± 0,8	19,7 ± 0,6	17,5 ± 0,8	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,01

Примечание: « - » означает повышение АД в ночное время по сравнению с дневным его уровнем.

57

Величина ИВСАД и ИВДАД на фоне комбинированной терапии бисопрололом и валсартаном уменьшилась достоверно, но наиболее выраженное снижение отмечалось в ночные часы. Величина утреннего подъема САД и ДАД у больных с суточным типом найт-пикер также достоверно снижалась, и снижение составило в среднем 17,4 и 18,8% ( $p < 0,01$ ) соответственно. У отдельных больных с данным типом суточного профиля АД индекс Т/Р составил от 70 до 83% и в среднем –  $76,4 \pm 2,8\%$ , что свидетельствует об адекватно подобранной антигипертензивной терапии.

Следует отметить, что несмотря на значительное снижение САД и ДАД на фоне комбинированной терапии, абсолютные и средние величины САД и ДАД были выше, чем у больных с суточными профилями диппер и нон-диппер. Из выше сказанного следует, что комбинация  $\beta$ -адреноблокатора и блокатора рецепторов ангиотензина II является высоко эффективной, о чем свидетельствует нормализация суточного профиля АД у большинства больных с разными типами суточного профиля, что снижает риск сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ.

У больных, не имеющих метаболических нарушений, в большинстве случаев имелся суточный профиль АД типа диппер, и на фоне комбинированного лечения бисопрололом и валсартаном также наблюдалось наиболее выраженное снижение САД в сравнении с ДАД, причем как в период бодрствования, так и за сутки в целом, что составило в среднем 20,2 и 20,7% ( $p < 0,001$ ) соответственно (табл. 9). У данной категории пациентов отмечались также относительно высокие величины СНССАД и СНСДАД, как при монотерапии ( $18,5 \pm 1,0$  и  $16,2 \pm 0,8\%$  соответственно), так и на фоне комбинации бисопролола и валсартана ( $16,7 \pm 0,7$  и  $14,9 \pm 0,6\%$  соответственно). Вариабельность АД как систолического, так и диастолического (VarСАД, VarДАД) за дневные, ночные часы и засутки, изменилась недостоверно ( $p > 0,05$ ).

Снижение средней величины ЧСС на фоне комбинированной терапии было достоверным только в дневные часы и составило в среднем 12,5% ( $p < 0,05$ ). Уменьшение величины утреннего подъема САД и ДАД составило в среднем на 20,2 и 19,4% соответственно, ( $p < 0,01$ ), что свидетельствует о достаточно высоком антигипертензивном эффекте проводимой комбинированной терапии и является благоприятным результатом в прогностическом плане.

У больных с наличием метаболического синдрома, в сравнении с больными, не имеющими метаболических нарушений, эффективность комбинированного применения бисопролола и валсартана менее выражена, несмотря на достоверное уменьшение САД и ДАД в дневные, ночные часы и за сутки в целом (табл. 10). ИВСАД и ИВДАД по сравнению с монотерапией значительно снизился, почти в 2-2,5 раза, хотя средние величины САД и ДАД были выше нормальных в дневные часы ( $>140/90$  мм рт. ст.), ночные часы ( $>120/80$  мм рт. ст.) и за сутки за сутки ( $>130/85$  мм рт.ст.).

Важно заметить, что на фоне комбинированной терапии бисопрололом и валсартаном СНССАД и СНДАД достоверно увеличились, и это увеличение составило в среднем на 24,6% ( $p < 0,001$ ) и 17,2% ( $p < 0,01$ ) соответственно. Переход измененного суточного профиля АД в тип диппер наблюдалась у 34,2% больных. В больных данной группы ВарСАД и ВарДАД в дневные и ночные часы достоверно снизилась.

Таблица 9

Динамика показателей СМАД при моно- и комбинированной терапии валсартаном и бисопрололом у больных без метаболического синдрома ( $M \pm m$ )

Показатель	Исход	Монотерапия валсартаном	Монотерапия бисопрололом	Комбинированная терапии	p			
					p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub>	p <sub>1</sub> -p <sub>3</sub>	p <sub>1</sub> -p <sub>4</sub>	p <sub>3</sub> -p <sub>4</sub>
Среднесуточные:								
САД, мм рт. ст.	165,4 ± 5,2	164,3 ± 4,7	163,5 ± 4,6	131,4 ± 4,3	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,001
ДАД, мм. рт. ст.	101,7 ± 3,4	100,6 ± 2,8	99,4 ± 2,3	82,0 ± 2,4	> 0,05	> 0,05	< 0,01	< 0,01
ИВСАД, %	94,0 ± 3,2	93,2 ± 3,0	92,8 ± 2,9	31,2 ± 1,1	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,001
ИВДАД, %	93,7 ± 3,6	92,5 ± 3,3	92,1 ± 2,7	33,0 ± 1,4	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,001
Среднедневные:								
САД, мм. рт. ст.	170,3 ± 6,1	168,1 ± 4,7	161,2 ± 4,6	136,1 ± 4,0	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,001
ДАД, мм. рт. ст.	104,6 ± 3,5	101,3 ± 3,1	100,2 ± 3,3	87,6 ± 2,9	> 0,05	> 0,05	< 0,01	< 0,001
ИВСАД, %	95,8 ± 3,2	92,2 ± 3,1	90,3 ± 3,5	34,0 ± 1,8	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,001
ИВДАД, %	94,3 ± 3,6	92,4 ± 2,9	89,5 ± 2,6	35,4 ± 2,0	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,001
Вар САД, мм. рт.ст.	14,2 ± 0,5	14,0 ± 0,8	16,0 ± 0,7	15,0 ± 0,6	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Вар ДАД, мм. рт.ст.	11,5 ± 0,3	9,7 ± 0,3	9,6 ± 0,8	9,2 ± 0,3	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Средненочные:								
САД, мм рт. ст.	136,4 ± 4,3	130,4 ± 4,2	129,4 ± 4,3	115,2 ± 3,7	> 0,05	> 0,05	< 0,01	< 0,001
ДАД, мм рт. ст.	88,7 ± 2,5	82,2 ± 3,0	81,1 ± 2,4	75,1 ± 2,2	> 0,05	> 0,05	< 0,01	< 0,01
ИВСАД, мм рт. ст.	92,1 ± 3,0	84,2 ± 2,6	83,2 ± 2,6	27,6 ± 1,2	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,001
ИВДАД, мм рт. ст.	94,7 ± 3,3	90,5 ± 3,2	89,3 ± 3,1	29,8 ± 1,3	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,001
Вар САД, мм рт. ст.	13,4 ± 0,4	13,0 ± 0,4	12,9 ± 0,6	12,5 ± 0,5	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Вар ДАД, мм рт. ст.	10,1 ± 0,4	10,1 ± 0,3	9,8 ± 0,6	8,3 ± 0,4	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
СНС <sub>САД</sub> , %	18,5 ± 1,0	18,3 ± 0,7	17,8 ± 0,8	16,7 ± 0,7	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
СНС <sub>ДАД</sub> , %	16,2 ± 0,8	15,8 ± 0,2	15,4 ± 0,5	14,9 ± 0,6	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Средняя ЧСС, уд/мин:								
день	84,1 ± 3,2	80,4 ± 2,7	79,1 ± 2,5	73,5 ± 2,4	> 0,05	> 0,05	< 0,05	< 0,05
ночь	53,0 ± 1,8	52,8 ± 2,1	52,4 ± 2,0	51,2 ± 1,7	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Величина утреннего подъема АД:								
САД, мм рт. ст.	45,7 ± 1,6	42,5 ± 1,5	41,8 ± 1,7	36,5 ± 1,4	> 0,05	> 0,05	< 0,01	< 0,01
ДАД, мм рт. ст.	21,0 ± 0,9	19,6 ± 0,8	19,1 ± 0,6	16,9 ± 0,8	> 0,05	> 0,05	< 0,01	< 0,01

Таблица 10

Динамика показателей СМАД при моно- и комбинированной терапии валсартаном и бисопрололом у больных с метаболическим синдромом ( $M \pm m$ )

Показатель	Исход	Монотерапия валсартаном	Монотерапия бисопрололом	Комбинированная терапии	p			
					p <sub>1-2</sub>	p <sub>1-3</sub>	p <sub>1-4</sub>	p <sub>3-4</sub>
Среднесуточные:								
САД, мм рт. ст.	168,5 ± 5,4	163,4 ± 4,8	162,6 ± 4,7	137,2 ± 4,0	> 0,05	> 0,05	< 0,01	< 0,001
ДАД, мм. рт. ст.	102,1 ± 3,3	100,5 ± 2,9	99,5 ± 2,8	86,4 ± 2,7	> 0,05	> 0,05	< 0,01	< 0,01
ИВСАД, %	100,0 ± 2,6	94,7 ± 3,0	93,8 ± 2,9	39,0 ± 1,8	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,001
ИВДАД, %	94,4 ± 3,1	93,3 ± 3,0	92,3 ± 2,8	41,2 ± 2,3	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,001
Среднедневные:								
САД, мм. рт. ст.	173,2 ± 6,2	168,5 ± 4,9	166,5 ± 4,7	142,7 ± 4,5	> 0,05	> 0,05	< 0,01	< 0,001
ДАД, мм. рт. ст.	105,4 ± 3,5	101,5 ± 3,2	100,3 ± 3,4	90,6 ± 3,2	> 0,05	> 0,05	< 0,01	< 0,001
ИВСАД, %	100,0 ± 2,1	92,3 ± 3,0	90,3 ± 3,2	37,8 ± 1,9	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,001
ИВДАД, %	95,0 ± 2,4	92,1 ± 2,5	89,6 ± 2,1	38,5 ± 1,6	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,001
Вар САД, мм. рт.ст.	21,4 ± 0,7	19,1 ± 0,8	18,8 ± 0,7	16,3 ± 0,5	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,001
Вар ДАД, мм. рт.ст.	13,9 ± 0,6	12,7 ± 0,4	11,7 ± 0,8	10,2 ± 0,3	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,001

62

Средненочные:								
САД, мм рт. ст.	154,7 ± 4,4	149,4 ± 4,2	147,4 ± 4,3	126,1 ± 3,7	> 0,05	> 0,05	< 0,01	< 0,01
ДАД, мм рт. ст.	97,3 ± 3,0	94,2 ± 3,1	93,1 ± 2,7	82,4 ± 2,6	> 0,05	> 0,05	< 0,01	< 0,01
ИВСАД, мм рт. ст.	100,0 ± 0	84,7 ± 2,6	83,3 ± 2,6	42,7 ± 1,5	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,001
ИВДАД, мм рт. ст.	96,4 ± 2,5	90,1 ± 3,2	88,3 ± 3,1	44,3 ± 1,7	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,001
Вар САД, мм рт. ст.	17,6 ± 0,6	16,7 ± 0,4	16,3 ± 0,6	13,4 ± 0,5	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,001
Вар ДАД, мм рт. ст.	10,5 ± 0,4	9,5 ± 0,3	9,0 ± 0,6	8,2 ± 0,4	> 0,05	> 0,05	< 0,01	< 0,01
СНС <sub>САД</sub> , %	10,6 ± 0,4	11,3 ± 0,7	11,1 ± 0,8	13,2 ± 0,5	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,001
СНС <sub>ДАД</sub> , %	8,2 ± 0,3	8,8 ± 0,2	8,6 ± 0,5	9,6 ± 0,3	> 0,05	> 0,05	< 0,01	< 0,01
Средняя ЧСС, уд/мин:								
день	86,4 ± 2,9	83,4 ± 2,7	82,1 ± 2,5	77,6 ± 2,4	> 0,05	> 0,05	< 0,05	< 0,05
ночь	65,5 ± 2,2	62,8 ± 2,1	62,1 ± 2,0	53,8 ± 1,7	> 0,05	> 0,05	< 0,01	< 0,01
Величина утреннего подъема АД:								
САД, мм рт. ст.	42,6 ± 1,4	40,5 ± 1,5	39,8 ± 1,7	34,0 ± 1,3	> 0,05	> 0,05	< 0,01	< 0,01
ДАД, мм рт. ст.	20,3 ± 1,0	19,7 ± 0,8	19,0 ± 0,6	15,8 ± 0,8	> 0,05	> 0,05	< 0,01	< 0,01

Отмечается также достоверное снижение средней ЧСС на фоне комбинированной терапии как в дневные часы (в среднем на 10,3%;  $p < 0,05$ ), так и в ночные часы (на 17,8%;  $p < 0,01$ ). Достоверно снизилась величина утреннего подъема САД и ДАД в среднем на 20,3 и 22,3% соответственно ( $p < 0,01$ ) и находилась в пределах допустимых колебаний.

Изменения частоты различных типов суточного профиля АД на фоне комбинированной терапии представлены в рис. 2.

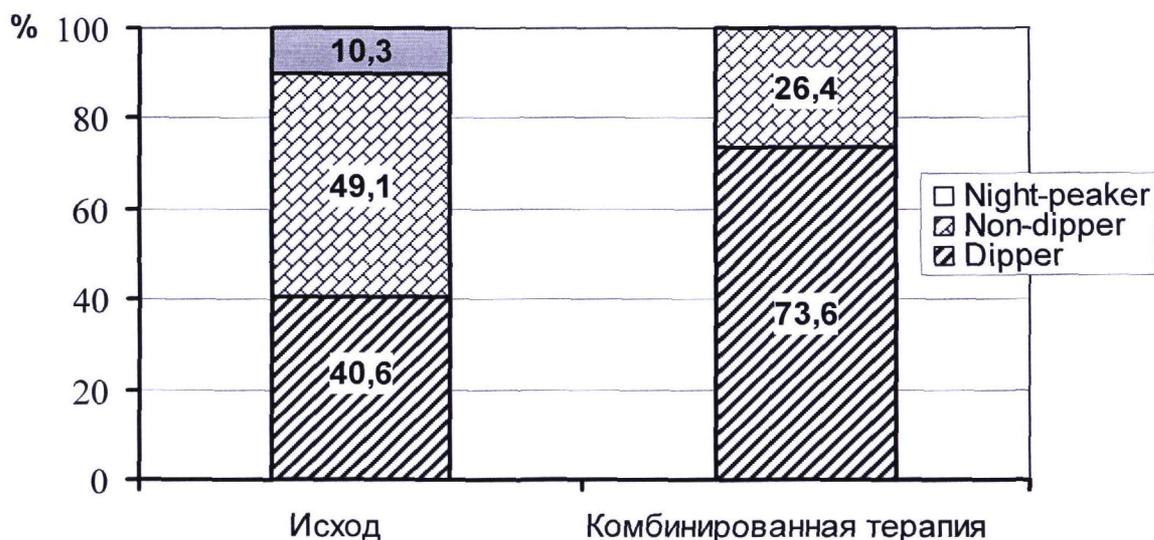


Рис. 2. Сравнение частоты типов суточного профиля АД в исходе и при комбинированной терапии

Таким образом, комбинация  $\beta$ -адреноблокатора и блокатора рецепторов ангиотензина II у больных умеренной АГ при различных типах суточного профиля АД, а также у больных с метаболическим синдромом обладает выраженной антигипертензивной эффективностью, что способствует нормализации суточного профиля АД и улучшает кардиогемодинамические показатели.

### **3.2. Влияние моно- и комбинированной терапии бисопролола и валсартана на показатели функции почек у больных артериальной гипертонией**

Современный подход к комбинированной терапии артериальной гипертензии основывается на действии ее компонентов на различные отделы сердечно-сосудистой системы, а также на другие органы и системы, осуществляя тем самым протективное действие. Прежде всего, это относится к воздействию на функцию почек. Этими обстоятельствами определяются показания, противопоказания, а также характер побочных действий бисопролола и валсартана. В данном разделе диссертации нами анализируется влияние моно- и комбинированной терапии бисопрололом и валсартаном на скорость клубочковой фильтрации, микроальбуминурию. Учитывая исходную величину СКФ, больных разделили на две группы: в 1-ю группу вошли больные со СКФ  $\geq 70$  мл/мин и колебалась от 69,8 мл/мин до 120 мл/мин (в среднем  $80,2 \pm 2,5$  мл/мин), а во 2-й группе СКФ была более 120 мл/мин и колебалась от 121 до 187 мл/мин ( $130,4 \pm 2,3$  мл/мин). В 1-й группе монотерапию начинали с валсартана, а во 2-й группе – с бисопролола, что позволило оценить действие монотерапии. В каждой группе после монотерапии была назначена комбинированная терапия с использованием другого препарата.

Динамика показателей СКФ у больных 1-й группы на фоне монотерапии валсартаном выявила достоверное увеличение СКФ в среднем на 15,8% ( $p < 0,01$ ), (табл. 11). Также отмечалось снижение уровня МАУ в среднем на 10,5 %;  $p < 0,05$ .

Таблица 11

Влияние монотерапии валсартаном и комбинированной терапии на цифры артериального давления, скорость клубочковой фильтрации и уровень микроальбуминурии ( $M \pm m$ )

Показатели	До лечения $p_1$	Валсартан $p_2$	Комбинированная терапия $p_3$	Достоверность, $p$		
				$p_{1-2}$	$p_{1-3}$	$p_{2-3}$
САД, мм рт. ст.	$174,0 \pm 5,5$	$137,2 \pm 4,1$	$130,6 \pm 3,5$	$< 0,01$	$< 0,05$	$< 0,05$
ДАД, мм рт. ст.	$107,8 \pm 3,1$	$89,0 \pm 2,5$	$85,4 \pm 2,3$	$> 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$
ИВСАД, %	$98,5 \pm 3,4$	$33,6 \pm 1,4$	$28,7 \pm 0,9$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$
ИВДАД, %	$100,0 \pm 0,2$	$35,1 \pm 1,6$	$25,1 \pm 0,8$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$
СКФ, мл/мин	$80,2 \pm 2,5$	$92,9 \pm 2,5$	$102,9 \pm 2,3$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$
МАУ, мг/сут	$248,3 \pm 5,6$	$222,2 \pm 6,1$	$171,1 \pm 6,3$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$

У больных 2-ой группы на фоне монотерапии бисопрололом СКФ уменьшилась в среднем на 10,4% ( $p < 0,05$ ), а также достоверно уменьшилась МАУ (в среднем на 9,8%;  $p < 0,05$ ), (табл. 12). Из таблиц видно, что наибольшая нормализация анализируемых показателей отмечалась при комбинированной терапии бисопролола и валсартана.

Таблица 12

Влияние монотерапии бисопрололом и комбинированной терапии на цифры артериального давления, скорость клубочковой фильтрации и уровень микроальбуминурии ( $M \pm m$ )

Показатели	До лечения P <sub>1</sub>	Бисопролол P <sub>2</sub>	Комбинированная терапия P <sub>3</sub>	Достоверность, p		
				P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-3</sub>
САД, мм рт. ст.	172,9 ± 5,3	168,0 ± 5,0	134,5 ± 4,3	< 0,01	< 0,05	< 0,05
ДАД, мм рт. ст.	106,4 ± 3,4	104,9 ± 3,6	90,2 ± 3,1	> 0,05	< 0,05	< 0,05
ИВСАД, %	92,7 ± 3,5	96,5 ± 3,2	40,6 ± 1,4	< 0,05	< 0,05	< 0,05
ИВДАД, %	95,8 ± 3,7	97,2 ± 3,4	43,5 ± 1,5	< 0,05	< 0,05	< 0,05
СКФ, мл/мин	130,4 ± 2,3	116,8 ± 2,5	103,9 ± 2,3	< 0,05	< 0,05	< 0,05
МАУ, мг/сут	242,3 ± 5,5	218,6 ± 6,1	190,7 ± 6,3	< 0,05	< 0,05	< 0,05

Нами также была выявлена зависимость уровня СКФ и МАУ от суточного индекса АД. Так у больных с суточным профилем «night-peaker» величина МАУ и СКФ были выше чем у пациентов с профилем «dipper» в среднем на 4,3% ( $p>0,05$ ) и 5,1% ( $p>0,05$ ) соответственно, а с суточным профилем «non-dipper» величина МАУ – в среднем на 6,3% ( $p>0,05$ ), СКФ же была ниже на 3,2% ( $p>0,05$ ). При этом наиболее высокий уровень МАУ выявлялся у больных с диастолическим АД 100 мм.рт.ст. и более и составил в среднем  $256,7 \pm 3.2$  мг/сут.

Анализ изменения МАУ выявил достоверную связь ее выраженности от ИВСАД. При уменьшении ИВСАД величина МАУ снижалась в среднем на 9,6% ( $p<0,05$ ).

Сравнительный анализ сдвигов МАУ позволил обнаружить зависимость ее от наличия гипертрофии левого желудочка. При гипертрофии миокарда ЛЖ отмечается достоверное повышение МАУ в среднем на 7,6% ( $p>0,05$ ).

Сравнительный анализ сдвигов показателей СКФ и МАУ на фоне комбинированной терапии показал, что независимо от исходных их величин происходят изменения с тенденцией к нормализации. Это свидетельствует о том, что комбинация бисопролола и валсартана у больных АГ вызывает сбалансированный эффект со стороны почек, оптимизирует клубочковую фильтрацию в почках при наличии исходных нарушений и позволяет достичь целевых уровней АД.

На основании полученных данных следует, что в формате комбинированной терапии бисопрололом и валсартаном происходит улучшение клубочковой фильтрации и уменьшение микроальбуминурии.

Таким образом, комбинированное применение бисопролола и валсартана обеспечивает нормализацию суточного профиля АД, а также улучшает функцию почек.

## **ГЛАВА 4. КАРДИОГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ $\beta$ -АДРЕНОБЛОКАТОРА И БЛОКАТОРА РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II ПРИ МОНО- И КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ**

Клиническая эффективность терапии бисопрололом и валсартаном в основном определяется особенностями их влияния на разные компоненты сердечно-сосудистой системы и симпатико-адреналовую активность. Кардиогемодинамические эффекты монотерапии  $\beta$ -адреноблокаторами и блокаторами рецепторов ангиотензина II у больных подробно изучены, однако их комбинации практически не исследованы, и это представляет большой интерес. В данной главе диссертации нами изучены особенности кардиогемодинамических эффектов комбинации бисопролола и валсартана у больных артериальной гипертонией в зависимости от структурно-геометрического ремоделирования и диастолической дисфункции ЛЖ.

### **4.1. Влияние бисопролола и валсартана на различные типы ремоделирования левого желудочка у больных артериальной гипертонией.**

В данной главе диссертации нами сравниваются результаты влияния монотерапии валсартаном и бисопрололом с их комбинированном применением на различные типы ремоделирования ЛЖ.

При обследовании 110 больных АГ у 19 из них, т.е. в 17,3% до начала терапии выявлялась нормальная геометрия ЛЖ, концентрическое ремоделирование ЛЖ было выявлено у 26 больных, т.е., в 23,6% случаев, в 31,8%, т.е., у 35 больных – концентрическая ГЛЖ, а у 30 больных, в 27,3%, наблюдалась эксцентрическая ГЛЖ. Эффект от приема только бисопролола оценивался у 59 больных, валсартана – у 51 больного. После оценки эффекта монотерапии бисопрололом или валсартаном у всех 110 больных проводилась комбинированная терапия, и оценивался уже ее эффект влияние на ремоделирование левого желудочка.

Анализируя показатели ремоделирования ЛЖ при монотерапии бисопрололом или валсартаном, нами отмечено, что при одинаковых показателях САД и ДАД показатели кардиогемодинамики, систолической функции сердца были различными, это отражено в таб. 13. Причем эти различия у больных, имеющих в исходе концентрическое ремоделирование ЛЖ, и больных с нормальной геометрией ЛЖ, были недостоверными, за исключением таких показателей как ОТС и ИММЛЖ, которые стали достоверно выше у больных с концентрическим ремоделированием ЛЖ, и это повышение составило в среднем на 18,1% ( $p < 0,01$ ) и 12,8% ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Сравнивая группу больных, имеющих концентрическую ГЛЖ, с группой больных без гипертрофии нами выявлено достоверное снижение СИ в среднем на 10,8% ( $p < 0,05$ ). Это снижение произошло главным образом за счет уменьшения УИ в среднем на 13,6% ( $p < 0,05$ ). У этой группы пациентов выявлено было повышение ОПСС на 12,5% ( $p < 0,05$ ), которое произошло за счет уменьшения сердечного выброса. Величина же КДО левого желудочка при этом только незначительно была повышена в то время как КСО достоверно увеличивался, что составило в среднем на 23,4% ( $p < 0,01$ ). Из-за произошедших изменений величина ФВ левого желудочка снизилась на 13,4% ( $p < 0,05$ ). Изменения величины ОТС ЛЖ и ИММЛЖ были достоверными и составили в среднем на 26,8 и 55,4% ( $p < 0,001$ ) соответственно.

У больных с эксцентрической ГЛЖ выявленные изменения в показателях в сравнении с таковыми у пациентов с нормальной геометрией ЛЖ и концентрическим ремоделированием ЛЖ были более выраженными (табл. 13). Данные отличия в первую очередь отражаются в выраженном уменьшении значений величин систолической функции ЛЖ и дилатации его полости. У больных, имеющих эксцентрическую ГЛЖ, величина КДО имела достоверно большее значение при сравнении этого же показателя у пациентов других групп, что составила в среднем на 14,3% ( $p < 0,01$ ) по

сравнению с группой больных, имеющих нормальную геометрию ЛЖ; на 16,3% ( $p < 0,01$ ) – с группой, имеющей концентрическое ремоделирование ЛЖ; на 9,1% ( $p < 0,05$ ) – в сравнении с пациентами с концентрической ГЛЖ. СИ у больных этой группы достоверно уменьшился в сравнении с таковым у больных с нормальной геометрией ЛЖ и концентрическим ремоделированием ЛЖ, что составило 14,1 и 15,8% ( $p < 0,01$ ) соответственно. В результате снижения УИ и повышения КДО левого желудочка, ФВ уменьшилась, что составило на 21,3% ( $p < 0,001$ ) в сравнении с больными, имеющими нормальную геометрию ЛЖ и на 17,1% ( $p < 0,01$ ) у больных с концентрическим ремоделированием. ОПСС из-за ухудшения структурно-геометрических показателей ЛЖ повышалось. Нами выявлено, что индекс ударной работы ЛЖ у больных с концентрической и эксцентрической ГЛЖ составил  $68,2 \pm 2,2$  при концентрической и  $65,6 \pm 2,0$  гм/м<sup>2</sup> при эксцентрической, и это было достоверно ниже, чем у больных с нормальной геометрией и концентрическим ремоделированием ЛЖ. Это можно объяснить наличием у данных больных более высокой пред – и постнагрузки, что приводит к снижению насосной функции ЛЖ. ОТС ЛЖ у больных, имеющих эксцентрическую ГЛЖ практически не отличалась при сравнении с таковой у больных, имеющих нормальную геометрию ЛЖ, что составило  $0,40 \pm 0,03$  и  $0,41 \pm 0,02$  ед. соответственно.

Таблица 13

Сравнение кардиогемодинамических показателей до лечения у больных артериальной гипертонией, имеющих различные типы ремоделирования левого желудочка

Показатели	Нормальная геометрия ЛЖ	Типы ремоделирования ЛЖ		
		Концентрическое ремоделирование ЛЖ	Концентрическая ГЛЖ	Эксцентрическая ГЛЖ
ЧСС, уд/мин	75,0 ± 2,4	73,1 ± 2,5	74,8 ± 2,6	74,5 ± 2,9
САД, мм рт.ст.	170,6 ± 5,9	173,1 ± 5,5	171,2 ± 6,0	175,0 ± 6,2
ДАД, мм рт.ст.	103,8 ± 3,1	105,4 ± 3,3	106,1 ± 3,5	105,3 ± 3,2
УИ, мл/м <sup>2</sup>	44,5 ± 1,7	41,6 ± 2,0	38,4 ± 1,6 *	36,9 ± 1,4 **
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	3,19 ± 0,13	3,12 ± 0,10	2,85 ± 0,09 *	2,68 ± 0,11 **
ОПСС, дин. с. см <sup>-5</sup>	2041,5 ± 56,8	2075,9 ± 61,7	2292,4 ± 58,0 *	2404,3 ± 66,2 **
КДО, мл	136,2 ± 4,0	134,1 ± 3,5	142,6 ± 4,2	155,7 ± 4,6 **
КСО, мл	59,6 ± 1,9	65,3 ± 2,0	73,4 ± 2,3 **	83,4 ± 3,1 **
ФВ, %	55,7 ± 2,2	52,8 ± 1,7	48,2 ± 1,4 *	43,7 ± 1,5 **
Vcf, с <sup>-1</sup>	1,02 ± 0,07	0,99 ± 0,08	0,94 ± 0,06	0,82 ± 0,06 **
ИУРЛЖ, гм/м <sup>2</sup>	77,4 ± 2,5	78,6 ± 2,9	68,3 ± 2,2 *	65,7 ± 2,0 **

Примечание. Достоверность различий (p) показателей до и после лечения обозначена звездочкой: \* - p<0,01;

\*\* - p<0,01 и \*\*\* - p<0,001.

Больные с ГЛЖ, несмотря на выраженные изменения показателей кардиогемодинамики, имели клинические признаки сердечной недостаточности, не превышающие IIА стадию и II ФК. Поэтому нам представлялось существенным изучение влияния валсартана и бисопролола на показатели кардиогемодинамики, учитывая структурно-геометрические изменения.

В табл. 14 представлены изменения показателей кардиогемодинамики при монотерапии бисопрололом и его совместным применением с валсартаном у больных, не имеющих структурно-геометрических изменений ЛЖ. Из таблицы видно, что при монотерапии бисопрололом отмечаются уменьшение ЧСС в среднем на 10,2% ( $p < 0,05$ ); снижение САД на 13,7% ( $p < 0,05$ ) и ДАД на 10,6% ( $p < 0,05$ ), это является характерным для селективных  $\beta$ -блокаторов. Этим же объясняется и изменения УИ и СИ, которые оказались недостоверными. Уменьшение ОПСС оказалось достоверным и составило в среднем на 11,4% ( $p < 0,05$ ). Уменьшилась и величина КДО, что также оказалось достоверным, а изменения КСО и ФВ были недостоверными и неоднозначными. На фоне комбинированного применения бисопролола и валсартана КСО достоверно снизился в среднем на 12,3% ( $p < 0,05$ ), и это снижение напрямую коррелировало с уменьшением ОПСС.

Сравнивая результаты монотерапии бисопролола и его комбинированного применения с валсартаном выявлено достоверное снижение САД, ДАД и ОПСС ( $p < 0,05$ ). Снижение КСО составило в среднем на 14,6% ( $p < 0,01$ ), что также было статистически достоверным. Величина ИММЛЖ снижалась наиболее выражено на фоне комбинированного приема бисопролола и валсартана, но это было статистически незначимым и составило в среднем на 8,2% ( $p > 0,05$ ), что было связано с уменьшением КДО и КСО.

Изменения гемодинамических показателей при монотерапии  
 бисопрололом и комбинированной терапии бисопрололом и валсартаном у больных с нормальной геометрией  
 левого желудочка ( $M \pm m$ )

Показатели	Исход $p_1$	Бисопролол $p_2$	Комбинированная терапия $p_3$	Достоверность, $p$		
				$p_{1-2}$	$p_{1-3}$	$p_{2-3}$
ЧСС, уд/мин	$75,1 \pm 2,3$	$67,3 \pm 2,1$	$72,4 \pm 2,6$	$< 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
САД, мм рт.ст.	$172,8 \pm 5,7$	$149,0 \pm 4,5$	$135,3 \pm 4,0$	$< 0,05$	$< 0,01$	$< 0,05$
ДАД, мм рт.ст.	$105,3 \pm 3,2$	$94,2 \pm 2,8$	$86,5 \pm 2,6$	$< 0,05$	$< 0,01$	$< 0,05$
УИ, мл/м <sup>2</sup>	$44,8 \pm 1,6$	$41,3 \pm 1,5$	$43,0 \pm 2,1$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	$3,17 \pm 0,12$	$2,84 \pm 0,10$	$3,09 \pm 0,15$	$< 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$
ОПСС, дин.с.см <sup>-5</sup>	$2018,5 \pm 55,4$	$1790,3 \pm 50,4$	$1611,5 \pm 52,4$	$< 0,05$	$< 0,01$	$< 0,05$
ИУРЛЖ, гм/м <sup>2</sup>	$76,9 \pm 2,3$	$66,4 \pm 1,9$	$62,8 \pm 2,0$	$< 0,05$	$< 0,01$	$> 0,05$
КДО, мл	$135,9 \pm 4,1$	$135,6 \pm 4,2$	$133,8 \pm 4,3$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
КСО, мл	$59,4 \pm 1,8$	$60,8 \pm 2,3$	$52,0 \pm 2,0$	$> 0,05$	$< 0,05$	$< 0,01$
ФВ, %	$56,0 \pm 2,0$	$53,9 \pm 2,5$	$55,7 \pm 2,4$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
Vcf, с <sup>-1</sup>	$1,03 \pm 0,06$	$0,97 \pm 0,08$	$0,99 \pm 0,08$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$

При монотерапии бисопрололом у больных с концентрическим ремоделированием ЛЖ было также отмечено достоверное уменьшение САД, ДАД и ОПСС, что составило в среднем на 9,6; 10,2 и 10,7% ( $p < 0,05$ ) соответственно (табл. 15). У больных данной группы также отмечалось снижение ЧСС в среднем на 10,7% ( $p < 0,5$ ), что увеличивало УИ, но недостоверно в среднем на 8,4% ( $p > 0,05$ ), а СИ при этом имел тенденцию к уменьшению. Как известно, концентрическое ремоделирование ЛЖ характеризуется гипертрофией его стенок и уменьшением размеров его полости, поэтому прием бисопролола вызывал увеличение КДО и КСО, хотя оно и было недостоверным. ФВ увеличивалась в среднем на 4,4% ( $p > 0,05$ ).

На фоне приема бисопролола и валсартана у группы больных с концентрическим ремоделированием ЛЖ снижение САД, ДАД и ОПСС было более выраженным, чем при монотерапии. При этом по сравнению с монотерапией бисопрололом отмечалось повышение УИ в среднем на 5,3% ( $p > 0,05$ ) и достоверное увеличение СИ в среднем на 13,3% ( $p < 0,05$ ), что может быть объяснено увеличением ЧСС в среднем на 8,2% ( $p > 0,05$ ). Также на фоне приема комбинации бисопролола и валсартана в отличие от монотерапии достоверно различались САД, ДАД и ОПСС, что составило в среднем на 13,7; 9,8 и 13,2% соответственно.

У больных, имеющих концентрическую ГЛЖ, антигипертензивная эффективность и монотерапии и комбинированного приема бисопролола и валсартана была такой же как и у больных с нормальной геометрией и концентрическим ремоделированием ЛЖ. Однако комбинированная терапия бисопрололом и валсартаном в отличие от монотерапии бисопрололом у данной группы больных вызывала статистически достоверное снижение САД и ДАД, которое составило в среднем 11,2 и 9,5% ( $p < 0,05$ ) соответственно. ОПСС при комбинированной терапии снижалось в среднем на 19,3% ( $p < 0,01$ ) по сравнению с монотерапией (табл. 16).

Таблица 15

Изменения гемодинамических показателей при монотерапии бисопрололом  
и комбинированной терапии бисопрололом и валсартаном у больных с концентрическим  
ремоделированием левого желудочка ( $M \pm m$ )

Показатели	До лечения р <sub>1</sub>	Бисопролол р <sub>2</sub>	Комбинированная терапия р <sub>3</sub>	Достоверность, р		
				р <sub>1-2</sub>	р <sub>1-3</sub>	р <sub>2-3</sub>
ЧСС, уд/мин	73,1 ± 2,9	65,2 ± 2,5	70,5 ± 3,2	< 0,05	> 0,05	> 0,05
САД, мм рт. ст.	173,4 ± 5,3	156,6 ± 4,8	135,0 ± 4,5	< 0,05	< 0,01	< 0,05
ДАД, мм рт.ст.	105,7 ± 3,1	95,0 ± 3,0	85,6 ± 3,2	< 0,05	< 0,01	< 0,05
УИ, мл/м <sup>2</sup>	40,9 ± 1,8	44,7 ± 2,1	47,1 ± 2,3	> 0,05	< 0,05	> 0,05
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	3,10 ± 0,11	2,90 ± 0,12	3,28 ± 0,14	> 0,05	> 0,05	< 0,05
ОПСС, дин.с.см <sup>-5</sup>	2080,5 ± 60,6	1858,5 ± 56,4	1610,8 ± 48,3	< 0,05	< 0,001	< 0,01
ИУРЛЖ, гм/м <sup>2</sup>	78,6 ± 2,5	71,4 ± 2,0	66,7 ± 2,1	< 0,05	< 0,01	> 0,05
КДО, мл	134,8 ± 3,3	137,0 ± 4,2	140,2 ± 3,6	> 0,05	> 0,05	> 0,05
КСО, мл	64,9 ± 2,1	61,2 ± 2,4	57,5 ± 1,8	> 0,05	< 0,05	> 0,05
ФВ, %	52,7 ± 1,6	54,9 ± 1,9	57,7 ± 1,5	> 0,05	< 0,05	> 0,05
Vcf, с <sup>-1</sup>	0,99 ± 0,08	0,96 ± 0,07	1,03 ± 0,08	> 0,05	> 0,05	> 0,05

77

Изменения гемодинамических показателей при монотерапии бисопрололом  
и комбинированной терапии бисопрололом и валсартаном у больных с концентрической гипертрофией  
левого желудочка ( $M \pm m$ )

Показатели	До лечения P <sub>1</sub>	Бисопролол P <sub>2</sub>	Комбинированная терапия P <sub>3</sub>	Достоверность, p		
				P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-3</sub>
ЧСС, уд/мин	74,5 ± 2,4	66,0 ± 2,5	71,2 ± 2,7	< 0,05	> 0,05	> 0,05
САД, мм рт.ст.	172,3 ± 5,8	155,3 ± 5,1	138,1 ± 4,3	< 0,05	< 0,01	< 0,05
ДАД, мм рт.ст.	106,4 ± 3,1	96,4 ± 3,0	87,3 ± 2,5	< 0,05	< 0,01	< 0,05
УИ, мл/м <sup>2</sup>	37,9 ± 1,3	41,5 ± 1,4	43,6 ± 1,5	> 0,05	< 0,05	> 0,05
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	2,82 ± 0,08	2,74 ± 0,11	3,14 ± 0,10	> 0,05	< 0,05	< 0,05
ОПСС, дин.с.см <sup>-5</sup>	2283,5 ± 57,4	2069,6 ± 50,7	1667,9 ± 47,5	< 0,05	< 0,001	< 0,01
ИУРЛЖ, гм/м <sup>2</sup>	68,2 ± 2,3	67,6 ± 2,4	65,2 ± 2,4	> 0,05	> 0,05	> 0,05
КДО, мл	143,6 ± 4,1	140,8 ± 4,5	141,3 ± 4,0	> 0,05	> 0,05	> 0,05
КСО, мл	74,0 ± 2,2	69,2 ± 2,0	62,2 ± 1,8	> 0,05	< 0,01	< 0,05
ФВ, %	47,7 ± 1,5	50,1 ± 1,6	54,0 ± 2,1	> 0,05	< 0,05	> 0,05
Vcf, с <sup>-1</sup>	0,92 ± 0,07	0,90 ± 0,08	0,97 ± 0,07	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Кардиогемодинамические изменения у больных с концентрической ГЛЖ проявлялись повышением СИ в среднем на 10,1% ( $p < 0,05$ ) при комбинированной терапии бисопрололом и валсартаном по сравнению с состоянием до начала лечения. При этом на фоне комбинированной терапии по сравнению с монотерапией бисопрололом величина КСО уменьшилась в среднем на 10,2% ( $p < 0,05$ ). Нами отмечено, что только комбинированный прием бисопролола и валсартана вызывал достоверное повышение ФВ левого желудочка, которое составило в среднем на 13,3% ( $p < 0,05$ ). В группе больных, имеющих эксцентрическую, монотерапия бисопрололом вызывала недостоверное снижение САД и ДАД ГЛЖ, в среднем на 8,2 и 7,1% ( $p > 0,05$ ) соответственно (таб. 17). Поэтому уменьшение ОПСС также было недостоверным и составило в среднем на 6,8% ( $p > 0,05$ ). При этом наблюдалось и уменьшение размеров полости ЛЖ, в большей степени КСО, что является отражением снижения постнагрузки. Только снижение ЧСС на фоне приема бисопролола было достоверным и составило в среднем 10,2% ( $p < 0,05$ ).

Комбинированная терапия бисопрололом и валсартаном в отличие от монотерапии бисопрололом у больных с эксцентрической ГЛЖ вызывала достоверные изменения большинства гемодинамических показателей. Например, САД уменьшилось в среднем на 11,3% ( $p < 0,05$ ), ДАД – на 9,7% ( $p < 0,05$ ) и ОПСС – на 19,2% ( $p < 0,01$ ). Эти изменения происходят благодаря потенцирующему гипотензивному эффекту комбинации бисопролола и валсартана. КДО на фоне комбинированной терапии снизился в среднем на 7,1% ( $p > 0,05$ ), что было статистически незначимым. Но комбинированная терапия бисопрололом и валсартаном вызывала дальнейшее снижение КСО, которое составило в среднем на 16,8% ( $p < 0,01$ ) и было достоверным в сравнении с монотерапией – на 11,2% ( $p < 0,05$ ). Комбинированная терапия вызывала достоверное повышение ФВ в среднем на 17,1% ( $p < 0,01$ ), что было достоверно больше в сравнении с монотерапией в среднем на 11,4% ( $p < 0,05$ ).

Таблица 17

Изменения гемодинамических показателей при монотерапии бисопрололом  
и комбинированной терапии бисопрололом и валсартаном у больных с эксцентрической гипертрофией  
левого желудочка ( $M \pm m$ )

Показатели	До лечения $p_1$	Бисопролол $p_2$	Комбинированная терапия $p_3$	Достоверность, $p$		
				$p_{1-2}$	$p_{1-3}$	$p_{2-3}$
ЧСС, уд/мин	$75,0 \pm 2,5$	$67,4 \pm 2,3$	$70,8 \pm 2,6$	$< 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
САД, мм рт.ст.	$174,9 \pm 5,6$	$160,4 \pm 4,7$	$142,1 \pm 4,5$	$> 0,05$	$< 0,01$	$< 0,05$
ДАД, мм рт.ст.	$105,6 \pm 2,9$	$98,2 \pm 3,4$	$88,4 \pm 3,0$	$> 0,05$	$< 0,01$	$< 0,05$
УИ, мл/м <sup>2</sup>	$35,8 \pm 1,4$	$38,5 \pm 1,6$	$42,3 \pm 1,5$	$> 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	$2,63 \pm 0,09$	$2,60 \pm 0,12$	$3,01 \pm 0,10$	$> 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$
ОПСС, дин.с.см <sup>-5</sup>	$2415,7 \pm 65,2$	$2249,3 \pm 64,7$	$1815,2 \pm 53,9$	$> 0,05$	$< 0,001$	$< 0,01$
ИУРЛЖ, гм/м <sup>2</sup>	$63,0 \pm 1,7$	$64,9 \pm 2,0$	$63,8 \pm 2,5$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
КДО, мл	$156,6 \pm 4,4$	$150,6 \pm 4,8$	$145,6 \pm 5,0$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
КСО, мл	$84,5 \pm 3,0$	$79,0 \pm 3,2$	$70,2 \pm 2,9$	$> 0,05$	$< 0,01$	$< 0,05$
ФВ, %	$42,9 \pm 1,2$	$45,1 \pm 1,3$	$50,3 \pm 1,2$	$> 0,05$	$< 0,01$	$< 0,05$
Vcf, с <sup>-1</sup>	$0,80 \pm 0,07$	$0,84 \pm 0,07$	$0,87 \pm 0,08$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$

08

Кардиогемодинамические эффекты от приема бисопролола у больных АГ II степени имели различия в зависимости от типа структурного ремоделирования ЛЖ. В группах больных, имеющих нормальную геометрию и концентрическое ремоделирование ЛЖ, прием бисопролола вызывал более выраженное снижение САД и ДАД, чем в группах с концентрической и эксцентрической ГЛЖ. Причем, уменьшение САД и ДАД при монотерапии бисопрололом в группах больных, имеющих ГЛЖ, особенно эксцентрическую ГЛЖ, было недостоверным.

Показатели сократительной и насосной функций сердца при приеме бисопролола зависели от вида ремоделирования ЛЖ. Так, у больных, имеющих нормальную геометрию ЛЖ и концентрическое ремоделированием ЛЖ, СИ уменьшался достоверно не только из-за снижения УИ, но и уменьшения ЧСС, а ФВ и Vcf изменялись недостоверно. У больных этой группы отмечалось и достоверное снижение КСО, как результат уменьшения постнагрузки. В группах больных, имеющих исходно нормальную геометрию ЛЖ и концентрическое ремоделированием ЛЖ, на фоне монотерапии бисопрололом достоверно уменьшается величина ИУРЛЖ из-за снижения УИ и среднего гемодинамического давления. Но при этом в группах больных, имеющих концентрическую и эксцентрическую ГЛЖ, при снижении постнагрузки и уменьшении ЧСС ИУРЛЖ изменялся незначительно, это говорит об улучшении насосной функции ЛЖ и систолической его функции.

Монотерапия бисопрололом в группе больных с концентрической и эксцентрической ГЛЖ вызывала недостоверные изменения кардиогемодинамических показателей, за исключением ЧСС. Но ФВ, Vcf и УИ имели тенденцию к увеличению. У больных, имеющих эксцентрическую ГЛЖ и умеренную дилатацию ЛЖ, КДО при приеме бисопролола снизился недостоверно. Важно отметить, что ухудшения показателей кардиогемодинамики у больных без клинических признаков

застойной хронической недостаточности в группе с концентрической и эксцентрической ГЛЖ не отмечали.

При комбинированной терапии бисопрололом и валсартаном у больных, имеющих концентрическую и эксцентрическую ГЛЖ нами были отмечены более выраженные положительные изменения показателей кардиогемодинамически и выраженный антигипертензивный эффект. У больных же, имеющих нормальную геометрию ЛЖ и концентрическое ремоделирование ЛЖ комбинированная терапия вызывала снижение кардиодепрессивного влияния бисопролола.

Кардиогемодинамические эффекты монотерапии валсартаном и комбинированной терапии бисопрололом и валсартаном изучались нами у 51 больного АГ, имеющего разные типы ремоделирования ЛЖ. Эта группа больных, сопоставимая по возрасту, полу, давности АГ и структуре ремоделирования ЛЖ с группой больных, которые получали монотерапию бисопрололом.

Монотерапия валсартаном у больных, имеющих нормальную геометрию ЛЖ, вызывала достоверное уменьшение САД в среднем на 9,7% ( $p < 0,05$ ). ЧСС не изменялась, а УИ увеличился недостоверно (табл. 18). При приеме валсартана отмечено достоверное увеличение СИ в среднем на 10,2% ( $p < 0,05$ ), а ОПСС снизилось в результате уменьшения постнагрузки ЛЖ в среднем на 9,7% ( $p < 0,05$ ).

И монотерапия валсартаном и комбинированная терапия бисопрололом и валсартаном вызывали статистически незначимые изменения ФВ,  $V_{cf}$ , УИ и КДО. А КСО и ДАД под влиянием комбинированной терапии снизились достоверно, что составило в среднем на 13,7% ( $p < 0,01$ ) и на 19,2% ( $p < 0,01$ ) соответственно. Достоверное снижение в сравнении с монотерапией отмечено и САД, ОПСС и КСО в среднем на 10,8; 10,1 и 9,7% ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Изменения гемодинамических показателей при монотерапии валсартаном  
и комбинированной терапии бисопрололом и валсартаном у больных с нормальной геометрией  
левого желудочка ( $M \pm m$ )

Показатели	До лечения P <sub>1</sub>	Валсартан P <sub>2</sub>	Комбинированная терапия P <sub>3</sub>	Достоверность, p		
				P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-3</sub>
ЧСС, уд/мин	73,0 ± 2,7	73,6 ± 3,0	70,1 ± 2,5	> 0,05	> 0,05	< 0,05
САД, мм рт.ст.	170,9 ± 5,5	154,2 ± 4,3	137,4 ± 3,8	< 0,05	< 0,01	< 0,05
ДАД, мм рт.ст.	105,7 ± 3,4	96,7 ± 3,1	85,6 ± 2,4	> 0,05	< 0,01	< 0,05
УИ, мл/м <sup>2</sup>	43,1 ± 1,3	44,6 ± 1,5	45,0 ± 2,0	> 0,05	> 0,05	> 0,05
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	3,18 ± 0,12	3,50 ± 0,13	3,15 ± 0,12	< 0,05	> 0,05	< 0,05
ОПСС, дин.с.см <sup>-5</sup>	1875,5 ± 60,3	1695,8 ± 51,2	1523,1 ± 43,6	< 0,05	< 0,01	< 0,05
ИУРЛЖ, гм/м <sup>2</sup>	79,0 ± 2,4	73,1 ± 2,2	65,6 ± 2,0	> 0,05	< 0,01	< 0,05
КДО, мл	137,4 ± 4,6	136,6 ± 4,1	134,2 ± 4,5	> 0,05	> 0,05	> 0,05
КСО, мл	60,2 ± 1,8	57,4 ± 2,0	51,8 ± 1,7	> 0,05	< 0,01	< 0,05
ФВ, %	54,5 ± 1,7	56,4 ± 2,2	57,1 ± 2,4	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Vcf, с <sup>-1</sup>	1,08 ± 0,09	1,10 ± 0,11	1,01 ± 0,10	> 0,05	> 0,05	> 0,05

ИУРЛЖ уменьшился достоверно только на фоне совместного приема бисопролола и валсартана при сравнении с исходными данными и с монотерапией, что составило в среднем на 16,8% ( $p < 0,01$ ) и на 10,2% ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Монотерапия валсартаном в группе больных, имеющих концентрическое ремоделирование ЛЖ, вызывало достоверно изменение только САД, ДАД ОПСС, что составило в среднем на 10,4; 10,2 и 12,1% ( $p < 0,05$ ) соответственно (табл. 19). ИУРЛЖ достоверно уменьшился только при монотерапии в среднем на 11,7% ( $p < 0,05$ ), а комбинированная терапия вызывала недостоверное изменение – на 4,3% ( $p > 0,05$ ).

При сравнении с исходными данными комбинация бисопролола и валсартана вызывала достоверное повышение УИ на 14,8% ( $p < 0,05$ ) и снижение КСО в среднем на 12,9% ( $p < 0,05$ ), а значения ФВ и Vcf увеличились недостоверно. Достоверными у данной группы больных при комбинированной терапии были и изменения САД, ДАД и ОПСС.

Концентрическое ремоделирование ЛЖ, характеризующееся гипертрофией стенок ЛЖ и увеличением ОТС ЛЖ, отсутствием «патологического» увеличения ИММЛЖ, приводит в итоге к уменьшению размеров полости ЛЖ. Поэтому у больных данной группы комбинированный прием бисопролола и валсартана вызывал кардиогемодинамические эффекты, связанные с улучшением релаксации ЛЖ, как результат их прямого действия на интрамуральное миокардиальное напряжение, так и снижения постнагрузки. Именно поэтому бисопролол и его комбинация с валсартаном вызывают выраженное воздействие на показатели кардиогемодинамики.

У больных, имеющих концентрическую ГЛЖ, прием валсартана приводил к достоверному повышению СИ в среднем на 11,2% ( $p < 0,05$ ) и УИ (табл. 20). САД и ДАД уменьшились достоверно в среднем на 9,8 и 9,4% ( $p < 0,05$ ) соответственно, снизилось достоверно и ОПСС: на 18,4% ( $p < 0,01$ ). . Высокодостоверно уменьшилось ОПСС – на 18,4% ( $p < 0,01$ ).

Таблица 19

Изменения гемодинамических показателей при монотерапии валсартаном  
и комбинированной терапии бисопрололом и валсартаном у больных с концентрическим ремоделированием  
левого желудочка ( $M \pm m$ )

Показатели	До лечения $p_1$	Валсартан $p_2$	Комбинированная терапия $p_3$	Достоверность, $p$		
				$p_{1-2}$	$p_{1-3}$	$p_{2-3}$
ЧСС, уд/мин	$72,8 \pm 2,7$	$72,9 \pm 2,6$	$70,2 \pm 2,5$	$> 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$
САД, мм рт.ст.	$174,1 \pm 5,6$	$155,8 \pm 5,1$	$134,5 \pm 4,0$	$< 0,05$	$< 0,01$	$< 0,05$
ДАД, мм рт.ст.	$106,3 \pm 3,4$	$95,4 \pm 3,2$	$86,0 \pm 2,9$	$< 0,05$	$< 0,01$	$< 0,05$
УИ, мл/м <sup>2</sup>	$40,9 \pm 1,9$	$42,1 \pm 2,0$	$46,9 \pm 1,7$	$> 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	$3,11 \pm 0,10$	$3,24 \pm 0,11$	$3,17 \pm 0,13$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
ОПСС, дин.с.см <sup>-5</sup>	$2054,1 \pm 59,2$	$1803,0 \pm 51,6$	$1595,7 \pm 45,2$	$< 0,05$	$< 0,001$	$< 0,01$
ИУРЛЖ, гм/м <sup>2</sup>	$77,5 \pm 2,5$	$68,3 \pm 2,0$	$65,2 \pm 2,2$	$< 0,05$	$< 0,01$	$> 0,05$
КДО, мл	$132,9 \pm 3,7$	$130,3 \pm 4,0$	$135,8 \pm 4,2$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
КСО, мл	$63,4 \pm 2,3$	$59,5 \pm 2,1$	$55,3 \pm 1,9$	$> 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$
ФВ, %	$53,0 \pm 2,0$	$55,3 \pm 1,8$	$58,2 \pm 1,7$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
$V_{cf}, c^{-1}$	$0,98 \pm 0,08$	$1,02 \pm 0,09$	$1,04 \pm 0,08$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$

Изменения гемодинамических показателей при монотерапии валсартаном  
и комбинированной терапии бисопрололом и валсартаном у больных с концентрической гипертрофией  
левого желудочка ( $M \pm m$ )

Показатели	До лечения $p_1$	Валсартан $p_2$	Комбинированная терапия $p_3$	Д о с т о в е р н о с т ь , p		
				$p_{1-2}$	$p_{1-3}$	$p_{2-3}$
ЧСС, уд/мин	$73,6 \pm 2,5$	$73,7 \pm 2,4$	$71,9 \pm 2,4$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
САД, мм рт.ст.	$173,9 \pm 5,4$	$156,6 \pm 5,2$	$137,5 \pm 4,1$	$< 0,05$	$< 0,01$	$< 0,05$
ДАД, мм рт.ст.	$106,1 \pm 3,0$	$96,0 \pm 2,8$	$87,1 \pm 2,6$	$< 0,05$	$< 0,01$	$< 0,05$
УИ, мл/м <sup>2</sup>	$39,2 \pm 1,4$	$42,5 \pm 1,5$	$45,3 \pm 1,4$	$> 0,05$	$< 0,01$	$> 0,05$
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	$2,88 \pm 0,10$	$3,20 \pm 0,11$	$3,24 \pm 0,13$	$< 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$
ОПСС, дин.с.см <sup>-5</sup>	$2236,4 \pm 61,7$	$1823,0 \pm 52,4$	$1615,9 \pm 48,1$	$< 0,01$	$< 0,001$	$< 0,05$
ИУРЛЖ, гм/м <sup>2</sup>	$69,2 \pm 2,4$	$68,7 \pm 2,3$	$66,9 \pm 2,5$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
КДО, мл	$147,3 \pm 4,5$	$142,6 \pm 4,2$	$143,9 \pm 4,6$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
КСО, мл	$75,2 \pm 2,4$	$67,0 \pm 1,8$	$65,4 \pm 2,0$	$< 0,05$	$< 0,01$	$> 0,05$
ФВ, %	$47,8 \pm 1,5$	$51,6 \pm 2,0$	$53,2 \pm 1,7$	$> 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$
Vcf, с <sup>-1</sup>	$0,93 \pm 0,07$	$0,97 \pm 0,08$	$0,98 \pm 0,07$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$

При монотерапии валсартаном из показателей кардиогемодинамики отмечалось только достоверное снижение КСО в среднем на 10,8% ( $p < 0,05$ ), повышение ФВ было недостоверным и составило 7,8% ( $p > 0,05$ ). ЧСС изменялась недостоверно и на фоне монотерапии валсартаном и при комбинированной терапии бисопролола и валсартана. Комбинированная терапия бисопролола и валсартана в группе больных, имеющих концентрическую ГЛЖ, вызывала более выраженный гипотензивный эффект по сравнению с монотерапией, что проявлялось достоверным снижением САД и ДАД в среднем 12,1 и 9,2% соответственно. А увеличение УИ и СИ при комбинированной терапии в сравнении с монотерапией валсартаном было недостоверным. Таким образом, у больных с относительно низкими систолическими показателями (УИ, СИ, ФВ) как при моно -, так и при комбинированной терапии наблюдается положительная их динамика. Монотерапия валсартаном у больных, имеющих эксцентрическую ГЛЖ, вызывала достоверное повышение УИ в среднем на 15,2% ( $p < 0,01$ ), это было главным фактором повышения СИ в среднем на 17,3% ( $p < 0,01$ ) (табл. 21). ЧСС не изменялась, а антигипертензивный эффект и при монотерапии валсартаном и при его совместном применении с бисопрололом не отличался от такого же эффекта при других типах ремоделирования ЛЖ. Самым выраженным при приеме валсартана было уменьшение ОПСС в среднем на 19,4% ( $p < 0,01$ ). При этом важно заметить, что монотерапия валсартаном вызывала снижение КДО в среднем на 9,2% ( $p < 0,05$ ) только в группе больных, имеющих эксцентрическую ГЛЖ. Такое снижение можно объяснить вызываемой выраженной вазодилатацией, уменьшением преднагрузки на фоне исходно увеличенных размеров ЛЖ. Именно этим объясняется, что и на фоне приема только валсартана, и при его совместном приеме с бисопрололом изменения показателей ИУРЛЖ в этих группах больных были недостоверными.

Таблица 21

Изменения гемодинамических показателей при монотерапии валсартаном  
и комбинированной терапии бисопрололом и валсартаном у больных эксцентрической гипертрофией  
левого желудочка ( $M \pm m$ )

Показатели	До лечения p <sub>1</sub>	Валсартан p <sub>2</sub>	Комбинированная терапия p <sub>3</sub>	Достоверность, p		
				p <sub>1-2</sub>	p <sub>1-3</sub>	p <sub>2-3</sub>
ЧСС, уд/мин	74,6 ± 2,4	74,4 ± 2,5	72,1 ± 2,3	> 0,05	> 0,05	< 0,05
САД, мм рт.ст.	173,0 ± 5,7	156,5 ± 4,8	140,3 ± 3,7	< 0,05	< 0,01	< 0,05
ДАД, мм рт.ст.	105,8 ± 3,1	96,4 ± 2,6	88,1 ± 2,5	< 0,05	< 0,01	< 0,05
УИ, мл/м <sup>2</sup>	35,2 ± 1,3	40,5 ± 1,4	43,9 ± 1,2	< 0,01	< 0,01	> 0,05
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	2,59 ± 0,08	3,04 ± 0,10	3,14 ± 0,11	< 0,01	< 0,001	> 0,05
ОПСС, дин.с.см <sup>-5</sup>	2442,6 ± 70,1	1967,0 ± 55,3	1770,5 ± 52,8	< 0,01	< 0,001	< 0,05
ИУРЛЖ, гм/м <sup>2</sup>	64,1 ± 2,0	63,8 ± 1,7	65,3 ± 2,3	> 0,05	> 0,05	> 0,05
КДО, мл	156,2 ± 4,6	142,0 ± 3,5	143,0 ± 3,3	< 0,05	< 0,05	> 0,05
КСО, мл	89,3 ± 2,7	72,6 ± 2,4	68,5 ± 2,5	< 0,01	< 0,001	> 0,05
ФВ, %	42,4 ± 1,3	49,2 ± 1,5	51,3 ± 1,7	< 0,01	< 0,01	> 0,05
Vcf, с <sup>-1</sup>	0,82 ± 0,06	0,92 ± 0,07	0,89 ± 0,05	< 0,05	> 0,05	> 0,05

У этой группы больных объяснимо повышение  $V_{cf}$ , что составило в среднем на 12,2% ( $p < 0,05$ ), которое происходит вследствие уменьшения пред – и постнагрузки, а также из-за стимуляции симпато-адреналовой системы, как результат периферической вазодилатации. КСО снизился достоверно в среднем на 18,6% ( $p < 0,01$ ), а ФВ повысилась на 16,1% ( $p < 0,01$ ).

Комбинированная терапия бисопрололом и валсартаном в группе больных, имеющих эксцентрической ГЛЖ, вызывала недостоверное снижение КСО и повышение ФВ и этим отличалась от монотерапии валсартаном. УИ и СИ на фоне комбинированной терапии повысились, хотя и недостоверно. Но комбинированная терапия бисопрололом и валсартаном приводила к потенцированию гипотензивного эффекта, что выражалось в уменьшении САД в среднем на 10,3% ( $p < 0,05$ ), а ДАД – на 10,6% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с монотерапией валсартаном.

Таким образом, больные, имеющие стабильную артериальную гипертонию II степени, при комбинированной терапии бисопрололом и валсартаном имели более выраженный антигипертензивный эффект и лучшую переносимость препаратов по сравнению с их монотерапией. Показатели кардиогемодинамики независимо от типов ремоделирования ЛЖ имели более сбалансированные значения именно на фоне комбинированной терапии. Это может быть объяснено заинтересованностью и кардиального, и сосудистого компонентов в регуляции кровообращения и избирательностью действия бисопролола и валсартана.

#### **4.2. Особенности кардиогемодинамических эффектов моно- и комбинированной терапии бисопрололом и валсартаном у больных артериальной гипертонией в зависимости от типов диастолической дисфункции левого желудочка.**

Как известно, диастолическая дисфункция левого желудочка (ДДЛЖ) является одним из самых ранних проявлений функциональных

нарушений сердца при артериальной гипертензии, и она не только сочетается с ГЛЖ, но и даже предшествует ее развитию.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II и, особенно,  $\beta$ -адреноблокаторы отмечены в современных рекомендациях по лечению артериальной гипертензии, а также других патологических состояний сердечно-сосудистой системы, сопровождающихся ДДЛЖ, как имеющие достаточно выраженную эффективность. Однако, совместное применение препаратов этих групп не указано как рациональное, но эксперты ВОЗ отмечают, что данная комбинация нуждается в изучении. Это представляет большой научно-практический интерес в изучении особенностей влияния препаратов этих групп на диастолическую функцию ЛЖ, в том числе на кардиогемодинамические показатели при различных типах ДДЛЖ.

С этой целью нами у 102 больных артериальной гипертензией изучено влияние на показатели диастолической функции сердца моно – и комбинированной терапии бисопрололом и валсартаном при наличии ДДЛЖ. При обследовании нами у больных трансмитрального диастолического потока (ТМДП) было выявлено из 102 больных у 57 (51,0%) классический тип ДДЛЖ, у 31 (28,3%) – псевдонормальный тип и у 10 (9,4%) – рестриктивный тип. Из 110 больных артериальной гипертензией, которые были включены в исследование, у 12 (11,3%) отмечалась нормальная диастолическая функция ЛЖ, в том числе у всех них отмечалась и нормальная геометрия ЛЖ. Следует заметить, что из 97 больных ДДЛЖ у 67 (69,1%), по общепринятым критериям, диагностировалась диастолическая сердечная недостаточность, а у остальных 30 (30,9%) – систолическая недостаточность.

У больных, которых был выявлен классический тип ДДЛЖ, на фоне монотерапии валсартаном отмечено достоверное снижение САД и ДАД: в среднем на 9,8 и 9,7% ( $p < 0,05$ ) соответственно (табл. 22). Увеличение УИ было недостоверным, хотя за счет учащения ЧСС прирост СИ оказался достоверным: на 9,1% ( $p < 0,05$ ).

Таблица 22

Сравнение гемодинамических показателей при монотерапии валсартаном и комбинированной терапии у больных артериальной гипертонией и классическим типом диастолической дисфункции левого желудочка ( $M \pm m$ )

Показатели	Исход $p_1$	Валсартан $p_2$	Комбинированная терапия $p_3$	Достоверность, $p$		
				$p_{1-2}$	$p_{1-3}$	$p_{2-3}$
ЧСС, уд/мин	$73,2 \pm 3,1$	$74,5 \pm 2,5$	$70,2 \pm 2,9$	$> 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$
САД, мм рт. ст.	$172,5 \pm 6,0$	$155,4 \pm 5,2$	$136,3 \pm 4,2$	$< 0,05$	$< 0,01$	$< 0,05$
ДАД, мм рт. ст.	$105,4 \pm 3,4$	$95,1 \pm 3,1$	$84,5 \pm 2,6$	$< 0,05$	$< 0,01$	$< 0,05$
УИ, мл/м <sup>2</sup>	$42,6 \pm 1,5$	$43,8 \pm 1,7$	$47,7 \pm 2,1$	$> 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	$3,04 \pm 0,10$	$3,32 \pm 0,08$	$3,29 \pm 0,11$	$< 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$
ОПСС, дин.с.см <sup>-5</sup>	$1875,7 \pm 56,9$	$1701,2 \pm 50,4$	$1521,4 \pm 45,6$	$< 0,05$	$< 0,01$	$< 0,05$
ИУРЛЖ, гм/м <sup>2</sup>	$75,8 \pm 2,7$	$69,5 \pm 3,0$	$65,7 \pm 2,4$	$> 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$
КДО, мл	$142,0 \pm 4,2$	$138,4 \pm 4,5$	$140,3 \pm 4,6$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
КСО, мл	$67,3 \pm 2,5$	$59,7 \pm 2,2$	$50,1 \pm 2,4$	$< 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$
ФВ, %	$53,4 \pm 1,9$	$56,2 \pm 1,6$	$57,9 \pm 2,2$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
$V_{cf}$ , с <sup>-1</sup>	$1,05 \pm 0,08$	$1,07 \pm 0,11$	$0,99 \pm 0,10$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
$V_e$ , см/с	$63,4 \pm 2,5$	$68,9 \pm 2,4$	$81,5 \pm 2,3$	$> 0,05$	$< 0,01$	$< 0,05$
$V_a$ , см/с	$82,9 \pm 3,0$	$73,0 \pm 2,5$	$65,9 \pm 2,2$	$< 0,05$	$< 0,01$	$< 0,05$
$V_e/V_a$ , %	$75,9 \pm 3,2$	$94,5 \pm 3,6$	$118,6 \pm 4,1$	$< 0,01$	$< 0,001$	$< 0,01$
ВИВР, с	$0,124 \pm 0,009$	$0,098 \pm 0,008$	$0,082 \pm 0,006$	$< 0,01$	$< 0,001$	$< 0,01$
T зам., с	$0,252 \pm 0,013$	$0,223 \pm 0,012$	$0,193 \pm 0,010$	$< 0,05$	$< 0,01$	$< 0,05$

Достоверны также было снижение ОПСС (в среднем на 9,4%;  $p < 0,05$ ) и КСО (на 11,4%;  $p < 0,05$ ). Выявленные же изменения КДО, ФВ и Vcf были недостоверными как при моно -, так и при комбинированной терапии. По сравнению с монотерапией при комбинированной терапии САД, ДАД и ОПСС снизились достоверно: в среднем на 12,2; 11,2 и 10,5% ( $p < 0,05$ ) соответственно. Кроме того, при комбинированной терапии по сравнению с исходным состоянием УИ увеличивался достоверно (на 11,8%;  $p < 0,05$ ), наоборот, ИУРЛЖ уменьшился: в среднем на 13,2% ( $p < 0,05$ ).

Важно отметить, что при классическом типе ДДЛЖ, как при монотерапии валсартаном, так и при комбинации его с бисопрололом улучшаются скоростные ( $V_e$ ,  $V_a$ ) и временные показатели диастолической функции ЛЖ. Так, при монотерапии, за исключением показателя  $V_e$ , изменения других диастолических показателей оказались достоверными:  $V_a$  снизилась в среднем на 11,8% ( $p < 0,05$ ), ВИВР – на 20,8% ( $p < 0,01$ ) и Тзам. – на 12,1% ( $p < 0,05$ ), наоборот, соотношение  $V_e/V_a$  увеличилось на 19,8% ( $p < 0,01$ ). При комбинированной терапии максимальная скорость быстрого кровенаполнения ( $V_e$ ) по сравнению с исходным состоянием увеличилась достоверно в среднем на 22,3% ( $p < 0,01$ ). Также все изучаемые диастолические показатели при комбинированной терапии имели статистически значимые различия по сравнению с монотерапией. Важно, что под влиянием комбинированной терапии показатели диастолической функции у большинства больных нормализовались.

Если сравнивать исходные показатели кардиогемодинамики, т. е. как систолической, так и диастолической функций, очевидно сохранение нормальной систолической функции при наличии диастолической сердечной недостаточности. У больных с классическим типом ДДЛЖ, характеризующейся нарушением (замедлением) расслабления миокарда ЛЖ, улучшение диастолической функции ЛЖ при монотерапии валсартаном объясняется снижением постнагрузки, то при

комбинированной терапии этому способствует антиадренергический эффект бисопролола.

У больных с псевдонормальным типом ДДЛЖ исходные показатели систолической функции, по сравнению с классическим типом ДДЛЖ хуже (табл. 23): в частности, УИ, ФВ и Vcf достоверно ниже (в среднем на 11,8; 16,2 и 12,3% соответственно), а величины ОПСС и КСО достоверно выше: в среднем на 17,4% ( $p < 0,01$ ) и 12,4% ( $p < 0,05$ ) соответственно. При этом средние данные САД и ДАД в сравниваемых группах были почти одинаковыми. Анализ динамики показателей кардиогемодинамики и диастолической функции ЛЖ у больных с псевдонормальным типом ДДЛЖ при монотерапии валсартаном показал, что в отличие от классического типа ДДЛЖ увеличение УИ и ФВ было достоверным: в среднем 19,1 ( $p < 0,01$ ) и 17,3% ( $p < 0,05$ ) соответственно. Также высокодостоверно снизилось ОПСС как при моно-, так и при комбинированной терапии: на 21,1% ( $p < 0,01$ ) и 29,1% ( $p < 0,001$ ) соответственно. В отличие от классического типа ДДЛЖ при псевдонормальном типе изменения ИУРЛЖ как при моно-, так и при комбинированной терапии незначительны.

Величина КДО на фоне терапии имеет закономерную тенденцию к уменьшению, но недостоверно. Достоверные различия при моно- и комбинированной терапии имели САД, ДАД, ЧСС и ОПСС. Это свидетельствует о том, что при исходно низких показателях систолической функции сердца комбинирование валсартана с бисопрололом, несмотря на потенцирование гипотензивного эффекта, на насосную (пропульсивную) функцию сердца существенного влияния (оптимизирующее или угнетающее) не оказывает.

У больных с псевдонормальным типом ДДЛЖ при моно- и комбинированной терапии достоверно изменилась только максимальная скорость быстрого кровенаполнения (Ve): прирост составил в среднем 10,8 и 11,6% ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Таблица 23

Сравнение гемодинамических показателей при монотерапии валсартаном и комбинированной терапии у больных артериальной гипертонией с псевдонормальным типом дисфункции левого желудочка ( $M \pm m$ )

Показатели	Исход $p_1$	Валсартан $p_2$	Комбинированная терапия $p_3$	Достоверность, $p$		
				$p_{1-2}$	$p_{1-3}$	$p_{2-3}$
ЧСС, уд/мин	$72,5 \pm 2,3$	$73,4 \pm 2,5$	$70,2 \pm 2,4$	$> 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$
САД, мм рт. ст.	$173,6 \pm 5,8$	$156,2 \pm 4,9$	$140,9 \pm 4,3$	$< 0,05$	$< 0,01$	$< 0,05$
ДАД, мм рт. ст.	$106,2 \pm 3,4$	$95,3 \pm 3,0$	$86,1 \pm 2,5$	$< 0,05$	$< 0,01$	$< 0,05$
УИ, мл/м <sup>2</sup>	$37,5 \pm 1,5$	$44,7 \pm 1,4$	$46,3 \pm 1,3$	$< 0,01$	$< 0,01$	$> 0,05$
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	$2,77 \pm 0,10$	$3,26 \pm 0,12$	$3,24 \pm 0,13$	$< 0,01$	$< 0,01$	$> 0,05$
ОПСС, дин.с.см <sup>-5</sup>	$2274,8 \pm 65,1$	$1792,4 \pm 53,4$	$1609,6 \pm 50,7$	$< 0,01$	$< 0,001$	$< 0,05$
ИУРЛЖ, гм/м <sup>2</sup>	$69,3 \pm 2,2$	$68,4 \pm 2,5$	$67,1 \pm 3,0$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
КДО, мл	$148,5 \pm 4,3$	$140,3 \pm 3,7$	$138,5 \pm 4,2$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
КСО, мл	$76,9 \pm 2,6$	$64,0 \pm 2,2$	$62,8 \pm 1,6$	$< 0,01$	$< 0,01$	$> 0,05$
ФВ, %	$44,7 \pm 1,5$	$52,5 \pm 2,1$	$55,2 \pm 2,3$	$< 0,05$	$< 0,01$	$> 0,05$
$V_{cf}$ , с <sup>-1</sup>	$0,92 \pm 0,05$	$0,97 \pm 0,07$	$0,96 \pm 0,06$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
$V_e$ , см/с	$84,3 \pm 3,2$	$94,4 \pm 3,4$	$95,3 \pm 3,5$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$
$V_a$ , см/с	$70,4 \pm 2,3$	$75,5 \pm 2,4$	$76,7 \pm 2,6$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
$V_e/V_a$ , %	$122,8 \pm 4,0$	$124,9 \pm 3,8$	$125,4 \pm 3,5$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
ВИВР, с	$0,087 \pm 0,004$	$0,083 \pm 0,006$	$0,086 \pm 0,008$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
Тзам., с	$0,212 \pm 0,011$	$0,193 \pm 0,009$	$0,231 \pm 0,012$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$

Изменения  $V_a$ ,  $V_e/V_a$ , ВИВР и Тзам. носили незначительный характер. Важно отметить, что на фоне комбинированной терапии показатели диастолической функции ЛЖ при положительной динамике имели нормальный спектр ТМДП.

При рестриктивном типе ДДЛЖ и на фоне монотерапии валсартаном наблюдается более заметное улучшение показателей систолической функции ЛЖ (табл. 24): УИ увеличивается в среднем на 20,2% ( $p < 0,01$ ), СИ – на 20,7% ( $p < 0,01$ ) и ФВ – на 11,1% ( $p < 0,05$ ). Менее выражено, но достоверно снижается САД и ДАД: в среднем на 9,5 и 9,7% ( $p < 0,05$ ) соответственно. Это, возможно, объясняется усилением сократимости миокарда и увеличением сердечного выброса, а также более выраженной исходной постнагрузкой. Несмотря на это, при монотерапии валсартаном достоверно снижается ОПСС: в среднем на 21,2% ( $p < 0,01$ ). Следует отметить, что между исходной величиной ОПСС и выраженностью его снижения выявляется достоверная прямая корреляция, т.е. при исходном высоком ОПСС величина его снижения под влиянием терапии выше, и наоборот. Хотя достигаемый уровень снижения ОПСС при исходно высокой его величине оказывается выше.

По-видимому, снижение пред – и постнагрузки полностью компенсируется увеличением систолической работы ЛЖ, и поэтому величина ИУРЛЖ как при моно -, так и при комбинированной терапии практически не меняется, но остается относительно низкой по сравнению с классическим типом ДДЛЖ.

Особенностями влияния валсартана у больных с рестриктивным типом ДДЛЖ являются достоверное увеличение  $V_{cf}$  (в среднем на 10,7%;  $p < 0,05$ ) и уменьшение КДО: на 9,2% ( $p < 0,05$ ). Кроме того, при комбинированной терапии по сравнению с монотерапией валсартаном достоверно увеличилась ФВ (в среднем на 12,2%;  $p < 0,05$ ), наоборот, увеличение УИ и СИ было недостоверным.



Таблица 24

Сравнение гемодинамических показателей при монотерапии валсартаном и комбинированной терапии у больных артериальной гипертонией с рестриктивным типом диастолической дисфункции левого желудочка ( $M \pm m$ )

Показатели	Исход $p_1$	Валсартан $p_2$	Комбинированная терапия $p_3$	Достоверность, $p$		
				$p_{1-2}$	$p_{1-3}$	$p_{2-3}$
ЧСС, уд/мин	$74,5 \pm 3,0$	$75,9 \pm 2,8$	$72,7 \pm 3,1$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
САД, мм рт. ст.	$172,2 \pm 5,6$	$156,0 \pm 4,7$	$140,7 \pm 4,2$	$< 0,05$	$< 0,01$	$< 0,05$
ДАД, мм рт. ст.	$106,4 \pm 3,2$	$96,0 \pm 3,1$	$87,1 \pm 2,5$	$< 0,05$	$< 0,01$	$< 0,05$
УИ, мл/м <sup>2</sup>	$35,3 \pm 1,4$	$42,4 \pm 1,3$	$45,2 \pm 1,5$	$< 0,01$	$< 0,01$	$> 0,05$
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	$2,62 \pm 0,08$	$3,16 \pm 0,10$	$3,20 \pm 0,09$	$< 0,01$	$< 0,01$	$> 0,05$
ОПСС, дин.с.см <sup>-5</sup>	$2389,4 \pm 71,5$	$1884,6 \pm 65,2$	$1696,1 \pm 54,3$	$< 0,01$	$< 0,001$	$< 0,05$
ИУРЛЖ, гм/м <sup>2</sup>	$64,6 \pm 1,9$	$66,7 \pm 2,3$	$65,3 \pm 2,5$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
КДО, мл	$156,3 \pm 4,6$	$142,1 \pm 3,7$	$140,5 \pm 3,4$	$< 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$
КСО, мл	$91,5 \pm 3,2$	$72,4 \pm 2,4$	$70,7 \pm 2,6$	$< 0,01$	$< 0,01$	$> 0,05$
ФВ, %	$42,6 \pm 1,3$	$47,3 \pm 1,4$	$53,1 \pm 1,5$	$< 0,05$	$< 0,01$	$< 0,05$
$V_{cf}$ , с <sup>-1</sup>	$0,85 \pm 0,04$	$0,94 \pm 0,03$	$0,94 \pm 0,04$	$< 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$
$V_e$ , см/с	$119,6 \pm 3,5$	$100,5 \pm 3,2$	$90,3 \pm 2,7$	$< 0,01$	$< 0,001$	$< 0,05$
$V_a$ , см/с	$57,4 \pm 2,0$	$69,3 \pm 2,6$	$77,5 \pm 2,5$	$< 0,01$	$< 0,001$	$< 0,05$
$V_e/V_a$ , %	$208,0 \pm 6,4$	$140,9 \pm 5,1$	$118,1 \pm 3,6$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,05$
ВИВР, с	$0,061 \pm 0,003$	$0,073 \pm 0,004$	$0,081 \pm 0,004$	$< 0,01$	$< 0,001$	$< 0,05$
Тзам., с	$0,143 \pm 0,007$	$0,172 \pm 0,008$	$0,190 \pm 0,008$	$< 0,01$	$< 0,001$	$< 0,05$

При исходно выраженных отклонениях диастолических показателей у больных с рестриктивным типом ДДЛЖ отмечаются также высокодостоверные сдвиги их при моно – и комбинированной терапии. Также достоверно различаются показатели диастолической функции при комбинированной терапии по сравнению с монотерапией валсартаном. У всех больных с рестриктивным типом ДДЛЖ выявлялись признаки диастолической или систоло-диастолической сердечной недостаточности. И поэтому, несмотря на достоверные сдвиги показателей, лишь у половины больных была достигнута нормализация диастолической функции ЛЖ.

При комбинированной терапии достоверное увеличение ВИВР обусловлено, в первую очередь, замедлением сердечного ритма и удлинением диастолы ЛЖ под влиянием бисопролола, что уменьшает градиент давления между ЛЖ и левым предсердием и способствует более полному опорожнению левого предсердия и диастолическому наполнению ЛЖ.

Во второй группе больных АГ, и имеющей аналогичный состав больных по типам ДДЛЖ антигипертензивную терапию начинали с монотерапии бисопрололом, на фоне которой изучали влияние данного препарата на диастолические показатели ЛЖ, и затем лечение продолжали в виде комбинации с валсартаном. Проведение монотерапии валсартаном и бисопрололом позволило определить особенности действия этих препаратов при различных типах ДДЛЖ, и тем самым обосновать необходимость комбинированной терапии и оценить ее эффективность.

В группе больных с классическим типом ДДЛЖ при монотерапии бисопрололом по сравнению с валсартаном более выражены сдвиги САД и ДАД: в среднем на 12,6% ( $p < 0,05$ ) и 11,8% ( $p < 0,05$ ). Также достоверно снизилась  $V_{cf}$  в среднем на 12,8% ( $p < 0,05$ ), ОПСС – на 10,2% ( $p < 0,05$ ) и КСО – на 11,7% ( $p < 0,05$ ). Несмотря на увеличение УИ (в среднем на 8,2%;

$p > 0,05$ ), из-за уменьшения ЧСС (на 11,2%;  $p < 0,05$ ) колебания СИ были недостоверными.

На фоне комбинированной терапии, как правило, отмечается усиление выраженности кардиогемодинамических сдвигов. Так, только при комбинированной терапии достоверно увеличение УИ и СИ (в среднем на 12,2 и 9,5% соответственно), а также снижение ИУРЛЖ: на 11,4% ( $p < 0,05$ ). По сравнению с монотерапией при комбинированной терапии выявлено достоверное различие показателей САД, ДАД, СИ и ОПСС: 10,3; 10,8; 9,2 и 12,2% ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Анализ диастолических показателей ЛЖ при монотерапии бисопрололом показал более выраженные изменения временных показателей: ВИВР уменьшилось в среднем на 23,7% ( $p < 0,001$ ) и Тзам. – на 17,4% ( $p < 0,01$ ). Также достоверно увеличилась  $V_e$  в среднем на 11,3% ( $p < 0,05$ ) и уменьшилась  $V_a$ : на 11,3% ( $p < 0,05$ ). В результате увеличилось соотношение  $V_e/V_a$  в среднем на 21,6% ( $p < 0,01$ ) (табл. 25).

При комбинированной терапии направленность сдвигов диастолических показателей сохранилась, но выраженность их усилилась. По сравнению с монотерапией бисопрололом при комбинированной терапии все диастолические показатели отличались достоверно.

В группе больных с псевдонормальным типом ДДЛЖ при монотерапии бисопрололом достоверно увеличился УИ (в среднем на 13,7%;  $p < 0,05$ ), хотя из-за брадикардического эффекта препарата (ЧСС уменьшилась на 11,4%;  $p < 0,05$ ) прирост СИ недостоверно. Вследствие значительного уменьшения КСО (в среднем на 10,6%;  $p < 0,05$ ) по сравнению с КДО достоверно выросла ФВ: в среднем на 13,8% ( $p < 0,05$ ). Также достоверно снизились САД, ДАД и ОПСС: в среднем на 9,6; 10,5 и 12,6% ( $p < 0,05$ ) соответственно.

При комбинированной терапии отмечалось достоверное увеличение СИ (в среднем на 16,8%;  $p < 0,01$ ) и  $V_{cf}$ : на 10,2% ( $p < 0,05$ ).

Таблица 25

Сравнение гемодинамических показателей при монотерапии бисопрололом и комбинированной терапии у больных артериальной гипертонией с классическим типом диастолической дисфункции левого желудочка ( $M \pm m$ )

Показатели	Исход $P_1$	Бисопролол $P_2$	Комбинированная терапия $P_3$	Достоверность, p		
				$P_{1-2}$	$P_{1-3}$	$P_{2-3}$
ЧСС, уд/мин	$73,6 \pm 2,9$	$65,4 \pm 2,3$	$70,2 \pm 3,0$	$< 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
САД, мм рт. ст.	$171,9 \pm 5,8$	$150,4 \pm 4,9$	$134,7 \pm 4,1$	$< 0,05$	$< 0,01$	$< 0,05$
ДАД, мм рт. ст.	$106,3 \pm 3,2$	$93,6 \pm 2,7$	$38,4 \pm 2,5$	$< 0,05$	$< 0,01$	$< 0,05$
УИ, мл/м <sup>2</sup>	$43,0 \pm 1,4$	$47,5 \pm 1,6$	$48,2 \pm 1,7$	$> 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	$3,07 \pm 0,11$	$3,08 \pm 0,12$	$3,36 \pm 0,10$	$> 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$
ОПСС, дин.с.см <sup>-5</sup>	$1913,5 \pm 60,2$	$1716,4 \pm 53,1$	$1508,9 \pm 44,7$	$< 0,05$	$< 0,01$	$< 0,05$
ИУРЛЖ, гм/м <sup>2</sup>	$77,1 \pm 2,3$	$73,2 \pm 2,5$	$68,2 \pm 2,1$	$> 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$
КДО, мл	$140,8 \pm 3,9$	$142,6 \pm 4,0$	$135,4 \pm 4,2$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
КСО, мл	$66,1 \pm 2,2$	$58,3 \pm 1,8$	$54,0 \pm 2,5$	$< 0,05$	$< 0,01$	$> 0,05$
ФВ, %	$54,3 \pm 1,7$	$56,7 \pm 2,1$	$58,0 \pm 2,3$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
$V_{cf}$ , с <sup>-1</sup>	$1,08 \pm 0,06$	$0,94 \pm 0,004$	$1,02 \pm 0,007$	$< 0,07$	$> 0,05$	$> 0,05$
$V_e$ , см/с	$65,2 \pm 2,4$	$72,5 \pm 2,2$	$81,6 \pm 2,6$	$< 0,05$	$< 0,001$	$< 0,05$
$V_a$ , см/с	$83,4 \pm 2,8$	$74,1 \pm 2,5$	$66,0 \pm 1,9$	$< 0,05$	$< 0,01$	$< 0,05$
$V_e/V_a$ , %	$78,0 \pm 2,6$	$94,8 \pm 3,1$	$120,7 \pm 3,8$	$< 0,01$	$< 0,001$	$< 0,01$
ВИВР, с	$0,126 \pm 0,008$	$0,096 \pm 0,006$	$0,084 \pm 0,005$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,05$
Тзам., с	$0,257 \pm 0,013$	$0,212 \pm 0,011$	$0,189 \pm 0,012$	$< 0,01$	$< 0,001$	$< 0,05$

100

По сравнению с монотерапией достоверно увеличились СИ (на 14,1%;  $p < 0,05$ ) и ФВ (на 10,7%;  $p < 0,05$ ), наоборот, достоверно уменьшились КСО и ОПСС: в среднем на 10,0% ( $p < 0,05$ ) и 20,4% ( $p < 0,01$ ) соответственно (табл. 26).

При монотерапии бисопрололом у больных с псевдонормальным типом ДДЛЖ изменения диастолических показателей оказались недостоверными, хотя имели направленность к нормализации их. При комбинированной терапии, за исключением временных показателей (ВИВР и Тзам.) диастолической функции ЛЖ, отмечалось достоверное увеличение  $V_e$  и  $V_e/V_a$  (в среднем на 12,3 и 22,2% соответственно), наоборот, достоверно снизилась  $V_a$ : на 11,5% ( $p < 0,05$ ).

В группе больных с рестриктивным типом ДДЛЖ, характеризующимся повышенной жесткостью стенок ЛЖ и серьезными нарушениями как внутрисердечной, так и центральной гемодинамики, при монотерапии бисопрололом изменения показателей систолической функции менее выражены (табл. 27). Так, на фоне достоверного уменьшения ЧСС (в среднем на 11,3%;  $p < 0,05$ ) увеличение УИ, СИ и ФВ недостоверно. Хотя, в условиях высокой постнагрузки бисопролол проявляет вазодилатирующее действие: снижение САД составило в среднем 9,8% ( $p < 0,05$ ), ДАД – 9,7% ( $p < 0,05$ ) и ОПСС – 12,2% ( $p < 0,05$ ). В результате этого достоверно уменьшилась величина КСО: на 10,8% ( $p < 0,05$ ).

При комбинированной терапии, за исключением ЧСС и ИУРЛЖ, изменения кардиогемодинамических показателей по сравнению с исходным состоянием оказались статистически достоверными. Особенно достоверным было увеличение  $V_{cf}$  (в среднем на 10,7%;  $p < 0,05$ ) и уменьшение КДО: на 9,5% ( $p < 0,05$ ). Также увеличился прирост УИ, СИ и ФВ: в среднем на 23,8% ( $p < 0,001$ ); 21,2% ( $p < 0,001$ ) и 22,1% ( $p < 0,001$ ) соответственно.

Сравнение гемодинамических показателей при монотерапии бисопрололом и комбинированной терапии у больных артериальной гипертонией с псевдонормальным типом дисфункции левого желудочка ( $M \pm m$ )

Показатели	Исход	Бисопролол	Комбинированная терапия	Достоверность, p		
	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>	p <sub>1-2</sub>	p <sub>1-3</sub>	p <sub>2-3</sub>
ЧСС, уд/мин	74,1 ± 2,6	65,7 ± 2,2	72,4 ± 2,5	< 0,05	> 0,05	< 0,05
САД, мм рт. ст.	172,0 ± 5,5	155,3 ± 4,6	139,1 ± 4,0	< 0,05	< 0,01	< 0,05
ДАД, мм рт. ст.	105,8 ± 3,1	94,6 ± 3,2	85,4 ± 2,7	< 0,05	< 0,01	< 0,05
УИ, мл/м <sup>2</sup>	37,6 ± 1,2	42,7 ± 1,4	45,2 ± 1,5	< 0,05	< 0,01	> 0,05
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	2,78 ± 0,11	2,85 ± 0,10	3,25 ± 0,12	> 0,05	< 0,01	< 0,05
ОПСС, дин.с.см <sup>-3</sup>	2249,6 ± 63,8	1964,3 ± 56,9	1560,8 ± 50,3	< 0,05	< 0,001	< 0,01
ИУРЛЖ, гм/м <sup>2</sup>	68,2 ± 2,3	69,0 ± 2,5	66,5 ± 2,1	> 0,05	> 0,05	> 0,05
КДО, мл	147,5 ± 4,0	144,1 ± 4,3	138,2 ± 4,2	> 0,05	> 0,05	> 0,05
КСО, мл	76,4 ± 2,5	68,2 ± 2,4	61,3 ± 2,0	< 0,05	< 0,01	< 0,05
ФВ, %	44,0 ± 1,3	50,1 ± 1,6	55,4 ± 1,7	< 0,05	< 0,01	< 0,05
V <sub>cf</sub> , с <sup>-1</sup>	0,89 ± 0,04	0,91 ± 0,06	0,98 ± 0,05	> 0,05	< 0,05	> 0,05
V <sub>e</sub> , см/с	82,4 ± 2,9	87,5 ± 3,2	92,6 ± 3,0	> 0,05	< 0,05	> 0,05
V <sub>a</sub> , см/с	70,7 ± 2,0	67,4 ± 1,7	62,5 ± 1,6	> 0,05	< 0,05	> 0,05
V <sub>e</sub> /V <sub>a</sub> , %	118,8 ± 3,6	126,2 ± 3,8	145,3 ± 4,2	> 0,05	< 0,01	< 0,05
ВИВР, с	0,086 ± 0,003	0,081 ± 0,004	0,091 ± 0,005	> 0,05	> 0,05	< 0,05
Тзам., с	0,224 ± 0,009	0,213 ± 0,008	0,228 ± 0,008	> 0,05	> 0,05	> 0,05

100

Таблица 27

Сравнение гемодинамических показателей при монотерапии бисопрололом и комбинированной терапии у больных артериальной гипертонией с рестриктивным типом диастолической дисфункции левого желудочка ( $M \pm m$ )

Показатели	Исход $p_1$	Бисопролол $p_2$	Комбинированная терапия $p_3$	Достоверность, $p$		
				$p_{1-2}$	$p_{1-3}$	$p_{2-3}$
ЧСС, уд/мин	$73,6 \pm 2,3$	$65,2 \pm 1,8$	$72,0 \pm 2,2$	$< 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$
САД, мм рт. ст.	$171,8 \pm 5,4$	$154,7 \pm 4,2$	$140,3 \pm 4,0$	$< 0,05$	$< 0,01$	$< 0,05$
ДАД, мм рт. ст.	$105,6 \pm 3,3$	$95,2 \pm 2,9$	$86,0 \pm 2,5$	$< 0,05$	$< 0,01$	$< 0,05$
УИ, мл/м <sup>2</sup>	$36,0 \pm 1,2$	$39,5 \pm 1,4$	$44,6 \pm 1,6$	$> 0,05$	$< 0,001$	$< 0,05$
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	$2,58 \pm 0,09$	$2,65 \pm 0,11$	$3,13 \pm 0,12$	$> 0,05$	$< 0,001$	$< 0,01$
ОПСС, дин.с.см <sup>-5</sup>	$2409,7 \pm 68,2$	$2112,4 \pm 64,5$	$1738,5 \pm 54,7$	$< 0,05$	$< 0,001$	$< 0,01$
ИУРЛЖ, гм/м <sup>2</sup>	$65,0 \pm 2,0$	$66,5 \pm 2,3$	$64,7 \pm 2,4$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
КДО, мл	$158,1 \pm 4,5$	$153,7 \pm 4,4$	$143,0 \pm 3,5$	$> 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$
КСО, мл	$93,4 \pm 3,1$	$83,2 \pm 2,6$	$72,1 \pm 2,3$	$< 0,05$	$< 0,01$	$< 0,05$
ФВ, %	$43,2 \pm 1,4$	$47,0 \pm 1,3$	$52,8 \pm 1,5$	$> 0,05$	$< 0,001$	$< 0,05$
$V_{cf}, c^{-1}$	$0,84 \pm 0,03$	$0,85 \pm 0,04$	$0,93 \pm 0,03$	$> 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$
$V_e, cm/c$	$122,4 \pm 3,3$	$115,6 \pm 3,5$	$94,2 \pm 2,9$	$> 0,05$	$< 0,001$	$< 0,01$
$V_a, cm/c$	$60,5 \pm 1,7$	$65,4 \pm 2,0$	$78,5 \pm 2,1$	$> 0,05$	$< 0,001$	$< 0,01$
$V_e/V_a, \%$	$202,3 \pm 6,8$	$172,2 \pm 4,3$	$121,7 \pm 3,8$	$< 0,05$	$< 0,001$	$< 0,01$
ВИВР, с	$0,063 \pm 0,003$	$0,070 \pm 0,004$	$0,082 \pm 0,004$	$< 0,05$	$< 0,001$	$< 0,01$
Тзам., с	$0,145 \pm 0,005$	$0,173 \pm 0,005$	$0,193 \pm 0,006$	$< 0,01$	$< 0,001$	$< 0,05$

Величина ОПСС уменьшилась с  $2409,6 \pm 68,1$  до  $1738,4 \pm 54,6$  дин.с.см<sup>5</sup> ( $p < 0,001$ ). По сравнению с монотерапией при комбинированной терапии высокодостоверным оказалось увеличение СИ (в среднем на 18,0%;  $p < 0,01$ ) и снижение ОПСС: на 17,6% ( $p < 0,01$ ). Наоборот, различие КДО и Vcf было недостоверным.

При рестрективном типе ДДЛЖ улучшение диастолической функции ЛЖ при монотерапии бисопрололом, несмотря на урежение сердечного ритма и удлинение периода диастолы, объясняется, в основном снижением постнагрузки и урежением сердечного ритма, а также антиадренергическим эффектом препарата при исходно повышенной активности симпатoadреналовой системы.

Под влиянием бисопролола скоростные показатели диастолического наполнения ЛЖ изменились недостоверно, хотя имели тенденцию к нормализации (табл. 27). Так, максимальная скорость быстрого наполнения ( $V_e$ ) снизилась в среднем на 5,7% ( $p > 0,05$ ), а максимальная скорость ТМДП во время систолы левого предсердия ( $V_a$ ), наоборот, увеличилась в среднем на 8,2% ( $p > 0,05$ ). Несмотря на это, снижение соотношения  $V_e/V_a$  оказалось достоверным: в среднем на 14,8% ( $p < 0,05$ ).

Однако временные показатели – ВИВР и Тзам. При монотерапии бисопрололом увеличились достоверно: в среднем на 11,2% ( $p < 0,05$ ) и 19,2% ( $p < 0,01$ ), что обусловлено не только удлинением периода диастолы, но и разгрузкой левого предсердия за счет снижения преднагрузки.

При комбинированной терапии сдвиги диастолических показателей по сравнению с монотерапией оказались достоверными:  $V_e$  уменьшилась в среднем на 16,1% ( $p < 0,01$ ), соотношение  $V_e/V_a$  – на 23,4% ( $p < 0,01$ ); наоборот,  $V_a$ , ВИВР и Тзам. увеличились на 14,7; 17,0 и 11,5% соответственно.

Таким образом, при оценке действия монотерапии бисопрололом и валсартаном, а также их комбинации на кардиогемодинамику в зависимости от типов ДДЛЖ выявлены некоторые различия. Показано, что

у больных с классическим типом ДДЛЖ предпочтительнее использование бисопролола, способствующего улучшению активной релаксации ЛЖ за счет урежения сердечного ритма и удлинения периода диастолы. Это приводит к укорочению ВИВР и нормализации спектра ТМДП, т. е. увеличению доли раннего (быстрого) диастолического наполнения ЛЖ и, наоборот, уменьшению роли систолы левого предсердия. У больных с псевдонормальным и рестриктивным типом ДДЛЖ ведущим фактором является увеличение преднагрузки снижение (исчезновение) компенсаторной роли систолы левого предсердия, и поэтому при данных типах ДДЛЖ существенное значение в корреляции диастолической или систолодиастолической дисфункции (недостаточности) играет валсартан, который в большей степени влияет на скоростные показатели диастолы. Важно отметить, что комбинация бисопролола и валсартана не вызывала ухудшения показателей диастолической функции ЛЖ независимо от типа ДДЛЖ. Это объясняется разнонаправленными кардиогемодинамическими эффектами блокаторов рецепторов ангиотензина II и  $\beta$ -адреноблокаторов, в том числе, на частоту сердечных сокращений и активность симпатoadреналовой системы, что позволяет им удачно дополнять друг друга в комбинированной терапии.

## **ГЛАВА 5. ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ $\beta$ -АДРЕНОБЛОКАТОРОМ И БЛОКАТОРОМ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II ПРИ АМБУЛАТОРНОМ НАБЛЮДЕНИИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ**

В данной главе диссертации нами изучались отдаленные результаты комбинированной терапии бисопрололом и валсартаном у больных умеренной АГ. Продолжительность лечения составила от 2 до 14 месяцев и в среднем –  $6,9 \pm 0,4$  мес. Анализировали динамику морфо-функциональных изменений сердца и нефропротективных эффектов, стабильность антигипертензивного эффекта, переносимость лечения, риск возникновения сердечно-сосудистых и мозговых осложнений, развития или прогрессирования сердечной недостаточности.

### **5.1. Динамика морфофункциональных показателей сердца на фоне комбинированной терапии бисопрололом и валсартаном у больных артериальной гипертонией**

На фоне продолжительной и адекватной антигипертензивной терапии изменился характер структурно-геометрических нарушений со стороны ЛЖ. Важно отметить, что ни в одном случае прогрессирования ремоделирования ЛЖ не наблюдалось. Сравнение структурно-геометрических изменений ЛЖ до и после лечения показало, что, если в исходном состоянии частота нормальной геометрии (НГ) ЛЖ составила лишь 17,3% всех случаев, то после лечения она выросла в 3,1 раза и составила 53,6% (рис. 3). Также следует отметить, что, несмотря на стабильный контроль АД ниже порогового уровня ( $<140/90$  мм рт.ст.) из числа больных, имевших в исходном состоянии концентрическую и эксцентрическую ГЛЖ (КГЛЖ, ЭГЛЖ), соответственно у 31,8 и 27,3% больных характер структурно-геометрических нарушений не изменился. Частота концентрического ремоделирования (КР) ЛЖ до и после лечения в общей структуре отличалась незначительно: 23,6 и 19,7% соответственно.

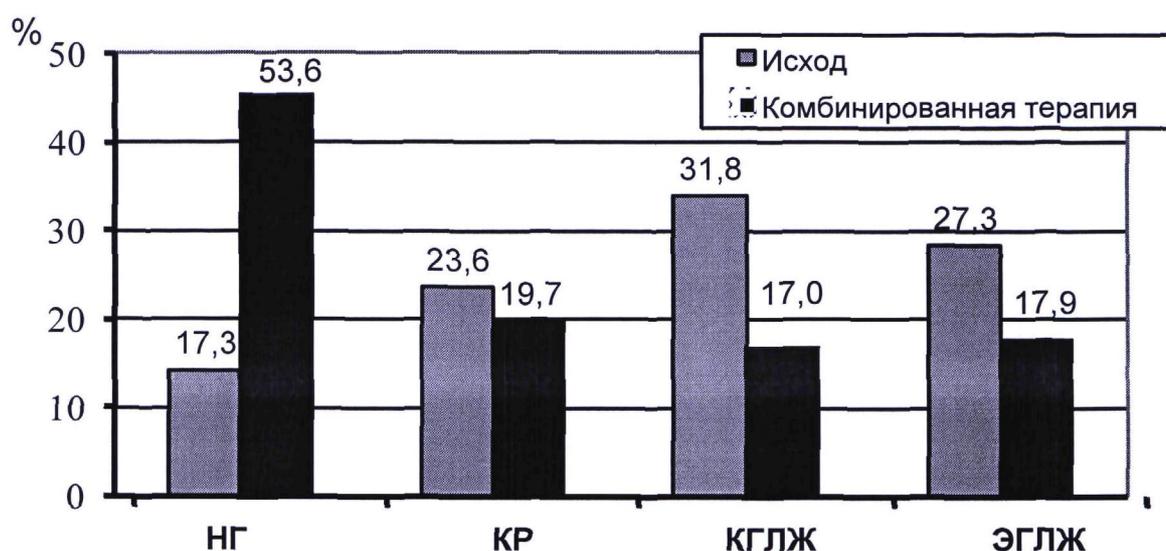


Рис. 3. Сравнение частоты различных типов структурно-геометрического ремоделирования ЛЖ в исходе и после комбинированной терапии

Однако для понимания механизмов обратной динамики структурно-геометрических параметров ЛЖ на фоне комбинированной терапии необходимо анализировать межгрупповых трансформаций различных типов ремоделирования ЛЖ (табл. 28). Необходимо отметить, что на фоне лечения имела место или положительная динамика структурно-геометрических параметров, или отсутствие значимых изменений, но прогрессирования ремоделирования ЛЖ не было. Так, численность больных с НГ пополнилась за счет уменьшения случаев КР (в 18,8% случаев), КГЛЖ (в 50,0% случаев) и ЭГЛЖ (в 4,2% случаев), т.е. у 68,8% больных под влиянием лечения произошел регресс ГЛЖ за счет уменьшения толщины стенок ЛЖ и уменьшения размеров его полости.

Группу больных с КРЛЖ составили 16 больных, имевших исходно аналогичный тип ремоделирования, и 5 больных, у которых ЭГЛЖ трансформировалась в КР. Важно, что ни одного случая перехода КГЛЖ в КР ЛЖ не отмечалось. После лечения группа больных с КГЛЖ, в основном, представлена больными, имевшими в исходном состоянии КГЛЖ (77,8%), и 4 больными, имевшими исходно ЭГЛЖ (22,2%).

Динамика структурно-геометрических изменений левого желудочка на фоне комбинированной терапии бисопрололом и валсартаном у больных артериальной гипертонией

Частота структурно-геометрических нарушений ЛЖ после лечения	Частота структурно-геометрических нарушений ЛЖ до начала лечения, n / %				Всего n / %
	НГ	КР	КГЛЖ	ЭГЛЖ	
НГ	15/31,3	9/18,8	22/45,8	2/4,1	48/45,3
КР	-	18/76,2	-	5/23,8	23/19,8
КГЛЖ	-	-	16/77,8	4/22,2	20/17,0
ЭГЛЖ	-	-	-	19/100,0	19/17,9
Итого:	15/14,2	27/23,6	38/33,9	30/28,3	110/100,0

Таким образом, в отношении обратимости структурно-геометрических изменений ЛЖ на фоне адекватной антигипертензивной терапии более перспективным является группа больных с КГЛЖ, и в меньшей степени, больные с КР (в 76,2% случаев сохранился исходный тип ремоделирования ЛЖ). Сохранение ГЛЖ у 34,9% (до лечения 62,2%), несмотря на эффективную гипотензивную терапию, можно объяснить ведущей ролью локальной (миокардиальной) ренин-ангиотензиновой системы, выраженностью дегенеративных изменений миокарда.

Динамика морфо-функциональных показателей сердца на фоне шести месяцев комбинированной терапии при различных типах ремоделирования ЛЖ представлена в табл. 29. Необходимо отметить, что у больных с нормальной геометрией ЛЖ под влиянием лечения достоверные изменения произошли со стороны ОПСС (снизилось в среднем на 17,5%;  $p < 0,01$ ), КСО (уменьшился на 12,2%;  $p < 0,05$ ) и ФВ (увеличилась на 9,7%;  $p < 0,05$ ), структурные изменения ЛЖ носили недостоверный характер.

Таблица 29

Динамика морфо-функциональных показателей сердца на фоне комбинированной терапии валсартаном и бисопрололом в течение 24 недель и при различных типах ремоделирования левого желудочка ( $M \pm m$ )

Показатели	Концентрическое ремоделирование ЛЖ		Концентрическая ГЛЖ		Эксцентрическая ГЛЖ	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	3,12±0,10	3,25±0,12	2,85±0,09	3,21±0,10*	2,68±0,11	2,95±0,09*
ОПСС, дин·с·см <sup>-5</sup>	2041,5±61,7	1540,8±51,3***	2292,4±58,0	1621,7±50,6***	2404,3±66,2	1834,2±54,5***
ТЗСЛЖ, мм	11,8±0,4	10,1±0,3*	12,6±0,4	11,0±0,3*	9,7±0,3	9,9±0,4
ТМЖП, мм	12,3±0,5	10,8±0,4*	12,5±0,4	11,2±0,3*	9,9±0,3	10,2±0,4
КДО, мл	134,1±3,5	130,6±4,2	142,6±4,2	137,0±4,5	155,7±4,6	141,1±3,7*
КСО, мл	65,3±2,0	53,1±1,9**	73,4±2,3	62,1±2,4**	83,4±3,1	68,6±2,5**
ФВ, %	52,8±1,7	61,4±2,2**	48,2±1,4	56,8±1,6**	43,7±1,5	51,8±2,0**
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	101,2±3,3	90,4±2,8*	148,7±5,0	120,6±3,7**	166,5±5,4	140,3±4,1**
ОТС, усл. ед.	0,48±0,02	0,43±0,02*	0,49±0,03	0,44±0,02*	0,42±0,02	0,44±0,03

Примечание. Достоверность различий (p) показателей до и после лечения обозначена звездочкой: \* - p<0,01; \*\* - p<0,01 и \*\*\* - p<0,001.

У больных с концентрическим ремоделированием ЛЖ под влиянием длительной и адекватной антигипертензивной терапии высокодостоверно снизилось ОПСС: в среднем на 24,6% ( $p < 0,001$ ). В результате снижения постнагрузки достоверно уменьшился КСО левого желудочка (на 18,6%;  $p < 0,01$ ) и увеличилась ФВ (в среднем на 16,4%;  $p < 0,01$ ). Однако при исходно высокой величине СИ прирост его оказался недостоверным (на 4,1%;  $p > 0,05$ ). Сниженная постнагрузка способствовала уменьшению толщины стенок ЛЖ: толщина задней стенки (ТЗСЛЖ) уменьшилась в среднем на 14,3% ( $p < 0,05$ ) и межжелудочковой перегородки (ТМЖП) – на 12,3% ( $p < 0,05$ ). При незначительном уменьшении КДО и за счет регресса гипертрофии стенок ЛЖ достоверно уменьшился индекс относительной толщины стенок (ОТС) в среднем на 10,3% ( $p < 0,05$ ). У больных с концентрическим ремоделированием ЛЖ за счет уменьшения толщины стенок отмечалось достоверное снижение ИММЛЖ в среднем на 10,6% ( $p < 0,05$ ).

Необходимо отметить, что у больных с концентрической ГЛЖ характер морфо-функциональных изменений ЛЖ на фоне комбинированной терапии АК оказался идентичным с концентрическим ремоделированием. Так, при концентрической ГЛЖ достоверно увеличился СИ (в среднем на 12,7%;  $p < 0,05$ ) и ФВ – на 17,7% ( $p < 0,01$ ). Под влиянием терапии динамика морфо-функциональных показателей сердца объясняется в основном гемодинамическим фактором, т. е. значительным снижением ОПСС и системного АД. У больных с исходно высоким ОПСС блокаторы рецепторов ангиотензина II вызывают выраженное его снижение: при концентрической ГЛЖ в среднем на 29,4% ( $p < 0,01$ ).

Величины ТЗСЛЖ и ТМЖП по сравнению с исходным состоянием достоверно уменьшились в среднем на 12,6 и 10,3% соответственно ( $p < 0,05$ ). Уменьшение КДО на фоне лечения несущественно (на 3,8%;  $p > 0,05$ ), однако в связи с выраженным снижением ОПСС (постнагрузки) достоверно уменьшился КСО: в среднем на 15,5% ( $p < 0,01$ ). В результате

положительных изменений структурно-геометрических показателей достоверно уменьшился индекс ОТС и ИММЛЖ: на 10,3% ( $p < 0,05$ ) и 18,8% ( $p < 0,01$ ) соответственно.

В группе больных с эксцентрической ГЛЖ произошла существенная положительная динамика морфо-функциональных показателей сердца. Так, при исходно низких величинах СИ и ФВ, отмечалось достоверное увеличение этих показателей: в среднем на 10,2% ( $p < 0,05$ ) и 18,6% ( $p < 0,01$ ). Показатели ТЗСЛЖ и ТМЖП, в результате достоверного уменьшения КДО (в среднем на 9,3%;  $p < 0,05$ ), имели тенденцию к незначительному увеличению, но не превышали нормативные данные.

По сравнению с КДО, величина КСО уменьшилась более выражено (в среднем на 17,8%;  $p < 0,01$ ), которое наряду с высокодостоверным снижением ОПСС (на 23,6%;  $p < 0,001$ ) улучшило показатели насосной (систолической) функции сердца. Именно, выраженные геометрические сдвиги ЛЖ (КДО, КСО) обеспечили достоверное уменьшение ИММЛЖ в среднем на 15,6% ( $p < 0,01$ ). Также увеличился индекс ОТС (в среднем на 4,7%;  $p > 0,05$ ), но недостоверно.

Сравнительный анализ динамики морфо-функциональных показателей сердца под влиянием комбинированной антигипертензивной терапии бисопрололом и валсартаном в зависимости от исходного типа ремоделирования ЛЖ показал, что при одинаково выраженных сдвигах показателей сохранились различия, определяемые тяжестью поражения сердца при АГ. Так, величина СИ на фоне лечения при эксцентрической ГЛЖ была достоверно ниже, чем при концентрическом ремоделировании и концентрической ГЛЖ: в среднем на 10,3 и 8,7% соответственно ( $p < 0,05$ ). Величина ОПСС в группах больных с концентрическим ремоделированием и концентрической ГЛЖ различалась недостоверно, однако по сравнению с группой больных с эксцентрической ГЛЖ оказалась достоверно меньше: на 19,1% ( $p < 0,01$ ) и 13,2% ( $p < 0,05$ ) соответственно.

На фоне терапии величина ТЗСЛЖ у больных с концентрической ГЛЖ была достоверно больше по сравнению с группами больных с концентрическим ремоделированием и эксцентрической ГЛЖ: в среднем на 8,8 и 9,0% соответственно ( $p < 0,05$ ). Также выявлены достоверные различия величин КСО между сравниваемыми группами: величина КСО по сравнению с концентрическим ремоделированием была выше в среднем на 16,8% ( $p < 0,01$ ) и 29,1% ( $p < 0,001$ ) при концентрической ГЛЖ и эксцентрической ГЛЖ соответственно. У больных с эксцентрической ГЛЖ величина КСО была в среднем на 10,6% ( $p < 0,05$ ) выше, чем при концентрической ГЛЖ.

Одним из важных критериев эффективности антигипертензивной терапии является возможность регресса ГЛЖ, так как ГЛЖ имеет независимое значение в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений. Сравнение средних величин ИММЛЖ до и после лечения показало достоверное его уменьшение во всех типах ремоделирования ЛЖ. Если при концентрическом ремоделировании ЛЖ и концентрической ГЛЖ уменьшение ИММЛЖ связано с уменьшением толщины стенок ЛЖ (ОТС), то при эксцентрической ГЛЖ – с уменьшением размеров полости (геометрии) ЛЖ. Необходимо отметить, что у отдельных больных величина ИММЛЖ уменьшилась от 9 до 30 г/м<sup>2</sup> (в среднем  $21,2 \pm 1,6$  г/м<sup>2</sup>). С учетом пороговых критериев ИММЛЖ у больных с ГЛЖ (у мужчин более 134 г/м<sup>2</sup> и у женщин более 110 г/м<sup>2</sup>, по R.Devereux) полный регресс ГЛЖ, т. е. нормализация величины ИММЛЖ, на фоне лечения отмечался: при концентрической ГЛЖ у 44,3% и эксцентрической ГЛЖ у 36,6% больных. Относительно небольшой процент восстановления структурно-геометрических параметров ЛЖ, возможно, объясняется меньшей продолжительностью лечения. Хотя у больных с эксцентрической ГЛЖ по сравнению с концентрической ГЛЖ отмечалась быстрая динамика по времени, что обусловлено перестройкой внутрисердечной и системной гемодинамики, т. е. снижением пост- и преднагрузки ЛЖ.

Таким образом, происходящие под влиянием адекватной антигипертензивной терапии положительные структурно-геометрические изменения оказывают оптимизирующее влияние на показатели сердца. С другой стороны, у больных без признаков ремоделирования ЛЖ комбинация блокатора рецепторов ангиотензина II и бета-адреноблокатора переносится хорошо.

## **5.2. Кардиопротективные эффекты комбинированной терапии бисопрололом и валсартаном у больных артериальной гипертонией**

Одним из положительных результатов адекватной антигипертензивной терапии является коррекция выявленных гемодинамических расстройств – диастолической и/или систолической дисфункций, а также профилактика развития хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Нами у больных АГ II степени и ХСН, не превышающей ПА стадии и II ФК, изучалась динамика показателей диастолической и систолической функций сердца на фоне шести месячной комбинированной терапии бисопрололом и валсартаном. Сравнение сдвигов показателей диастолической функции ЛЖ при различных типах трансмитрального диастолического потока (ТМДП) по сравнению с исходным состоянием и трехнедельной комбинированной терапией представлено в табл. 30.

Как видно, при I типе диастолической дисфункции ЛЖ (ДДЛЖ) через 6 месяцев по сравнению с периодом 3-недельной терапии направленность сдвигов показателей оказалась идентичной, что свидетельствует о дальнейшем улучшении диастолической функции ЛЖ в связи с положительными структурно-геометрическими изменениями. При этом отмечалось достоверное увеличение максимальной скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ ( $V_e$ ) в среднем на 12,6 см/с ( $p < 0,01$ ), наоборот, достоверно уменьшилась величина максимальной скорости медленного (позднего) наполнения ( $V_a$ ): в среднем на 47,3% ( $p < 0,01$ ).

Таблица 30

Изменения ( $\Delta$ ) показателей трансмитрального диастолического потока (ТМДП) после 24-недельной комбинированной терапии бисопрололом и валсартаном при различных типах ДДЛЖ по сравнению с исходным состоянием и после 3-недельной комбинированной терапии ( $M \pm m$ )

Показатели	Исход – через 24 недели			Через 3 недели – через 24 недели		
	Типы диастолической дисфункции левого желудочка					
	I тип	II тип	III тип	I тип	II тип	III тип
Ve, см/с	25,2 ± 0,8***	16,1 ± 0,7**	- 35,3 ± 1,2***	12,7 ± 0,6**	7,5 ± 0,3*	- 8,1 ± 0,4
Va, см/с	- 19,6 ± 0,7***	- 14,3 ± 0,5**	20,1 ± 0,8**	- 10,3 ± 0,3**	- 6,2 ± 0,2*	- 5,6 ± 0,3
Ve/Va, %	50,4 ± 1,9***	39,8 ± 1,4***	- 63,0 ± 2,1***	18,2 ± 0,6**	13,4 ± 0,4*	24,7 ± 0,7*
ВИВР, мс	- 48,0 ± 1,5***	11,0 ± 0,3*	26,5 ± 1,0***	- 12,7 ± 0,4**	- 3,8 ± 0,2	7,2 ± 0,3
T <sub>зам.</sub> , мс	- 76,3 ± 2,4***	- 28,3 ± 0,9*	54,7 ± 2,2***	- 20,1 ± 0,8**	- 12,5 ± 0,7	10,6 ± 0,4

Примечание: достоверность различий (p) показателей при соответствующих типах ДДЛЖ через 24-недели комбинированной терапии по сравнению с исходным состоянием и после 3-недельной терапии. \* - p<0,05; \*\* - p<0,01 и \*\*\* - p<0,001. "—" означает уменьшение величины показателя в динамике.

414

В результате, прирост  $V_e/V_a$  по сравнению с 3-недельной терапией в среднем составил  $18,3 \pm 0,6\%$  ( $p < 0,01$ ). Уменьшение  $T_{зам.}$  по сравнению с трехнедельной терапией составила  $26,4\%$  ( $p < 0,01$ ) от величины уменьшения по сравнению с исходным состоянием, а для ВИВР –  $26,4\%$  ( $p < 0,01$ ).

В группе больных, имевших в исходном состоянии II тип (псевдонормальный) ДДЛЖ, сдвиги показателей после шести месяцев комбинированной терапии по сравнению с результатами трехнедельной терапии оказались менее выраженными. Так, достоверное различие выявлено у показателей  $V_e$ ,  $V_a$  и  $V_e/V_a$ , т. е. у скоростных показателей. Интервальные (временные) показатели – ВИВР и  $T_{зам.}$  у данной категории больных в более позднем периоде по сравнению с периодом трехнедельной терапии изменились незначительно, а также величина ВИВР имела тенденцию к уменьшению. Важно отметить, что у больных с исходным II типом ДДЛЖ на фоне шестимесячной терапии в большинстве случаев ТМДП имел нормальный спектр.

При рестриктивном типе ДДЛЖ показатели ТМДП на фоне комбинированной терапии через шесть месяцев по сравнению с исходными данными различались высокодостоверно. Однако по сравнению с трехнедельной комбинированной терапией, за исключением отношения  $V_e/V_a$ , остальные показатели ТМДП были недостоверны. Более того, величина  $V_a$  через шесть месяцев комбинированной терапии снизилась в среднем на  $5,5 \pm 0,3$  см/с ( $p > 0,05$ ) и оказалась ниже, чем при трехнедельной терапии. Наоборот, отношение  $V_e/V_a$  увеличилось достоверно в среднем на  $24,6 \pm 0,7\%$  ( $p < 0,05$ ) по сравнению с данными трехнедельной комбинированной терапии.

Проведенный анализ показывает, что у больных с I типом ДДЛЖ, который характеризуется в основном нарушением релаксации (расслабления) гипертрофированного ЛЖ, оптимизация диастолической функции в раннем периоде объясняется фармакологическим эффектом

препаратов, особенно бисопролола – подавлением инотропизма миокарда и нейрогуморальной блокадой и снижением постнагрузки ЛЖ, но в более поздних сроках лечения существенную роль играет регресс ГЛЖ. В отличие от I типа, при III типе (рестриктивном) ДДЛЖ, для которого характерны нарушения внутрисердечной и системной гемодинамики, значительные сдвиги показателей ТМДП отмечаются в раннем периоде (в течение трех недель) лечения и, в основном связаны с перестройкой гемодинамических расстройств за счет снижения пред- и постнагрузки левых отделов сердца. И дальнейшая адекватная терапия способствует стабилизации достигнутой компенсации кровообращения, в том числе уменьшению размеров полости левого предсердия и желудочка.

В результате комбинированной терапии и по сравнению с исходным состоянием изменился структурный состав больных с различными типами ДДЛЖ (рис. 4).



Рис. 4. Распределение больных в зависимости от типа ДДЛЖ в исходе и после комбинированной терапии

Так, во всех группах с ДДЛЖ отмечалась обратная динамика показателей ТМДП и переход в более благоприятную группу. Важно отметить, что увеличилось количество больных с нормальным спектром ТМДП на 24 человека из группы с I типом ДДЛЖ и составило 33,9% всех случаев. Это объясняется регрессом ГЛЖ и/или уменьшением величины ИММЛЖ. Группа больных, имевших исходно I тип ДДЛЖ, пополнилась на 9 человек за счет группы больных со II типом ДДЛЖ и составила 36,9% всех больных. В более неблагоприятной группе больных, имевших исходно III тип (рестриктивный) ДДЛЖ, также произошли качественные изменения: из 10 больных у 5 (50,0%) в результате комбинированной терапии бисопрололом и валсартаном спектр ТМДП стал соответствовать II типу, т. е. отмечалась псевдонормализация ТМДП. Кроме качественных изменений – трансформации в менее тяжелый тип ДДЛЖ, у остальных больных выявлялись положительные сдвиги показателей ТМДП.

Необходимо отметить, что на фоне комбинированной терапии в период наблюдения прогрессирования ХСН в группе больных, имевших в исходном состоянии ХСН не выше ПА стадии и II функционального класса, не отмечалось. Результаты теста 6-минутной ходьбы до начала лечения и на фоне длительной курсовой комбинированной терапии у больных АГ в сочетании с ИБС и без нее представлены в табл. 31. Под влиянием лечения почти в 2 раза увеличилось количество больных без признаков ХСН («0» ФК): с 17,9 до 38,7% всех случаев. Если, до начала лечения «0» ФК диагностировался только у больных, не имевших клинических признаков ИБС, в первую очередь, стенокардии напряжения, то после лечения из 41 больного с «0» ФК у 9 (29,0% от всех случаев ИБС) имелась ИБС. Из этого следует, что если до лечения у всех больных ИБС (в 100% случаев) отмечалась ХСН I-II ФК, то на фоне комбинированной терапии только у 2/3 больных при 6-минутной ходьбе диагностировалась ХСН, также структура ее (соотношение I и II ФК) заметно улучшилась.

Оценка толерантности к физической нагрузке с помощью теста 6-минутной ходьбы до начала лечения и после комбинированной терапии бисопрололом и валсартаном у больных артериальной гипертонией в сочетании с ИБС и без нее

Функциональный класс ХСН (по ОССН, 2011)	До начала лечения			После комбинированной терапии		
	Всего, n / %	ИБС (-) n / %	ИБС (+) n / %	Всего, n / %	ИБС (-) n / %	ИБС (+) n / %
0 ФК	19 / 17,9	19 / 17,9	-	41 / 38,7	32 / 30,3	9 / 8,5
I ФК	57 / 53,8	45 / 42,5	12 / 11,3	56 / 52,8	40 / 37,7	16 / 15,0
II ФК	30 / 28,3	11 / 10,4	19 / 17,9	9 / 8,5	3 / 2,8	6 / 5,7
Итого	106 / 100,0	75 / 70,8	31 / 29,2	106 / 100,0	75 / 70,8	31 / 29,2

Примечание: ИБС (-) означает отсутствие проявлений ИБС, ИБС (+) – имеются клинические проявления ИБС.

Несмотря на то, что после лечения в общей структуре больных удельный вес I ФК практически не изменился (53,8 и 52,8% соответственно), однако в результате лечения у 19 больных (33,3%) улучшилась толерантность к физической нагрузке и соответствовала «0» ФК, особенно при ИБС (из 12 больных у 9; 75,0%). В результате лечения почти в 3 раза уменьшилось количество больных со II ФК (с 28,3 до 8,5%). При этом у трех больных наблюдался переход в «0» ФК и у 21 больного – в I ФК. После комбинированной терапии количество больных со II ФК снизилось как за счет больных с ИБС (13 больных; 68,4%), так и больных, не имевших клинических проявлений ИБС (8 больных; 72,7%).

Кроме качественных изменений – уменьшение ФК, у некоторых больных отмечалось увеличение дистанции, пройденной во время теста с 6-минутной ходьбой. Необходимо отметить, что повышение толерантности больных к физической нагрузке является интегральным показателем, определяющимся положительными морфо-функциональными изменениями сердца, а также антигипертензивной и антиишемической эффективностью проводимой комбинированной терапии бисопрололом и валсартаном.

Оценка клинического течения АГ на фоне проводимой комбинированной терапии заслуживает особого внимания. Так, за период наблюдения более 6 месяцев развития феномена «ускользания эффекта» и в связи с этим наращивания доз бисопролола и/или валсартана, или замена препарата или переход в трехкомпонентную комбинированную терапию не наблюдалось. Более того, почти у половины больных удалось периодически, особенно у больных получающих относительно большие дозы препаратов, уменьшить их дозы. Это свидетельствует о достаточно стабильном гипотензивном эффекте данной комбинации препаратов.

Также следует отметить, что, несмотря на климактерический возраст большинство больных женского пола, на фоне комбинированной терапии

практически отсутствовали гипертонические кризы или они имели менее выраженную симптоматику и купировались самими больными.

В результате обучения больных в «школе гипертоников», что повысило информированность и приверженность их, и обязательного ежедневного самоконтроля за уровнем АД, которые позволили оперативно корректировать применяемые дозы препаратов, удалось избежать существенных колебаний АД, в том числе эпизодов гипотензивной реакции. Важно отметить, что стабильный гипотензивный эффект, отсутствие прогрессирования АГ и сердечной недостаточности, а также острых сосудистых осложнений (острый инфаркт миокарда, мозговой инсульт), определяющих степень риска, отмечались и у больных АГ, ассоциированной с метаболическим синдромом. В результате регресса ГЛЖ и стабильного снижения АД (уменьшение выраженности АГ) произошла положительная динамика степени риска. Так, увеличилась частота II степени риска с 3,8 до 12,7% за счет уменьшения больных с III степенью: с 31,6 до 14,2. Особенно важно, что, несмотря на тяжелую категорию больных, включенных в исследование и имеющих в 73,6% случаев IV степень (очень высокую) риска, за 6 месяцев наблюдения ни одного случая развития острого инфаркта миокарда и/или мозгового инсульта не возникло.

Таким образом, используемая комбинированная терапия бисопрололом и валсартаном обладает не только антигипертензивным эффектом, но и вызывает кардиопротективное влияние, способствуя коррекции систолической и/или диастолической дисфункции миокарда и защите органов-мишеней от ишемического повреждения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Артериальная гипертония (АГ) является одним из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы, которое сопровождается серьезными сосудистыми осложнениями (острый инфаркт миокарда, мозговой инсульт), значительно ухудшает прогноз, определяет высокий уровень инвалидизации и смертности населения, требует огромные финансовые расходы на реабилитацию больных и в связи с этим представляет важную медико-социальную проблему. Несмотря на проведение в последние годы многочисленных клинических исследований, остаются и нерешенные вопросы. Это, в первую очередь, относится к разработке наиболее эффективных и безопасных режимов медикаментозной терапии, а также коррекции выявленных факторов риска, способствующей снижению суммарного риска сосудистых осложнений, повышению уровня качества жизни и выживаемости больных.

Как известно, комитетом экспертов Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертонии (2011 г.) для эффективного лечения АГ рекомендованы 7 классов антигипертензивных препаратов, а также разработаны рациональные и нерациональные двухкомпонентные комбинации этих препаратов.

Несмотря на большие успехи, достигнутые в области фармакологии гипотензивных препаратов, создание пролонгированных, высокоселективных препаратов, а также фиксированных комбинаций лекарств, практические врачи еще испытывают определенные трудности. Это объясняется тем, что более чем 60-80% больных АГ нуждается в комбинированной терапии.

В последнее время большое внимание уделяется органопротективному эффекту антигипертензивной терапии, в частности поражению сердца в виде гипертрофии и диастолической дисфункции левого желудочка. Способность препаратов оказывать нефропротективное действие рассматривается гораздо реже в связи с тем, что смертность от

хронической почечной недостаточности как исход артериальной гипертензии значительно меньше, чем таковая от сердечно-сосудистых осложнений. Однако развитие нефроангиосклероза у больных АГ, независимо от наличия или отсутствия других факторов риска, приводит к прогрессирующему снижению функции почек.

Необходимо отметить, что многоцентровых клинических исследований, посвященных изучению клинической эффективности и нефропротективному действию, безопасности комбинации  $\beta$ -адреноблокаторов и блокаторов рецепторов ангиотензина II, не проводилось [27, 89]. Имеющиеся в литературе единичные сообщения по изучению гипотензивной и нефропротективной эффективности комбинации  $\beta$ -адреноблокаторов и блокаторов рецепторов ангиотензина II характеризуются небольшой численностью обследуемых и непродолжительностью лечения, а также различаются критериями эффективности, режимом дозирования и популяцией больных [115, 136, 138].

Исходя из выше изложенного, нами сформулирована цель данного диссертационного исследования: обосновать нефропротективную и кардиопротективную эффективность антигипертензивной терапии комбинацией  $\beta$ -адреноблокатора и блокатора рецепторов ангиотензина II у больных умеренной артериальной гипертонией. В исследование включали 110 больных эссенциальной АГ II степени. Проводили изучение влияние моно- и комбинированной терапии указанными препаратами на суточный профиль АД и показатели СМАД, систолическую и диастолическую функции сердца, структурно-геометрическое состояние, а также на показатели функции почек. Продолжительность комбинированной терапии составила от двух до 14 месяцев и в среднем –  $6,9 \pm 0,4$  месяца.

Одним из основных критериев эффективности антигипертензивной терапии является регресс ГЛЖ, который сопровождается рядом благоприятных действий [29, 92]. В этом отношении актуально изучение

влияния комбинированной терапии  $\beta$ -адреноблокатора (бисопролола) и блокатора рецепторов ангиотензина II (валсартана) на структурно-геометрическое состояние сердца.

По мнению некоторых авторов, эффект регресса ГЛЖ у данных препаратов различается [6, 41, 96]. В частности, валсартан, вызывая подавление РААС, в меньшей степени влияют или вообще не влияют на ремоделирование ЛЖ [27, 70, 152].

В результате изучения влияния моно- и комбинированной терапии бисопрололом и валсартаном у больных АГ в зависимости от типа ремоделирования ЛЖ установлено, что при концентрической ГЛЖ бисопролол за счет уменьшения толщины задней стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки вызывает уменьшение ИММЛЖ. Этому способствует не только снижение постнагрузки ЛЖ (уменьшение ОПСС), но и нейрогуморальная блокада сердца, вызываемая данным препаратом, что приводит к уменьшению сердечного выброса и ЧСС. При эксцентрической ГЛЖ, характеризующейся умеренной дилатацией полости ЛЖ, существенные положительные структурно-геометрические изменения отмечались при проведении монотерапии валсартаном. Нами выявлено, что у данной категории больных достоверное уменьшение ИММЛЖ происходит за счет уменьшения размеров полости ЛЖ (КДР, КСР), которое обусловлено, в первую очередь, снижением преднагрузки (объемная разгрузка ЛЖ), а также постнагрузки. При этом изменения индекса относительной толщины стенки ЛЖ незначительны, но даже отмечается тенденция к незначительному росту.

Следует подчеркнуть, что комбинация бисопролола и валсартана независимо от типов ремоделирования ЛЖ обладает следующими положительными эффектами: потенцирование гипотензивного эффекта (более выраженное снижение АД, ОПСС, т. е. постнагрузки ЛЖ); оптимизация гемодинамического эффекта – улучшение показателей

систолической и диастолической функций сердца; взаимная нейтрализация нежелательных побочных эффектов.

Важно отметить, что при концентрическом ремоделировании и концентрической ГЛЖ динамика структурных изменений ЛЖ под влиянием комбинированной терапии наблюдалась в более поздних сроках (не раньше чем через 4-6 месяцев), что объясняется регрессом ГЛЖ. При эксцентрической ГЛЖ основную роль в уменьшении ИММЛЖ сыграл гемодинамический фактор – уменьшение пред- и постнагрузки, улучшение систолической и диастолической функций сердца, и поэтому отмечалась относительно быстрая динамика геометрии ЛЖ и дальнейшая ее стабилизация.

В настоящее время существуют различные взгляды на возможность коррекции диастолической дисфункции ЛЖ (ДДЛЖ) [3, 152]. Ю.Н. Беленков и соавт. [3] считают, что при ДДЛЖ в терапевтическом и гемодинамическом отношении целесообразно применение бисопролола только при ДДЛЖ, связанной с нарушением процесса активного расслабления (релаксации) гипертрофированного ЛЖ, т.е. при I типе (классическом или гипертрофическом). Другие авторы допускают использование бисопролола вообще для коррекции ДДЛЖ без учета ее типа [38, 85].

В ходе исследования нами выявлены некоторые различия в механизмах действия бисопролола и валсартана на диастолическую функцию ЛЖ в зависимости от спектра трансмитрального диастолического потока (ТМДП). Нами установлено, что при классическом типе (I тип) ДДЛЖ монотерапия бисопрололом достоверно уменьшает ВИВР и время замедления потока в период быстрого кровенаполнения, максимальную скорость диастолического наполнения во время систолы левого предсердия ( $V_a$ ) и, в результате увеличивается соотношение  $V_e/V_a$ . Полученные результаты, видимо связаны с брадикардическим эффектом бисопролола и уменьшением сократительной способности миокарда ЛЖ.

У больных с III типом ДДЛЖ (рестриктивный), а также при II типе (псевдонормальный) улучшение показателей ТМДП отмечался на фоне монотерапии валсартаном, что объясняется, в первую очередь, уменьшением преднагрузки и объемной разгрузкой левого предсердия и ЛЖ, в конечном итоге, снижается конечное диастолическое давление (КДДЛЖ) в ЛЖ.

Интересным является то, что при комбинации бисопролола и валсартана у больных со II типом ДДЛЖ из-за сбалансированности суммарного гемодинамического эффекта происходила истинная нормализация ТМДП, т. е. на фоне выраженного снижения системного АД, периферической вазодилатации и отсутствия существенных колебаний ЧСС сохраняется нормальный спектр ТМДП, уменьшаются размеры полости ЛЖ и КДДЛЖ. При III типе ДДЛЖ бисопролол усиливал подавляющее влияние валсартана на симпатoadреналовую систему и РААС, и тем самым, оптимизировал диастолическую функцию ЛЖ за счет миокардиального (сократительного) компонента. У больных с I типом ДДЛЖ, использование валсартана устраняет или минимизирует ухудшение диастолической функции ЛЖ в случае выраженной брадикардии и кардиодепрессивного действия, вызываемой бисопрололом.

Суммируя полученное можно заключить, что комбинация бисопролола и валсартана у больных со стабильной умеренной АГ нормализует ТМДП или улучшает диастолическую функцию ЛЖ, но при этом обеспечивает усиление гипотензивной эффективности терапии.

Одной из задач выбора адекватной антигипертензивной терапии является нормализация суточного профиля АД, а также улучшение прогностических показателей СМАД. В литературе имеются достаточное количество сообщений, посвященных изучению влияния монотерапии различными подклассами АК на суточный профиль АД и показатели СМАД у больных АГ. В нашем исследовании проводилась сравнительная

оценка моно- и комбинированной терапии бисопрололом и валсартаном на показатели СМАД с учетом исходного суточного профиля АД.

Нами выявлено, что при комбинированной терапии бисопрололом и валсартаном у больных с типом диппер уменьшаются индексы времени гипертензии для САД и ДАД в среднем в 3-4 раза. Показатель адекватности медикаментозного контроля АД – соотношение остаточного к максимальному (пиковому) эффекту (индекс Т/Р) у данной категории больных при двукратном приеме препаратов составило в среднем 74,3%. Данный индекс у больных с исходными типами нон-диппер и найт-пикер в среднем составил 69,1 и 76,4% соответственно. Эти данные убедительно свидетельствуют о том, что у больных АГ II степени двукратный прием изучаемых препаратов надежно контролирует оптимальный уровень АД. У больных с «патологическими» типами суточного профиля АД – нон-диппер и найт-пикер на фоне комбинированной терапии бисопрололом и валсартаном отмечалась нормализация циркадного ритма АД в 73,6 и 88,0 % случаев соответственно. Важным прогностическим критерием является среднесуточные величины САД и ДАД, которые независимо от типа суточного профиля АД снизились высокодостоверно. Необходимо отметить, что ни в одном случае эпизодов «нагрузки гипотензией» не наблюдалось.

Изучение особенностей суточного профиля АД в зависимости от наличия или отсутствия метаболического синдрома показало, что в исходном состоянии у больных с метаболическим синдромом преобладают больные с типом нон-диппер и найт-пикер. Также в этой группе больных гипотензивная эффективность комбинированной терапии по сравнению с группой больных без метаболических нарушений менее выражена. В частности, несмотря на значительное уменьшение (почти в 2-2,5 раза) ИВСАД и ИВДАД на фоне комбинированной терапии средние величины САД и ДАД за сутки, день и ночь превышали таковые у больных без метаболических нарушений. Однако в группе больных АГ с

метаболическим синдромом наиболее выражено уменьшились показатели вариабельности АД (VarСАД, VarДАД), и, наоборот, высокодостоверно увеличились СНССАД и СНСДАД (в среднем на 24,5 и 17,1% соответственно).

Обобщая вышеизложенное можно констатировать, что комбинация бисопролола и валсартана у больных умеренной АГ независимо от суточного профиля АД, а также при наличии метаболического синдрома обладает высокой гипотензивной эффективностью, нормализует суточный профиль АД и улучшает прогностические показатели СМАД.

Как известно, одним из основных фармакодинамических эффектов комбинированной терапии является протективное действие. Прежде всего, это относится к воздействию на функцию почек. Каждый из препаратов данной комбинации способствует нормализации АД и тем самым поддерживает нормальной СКФ, предотвращает развитие гипертонической нефропатии и хронической почечной недостаточности.

Изучение влияния бисопролола и валсартана на показатели функции почек при моно- и комбинированном их применении у больных АГ показало, что валсартан вызывает достоверное увеличение СКФ в среднем на 15,8% у больных с исходной СКФ от 69,8 до 120 мл/мин и снижение уровня МАУ в среднем на 10,5%, а бисопролол наоборот – уменьшал СКФ в среднем на 10,4% у больных с исходной СКФ более 120 мл/мин и также достоверно уменьшал МАУ – на 9,8%. Наибольшая нормализация данных показателей отмечалась при их комбинированном применении.

Изучение кардиопротективных эффектов комбинированной терапии АК показало, что вследствие положительной динамики структурно-геометрических параметров ЛЖ почти в 3 раза увеличилось количество больных с нормальной геометрией ЛЖ, в основном за счет больных, имевших в исходном состоянии концентрическое ремоделирование и концентрическую ГЛЖ. Как известно, регресс ГЛЖ независимо от характера патологии сердца рассматривается одной из главных задач

рациональной антигипертензивной терапии [41, 70, 92, 152]. Менее существенно уменьшилось количество больных с исходным концентрическим ремоделированием и эксцентрической ГЛЖ: 19,8 и 17,9% соответственно. Нами выявлены некоторые особенности трансформации различных типов ремоделирования ЛЖ. Так, под влиянием лечения отмечался переход эксцентрической ГЛЖ в тип концентрического ремоделирования в результате уменьшения КДО и КСО, в тоже время ни одного случая перехода концентрической ГЛЖ в концентрическое ремоделирование не наблюдалось. Интересно отметить, что у двух больных с исходной эксцентрической ГЛЖ на фоне адекватной терапии нормализовались структурно-геометрические параметры ЛЖ.

Также важно, что при длительной курсовой терапии улучшались и стабилизировались показатели систолической и диастолической функций сердца. Этому способствовало не только фармакологическое действие изучаемых препаратов, но и устранение или значительное смягчение признаков структурного ремоделирования сердца. В результате комбинированной терапии увеличилось количество больных с нормальной диастолической функцией ЛЖ с 11,3 до 33,9% и при III типе ДДЛЖ у половины больных (из 10 больных у 5) произошла псевдонормализация ТМДП.

При выборе рациональной терапии помимо ее терапевтического эффекта важно учесть нежелательные побочные действия. Сравнительный анализ характера и частоты побочных действий моно- и комбинированной терапии бисопрололом и валсартаном показывает, что при комбинированной терапии их частота в зависимости от режима дозирования компонентов была в 1,5-4 раза меньше. Необходимо отметить, что побочные действия носили преходящий характер, не вызывали дискомфорта, исчезали после коррекции доз и не послужили поводом для отмены препаратов.

Хорошую переносимость проводимой нами комбинированной терапии бисопрололом и валсартаном можно объяснить использованием меньших доз компонентов по сравнению с монотерапией.

Таким образом, проведенное диссертационное исследование кардио- и нефропротективной эффективности комбинированной терапии бисопрололом и валсартаном у больных артериальной гипертонией позволяет убедительно констатировать о возможности и целесообразности использования указанной двухкомпонентной антигипертензивной терапии. В результате данного исследования установлена высокая гипотензивная эффективность, выраженное кардио- и нефропротективное действие и хорошая переносимость комбинации бисопролола и валсартана в лечении артериальной гипертонии, что позволяет рассматривать ее как рациональную комбинацию антигипертензивных препаратов, отвечающую жестким требованиям комбинированной терапии.

## ВЫВОДЫ

1. Комбинированная терапия  $\beta$ -адреноблокатора (бисопролола) и блокатора рецепторов ангиотензина II (валсартана) по сравнению с монотерапией обладает потенцирующим гипотензивным эффектом независимо от структурно-геометрического ремоделирования левого желудочка у больных стабильной артериальной гипертонией. На фоне комбинированной терапии и хорошей переносимости препаратов достижение целевых уровней АД у разных категорий больных составило 77,5-95,8%.

2. Комбинация  $\beta$ -адреноблокатора (бисопролола) и блокатора рецепторов ангиотензина II (валсартана) улучшает показатели трансмитрального диастолического потока крови у больных диастолической дисфункцией левого желудочка влияя на различные патогенетические механизмы. При гипертрофическом типе диастолической дисфункции левого желудочка преимущественную роль играет бисопролол, а при псевдонормальном и рестриктивном типах – валсартан.

3. Сочетанное применение  $\beta$ -адреноблокатора (бисопролола) и блокатора рецепторов ангиотензина II (валсартана) нормализует суточный профиль АД у больных типами нон-диппер и найт-пикер, и по сравнению с монотерапией максимально переносимыми дозами этих препаратов достоверно уменьшает прогностически неблагоприятные показатели суточного мониторинга АД – среднесуточные величины и вариабельность систолического и диастолического АД, индекс времени «нагрузки давлением» и величину утреннего подъема АД.

4. Комбинация  $\beta$ -адреноблокатора (бисопролола) и блокатора рецепторов ангиотензина II (валсартана) уменьшает микроальбуминурию, оптимизирует показатели скорости клубочковой фильтрации при исходных отклонениях.

5. Длительная комбинированная терапия  $\beta$ -адреноблокатором (бисопрололом) и блокатором рецепторов ангиотензина II (валсартаном) у больных умеренной артериальной гипертонией обеспечивает стабильный антигипертензивный эффект, оказывает клинически значимое кардиопротективное действие, проявляющееся регрессом структурно-геометрического ремоделирования, улучшением диастолической и/или систолической функции левого желудочка.

6. При комбинированной терапии  $\beta$ -адреноблокатором (бисопрололом) и блокатором рецепторов ангиотензина II (валсартаном) частота нежелательных побочных действий в 1,5-4 раза меньше, чем при монотерапии отдельными компонентами, что обусловлено использованием меньших доз препаратов. Выявленные побочные эффекты препаратов носили невыраженный характер и ни в одном случае не послужили показанием для прекращения лечения.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ, СОСТАВЛЕННЫЕ ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИИ

1. Необходимо использовать выраженный потенцирующий гипотензивный эффект комбинации бисопролола и валсартана при лечении больных со стойкой артериальной гипертензией. Выбор препарата для монотерапии определяется с учетом частоты сердечных сокращений (ЧСС) в покое: при ЧСС выше 75 уд/мин предпочтительно лечение начать с бисопролола и при ЧСС ниже 60 уд/мин – с валсартана. При отсутствии нормализации АД (АД выше 140/90 мм рт.ст.) на фоне максимально переносимой дозы препарата добавляется второй препарат и в дальнейшем проводится титрование дозы каждого препарата с учетом их специфических побочных действий. В нашем исследовании эквивалентными в фармакодинамическом отношении дозами оказались 5 мг/сут бисопролола и 160 мг/сут валсартана.

2. Так же в зависимости от типа диастолической дисфункции левого желудочка и сохранности систолической функции сердца необходимо определять «ведущий» компонент комбинированной терапии, который используется в больших дозах, а другой препарат – в меньших дозах. В результате, нами использовались следующие режимы комбинированной терапии: у 31 (28,3%) больного – бисопролол 10 мг/сут + валсартан 80 мг/сут; у 60 больных (54,7%) – бисопролол 5 мг/сут + валсартан 160 мг/сут; у 19 больных (17,0%) – бисопролол 10 мг/сут + валсартан 160 мг/сут.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации / С.А. Шальнова, Ю.А. Баланова, В.В. Константинов и др. // Российский кардиологический журнал. – 2006. – № 4. – С. 45-50.
2. Ахадов, Ш.В. Систематизация больных артериальной гипертензией по патогенетическим механизмам – путь к оптимизации антигипертензивной терапии / Ш.В. Ахадов, Г.Р. Рузбанова, А.Ш. Ахадова // Артериальная гипертензия. – 2010. – № 2. – С. 191-201.
3. Беленков, Ю.Н. Кардиология: национальное руководство / Ю.Н. Беленков, Р.Г. Оганов. – М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2008. – 1232 с.
4. Бойцов, С. А. Особенности органопротективные свойства блокаторов рецепторов ангиотензина II // Сердце. – 2008. – № 4 (6). – С. 52-55.
5. Бойцов, С.А. Комбинированная терапия артериальной гипертензии с позиций профилактики сердечно-сосудистых осложнений и патогенеза / С.А. Бойцов // Consilium Medicum. – 2004. – Приложение, выпуск 2. – С. 23-26.
6. Бойцов, С.А. Исследование ASCOT как аргумент в борьбе «нового» со «старым» и шаг к переоценке «системы ценностей» / С.А. Бойцов // Consilium Medicum. – 2006. – № 11 (8). – С. 22-26.
7. Бойцов, С.А. Амбулаторно-поликлинический регистр кардиоваскулярных заболеваний РЕКВАЗА / С.А.Бойцов, С.С.Якушин, С.Ю. Марцевичи др. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – № 7, 9 (1). – С.4-14.
8. Бубнова, М.Г. Амлодипин в лечении сердечно-сосудистой патологии: доказанные антигипертензивный и антиатеросклеротический эффекты /М.Г. Бубнова // Consilium Medicum. – 2011. – № 13 (10). – С.95-99.

9. Васюк, Ю.А. Руководство по функциональной диагностике в кардиологии. Современные методы и клиническая интерпретация / Ю.А. Васюк. – М.: Практическая медицина, 2012. – 164 с.
10. Вёрткин, А.Л. Место блокаторов рецепторов ангиотензина в терапии артериальной гипертензии у пациентов с полипатией / А.Л. Вёрткин, А.С. Скотников, Е.В. Адонина и др. // Русский медицинский журнал. – 2009. – № 8. – С. 41-47.
11. Власов, В.В. Эпидемиология / В.В. Власов. – М.: Гэотар-мед., 2004. – 464 с.
12. Гиляревский, С.Р. Поиск универсальной комбинированной антигипертензивной терапии в условиях ограниченных данных о сравнительной эффективности антигипертензивных средств / С.Р. Гиляревский // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – № 9(6). – С. 664-677.
13. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц – М.: Практика, 1999. – 459 с.
14. Гогин, Е.Е. Гипертоническая болезнь: основы патогенеза, диагностика и выбор лечения / Е.Е.Гогин // Consilium Medicum. – 2004. – № 5. – С. 324-330.
15. Гуревич, М.А. «Бета–адреноблокаторы в терапии сердечной недостаточности» / М.А. Гуревич // Российский кардиологический журнал. – 2009. – №1. – С.77-86.
16. Дегтярев, В.П. Нормальная физиология / Под редакцией В.П. Дегтярева, С.М. Будылиной // Медицина. – 2006. – № 4. – 736 с.
17. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации РМОАГ и ВНОК // Системные гипертензии. – 2010. – № 3. – 34 с.
18. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – № 2. – С. 3-26.

19. Драпкина, О.М. Эндотелиальная функция у пациентов с артериальной гипертензией высокого риска / О.М. Драпкина, О.Н. Дикур, Я.И. Ашихмин // Артериальная гипертензия. – 2010. – № 2. – С. 156-163.
20. Драпкина, О.М. Исследование ЭФФЕКТ: оценка эффективности и безопасности применения Лористы в терапии мягкой и умеренной артериальной гипертензии в условиях реальной клинической практики / О.М. Драпкина, Е.В. Козлова // Проблемы женского здоровья. – 2009. – № 4 (4). – С. 17-26.
21. Драпкина, О.М. Преимущества антагонистов рецепторов ангиотензина II в лечении АГ у женщин / О.М. Драпкина, О.Н. Дикур // Российский медицинский журнал. – 2008. – № 21(16). – С. 1462–1465.
22. Жигарева, И.П. Роль бисопролола в лечении стабильной стенокардии / И.П. Жигарева, С.Н. Толпыгина, С.Ю. Марцевич // Болезни сердца и сосудов. – 2008. – №4. – С. 26-30.
23. Затейщиков, Д.А.  $\beta$ -адреноблокаторы в кардиологии: метопролол / Д.А. Затейщиков, Е.Н. Данковцева // Справочник поликлинического врача. – 2007. – № 9. – С. 14-18.
24. Зими́на, Е.И. Информационные потребности врачей первичного звена / Е.И. Зими́на, Т.В. Кайгородова // ФГУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения Росздрава». – 2010. – №1 (13). – С. 18-23.
25. Илларионова, Т.С. Препараты, применяемые для лечения гипертонической болезни / Т.С. Илларионова, Н.В. Стуров, В.В. Чельцов // Российский медицинский журнал. – 2006 . – № 28 (15). – С. 2124-2130.
26. Карпов, Ю.А. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов усиливают позиции // Российский медицинский журнал. – 2007. – № 20 (15). – С. 1434-1440.
27. Карпов, Ю.А. Применение бета-блокаторов в лечении больных артериальной гипертензией: новые возможности и перспективы / Ю.А.

- Карпов, А.Т. Шубина // Русский медицинский журнал. – 2005. – № 19 (13). – С. 1265-1269.
28. Карпов, Ю.А. Европейские рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии 2013 г.: новый целевой уровень артериального давления и как его достичь в реальной практике / Ю.А. Карпов // Новости кардиологии. – 2013. – № 3. – С. 2-8.
29. Киселев, А.Р. Персонализация подхода к назначению гипотензивной терапии у больных артериальной гипертензией на основе индивидуальных особенностей вегетативной дисфункции сердечно-сосудистой системы / А.Р. Киселев, В.И. Гриднев, А.С. Караваев и др. // Артериальная гипертензия. – 2011. – № 4. – С. 354-360.
30. Кисляк, О.А. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов: современные подходы к лечению артериальной гипертензии / О.А. Кисляк // Российский медицинский журнал. – 2009. – № 15 (12). – С. 935-941.
31. Кобалава, Ж.Д. Обоснование и эффективность комбинированной антигипертензивной и гиполипидемической терапии у пациентов с артериальной гипертонией / Ж.Д. Кобалава, В.В. Толкачева // Consilium Medicum. – 2006. – № 11 (8). – С. 33-39.
32. Кобалава, Ж.Д. Метаболический синдром: принципы лечения / Ж.Д. Кобалава, В.Р. Толкачева // Российский медицинский журнал. – 2005. – № 7. – С. 451-458.
33. Кобалава, Ж.Д. Сартаны, ингибиторы АПФ и клинические эффекты блокады РААС: больше вопросов, чем ответов? / Ж.Д. Кобалава. По материалам XV Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – М., 2007.
34. Кобалава, Ж.Д. Перспективы лечения артериальной гипертонии / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, С.В. Виллевалде и др. // Артериальная гипертензия. – 2013. – № 4. – С. 280-289.
35. Козиолова, Н.А. Стратегия, тактические подходы и выбор комбинированной терапии в лечении больных артериальной

- гипертензией / Н.А. Козиолова, И.М. Шатунова // Кардиология. – 2013. – № 10. – С. 71-81.
36. Конради, А.О.  $\beta$ -адреноблокаторы при артериальной гипертензии: взгляд третьего тысячелетия / А.О. Конради, Э.Р. Бернгардт, Е.Н. Смирнова // Consilium Medicum. – 2005. – № 11 (1). – С. 13-16.
37. Кукес, В.Г. Проблемы взаимодействия лекарственных средств в кардиологической практике: антигипертензивные и гиполипидемические препараты / В.Г. Кукес, А.В. Семенов, Д.А. Сычев // Российский медицинский журнал. – 2006. – № 20. – С. 1423-1428.
38. Люсов, В.А. Параметры, характеризующие гемодинамику и состояние сердечно-сосудистой системы у больных первичной гипертензией в различных возрастных группах и эффективность их антигипертензивной терапии / В.А. Люсов, Е.М. Евсиков, А.А. Ошнокова и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – № 1. – С. 25-36.
39. Маколкин, В.И. Определено ли место  $\beta$ -адреноблокаторов при лечении артериальной гипертензии / В.И. Маколкин // Consilium Medicum. – 2006. – № 4. – С. 43-47.
40. Мамедов, М.Н. Артериальная гипертензия в рамках метаболического синдрома: особенности течения и принципы медикаментозной терапии / М.Н.Мамедов // Кардиология. – 2004. – № 4. – С. 95-100.
41. Марцевич, С.Ю. Бета-адреноблокаторы / С.Ю. Марцевич, С.Н. Толпыгина. В книге «Кардиология. Национальное руководство» под редакцией Ю.Н. Беленкова и Р.Г. Оганова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 377-395.
42. Мухин, Н.А. Хронические прогрессирующие нефропатии и образ жизни современного человека / Н.А.Мухин, И.М. Балкаров, В.С. Моисееви др.// Терапевтический архив. – 2004. – № 9. – С. 5-10.

43. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 10 (6). Приложение 2.
44. Оганов, Р.Г. Современные стратегии профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний / Р.Г. Оганов, Г.В. Погосова // Кардиология. – 2007. – № 12. – С. 4-9.
45. Оганов, Р.Г. Артериальная гипертензия – проблема поликлиническая / Р.Г. Оганов, В.А. Галкин, В.Я. Масленникова // Терапевтический архив. – 2006. – № 1. – С. 6-9.
46. Оганов, Р.Г. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003-2010 гг. / Р.Г. Оганов, Т.Н. Тимофеева, И.Е. Колтунов и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 1. – С. 9-13.
47. Оганов, Р.Г. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения / Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – № 11 (1). – С. 5-10.
48. Олейникова, Г.Л. Некоторые аспекты применения бисопролола при сердечно-сосудистой патологии / Г.Л. Олейникова // Российский медицинский журнал. – 2009. – № 8 (17). – С. 614-617.
49. Ольбинская, Л.И. Симпатическая гиперактивность в развитии артериальной гипертензии с метаболическими нарушениями / Л.И. Ольбинская, Ю.В. Боченков, Е.А. Железных // Врач. – 2004. – № 7. – С. 4-8.
50. Пальцев, М.А. Патология / Под ред. М.А. Пальцева, В.С. Паукова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
51. Подзолков, В.И. Новые горизонты комбинированной терапии артериальной гипертензии / В.И. Подзолков, К.К. Осадчий // Лечащий врач. – 2008. – № 6. – С. 31-38.

52. Рекомендации ВНОК и НОНР. Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – № 7 (6). Приложение 3.
53. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. Диагностика и лечение артериальной гипертензии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – № 7 (6), приложение 2.
54. Рогоза, А.Н. Современные неинвазивные методы измерения артериального давления для диагностики артериальной гипертензии и оценки эффективности антигипертензивной терапии. Пособие для врачей / А.Н. Рогоза, Е.В. Ощепкова, Е.В. Цагарейшвили и др. – М.: Медика, 2007. – 72 с.
55. Рябыкина, М.К. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография / М.К. Рябыкина, В.В. Митьков, М.Н. Алехин. – М.: Видар-М, 2-е изд., 2008. – 544 с.
56. Сидоренко, Б.А. Лечение артериальной гипертензии (лекарственная терапия). Руководство по артериальной гипертензии / Б.А. Сидоренко, Л.О. Минушкина. – М.: Media Medica, 2005. – С. 581-595.
57. Терещенко, С.Н. «Бета-адреноблокаторы: возможности расширения показаний к применению» / С.Н. Терещенко // Consilium Medicum. – 2005. – № 5 (7). – С. 22-30.
58. Терещенко, С.Н. Все ли бета-блокаторы одинаково полезны для лечения артериальной гипертензии (по Британским рекомендациям по лечению артериальной гипертензии) / С.Н. Терещенко, И.В. Жиров // Системная гипертензия. – 2007. – № 1 (9). – С. 45-50.
59. Толпыгина, С.Н. Сравнительное изучение эффективности и переносимости оригинального препарата бисопролола и его генерика у больных артериальной гипертензией артериальной гипертензией 1–2 степени / С.Н. Толпыгина, Е.В. Шилова, С.Ю. Марцевич //

- Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2007. – №3. – С. 15-21.
60. Чазова, И.Е. Двойная блокада ренин-ангиотензиновой системы: новые возможности в лечении сердечно-сосудистых заболеваний // *Consilium Medicum*. – 2007. – № 5 (9). – С. 6-11.
  61. Чазова, И.Е. Прямой ингибитор ренина алискирен-инновационная стратегия антигипертензивной терапии / И.Е. Чазова, В.В. Фомин // *Consilium Medicum*. – 2009. – № 1 (11). – С. 21-27.
  62. Чазова, И.Е. Итоги Реализации Федеральной целевой программы по профилактике и лечению артериальной гипертензии в России в 2002-2012 гг. / И.Е. Чазова, Е.В. Ощепкова // *Вестник РАМН*. – 2013. – № 2. – С. 4-11.
  63. Шальнова, С.А. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации / С.А.Шальнова, Ю.А. Баланова, В.В. Константинов и др. // *Российский кардиологический журнал*. – 2006. – № 4. – С. 45-50.
  64. Шляхто, Е.В. Ремоделирование сердца при гипертонической болезни / Е.В. Шляхто, А.О.Конради // *Сердце*. – 2004. – № 5. – С. 232-234.
  65. ACC/AHA/ESC. Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation Circulation. – 2006. – Vol. 114. – P. 700-752.
  66. ACC/AHA/ESC. Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death // *Eur Heart J*. – 2006. – Vol. 27 (17). – P. 2099-2140.
  67. Bakris, G. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. For the GEMINI Investigators / G. Bakris, V. Fonseca, R. Katholi et al // *JAMA*. – 2004. – Vol. 292. – P. 2227-2236.

68. Bangalore, S. Beta-blockers as fourth-line therapy for hypertension: stay the course / S. Bangalore, F. Messerli // *Int. J. Clin. Pract.* – 2008. – Vol. 62. – P. 1643-1646.
69. Bangalore, S. Beta-blockers for primary prevention of heart failure in patients with hypertension insights from a meta-analysis / S. Bangalore, D. Wild, S. Parkar et al // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 52. – P. 1062-1072.
70. Bangalore, S. Cardiovascular protection using beta-blockers: a critical review of the evidence / S. Bangalore, F. Messerli, J. Kostis et al // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50. – P. 563-572.
71. Bangalore, S. INVEST Investigators. Verapamil-sustained release-based treatment strategy is equivalent to atenolol-based treatment strategy at reducing cardiovascular events in patients with prior myocardial infarction: an International Verapamil SR-Trandolapril (INVEST) substudy / S. Bangalore, F. Messerli, J. Cohen et al // *Am. Heart J.* – 2008. – Vol. 156. – P. 241-247.
72. Bangalore, S. Relation of beta-blocker-induced heart rate lowering and cardioprotection in hypertension / S. Bangalore, S. Sawhney, F. Messerli // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 52. – P. 1482-1489.
73. Bangalore, S.  $\beta$ -Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease/ S. Bangalore, G. Steg, P. Deedwania et al // *JAMA.* – 2012. – Vol. 308. – P. 1340-1349.
74. Bhatt, D.L. REACH Registry Investigators. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis / D.L. Bhatt, K.A. Eagle, E.M. Ohman et al // *JAMA.* – 2010. – Vol. 304. – P. 1350-1357.
75. Bohm, M. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial / M. Bohm, K. Swedberg, M. Komajda et al // *Lancet.* – 2010. – Vol. 376. – P. 886-894.

76. Bonner, G. Efficacy and safety of losartan 100 mg or losartan 100 mg plus hydrochlorothiazide 25 mg in the treatment of patients with essential arterial hypertension and CV risk factors: observational, prospective study in primary care / G. Bonner, W. Smolka, C. Jung et al // *Curr Med Res Opin.* – 2009. – Vol. 25 (4). – P. 981-90.
77. Camm, A. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) / A. Camm, P. Kirchhof, G. Lip et al // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 2369-2429.
78. Carlberg, B. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? / B. Carlberg, O. Samuelsson, L. Lindholm // *Lancet.* – 2004. – Vol. 364. – P. 1684-1689.
79. Casas, J. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis / J. Casas, W. Chua, S. Loukogeorgakis et al // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366. – P. 2026-2033.
80. Castagno, D. Association of heart rate and outcomes in a broad spectrum of patients with chronic heart failure: results from the CHARM (Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) program / D. Castagno, H. Skali, M. Takeuchi et al // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 59. – P. 1785-1795.
81. Chen, Z.M. COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial / Z.M. Chen, H.C. Pan, Y.P. Chen et al // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366. – P. 1622-1632.
82. Chrysant, S. Current and future status of beta blockers in the treatment of hypertension / S. Chrysant, G. Chrysant, B. Dimas // *Clin Cardiol.* – 2008. – Vol. 31 – P. 249-252.

83. De Freitas, O. The use of metoprolol CR/XL in the treatment of patients with diabetes and chronic heart failure / O. De Freitas, O. Lenz, A. Fornoni et al // *Vasc Health Risk Manag.* – 2006. – Vol. 2(2). – P. 139-44.
84. Devereaux, P. How strong is the evidence for the use of perioperative  $\beta$ -blockers in non-cardiac surgery? Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials / P. Devereaux et al // *BMJ.* – 2005. – Vol. 331. – P. 313-321.
85. Dickstein, K. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) / K. Dickstein, A. Cohen-Solal, G. Filippatos et al // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29. – P. 2388-2442.
86. Edes, I. Effects of nebivolol on left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure: results of the ENECA study / I. Edes, Z. Gasior, K. Wita // *Eur J Heart Fail.* – 2005. – № 7. – P. 631-9.
87. Elliott, W.J. Incident diabetes clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis / W.J. Elliott, P.M. Meyer // *Lancet.* – 2007. – Vol. 369. – P. 201-207.
88. Expert consensus document on  $\alpha$ -adrenergic receptor blockers: the Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology // *Eur Heart J.* – 2004. – Vol. 25. – P. 1341-1362.
89. Expert consensus document on beta-adrenergic blockers // *Eur Heart J.* – 2004. – Vol. 25. – P. 1341-1362.
90. Fogari, R. Effect of valsartan and atenolol on sexual behavior in hypertensive postmenopausal women / R. Fogari, P. Preti, A Zoppi et al // *Am J Hypertens.* – 2004. – Vol. 17. – P. 77-81.
91. Fox, K. Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines

- (CPG). Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology / K. Fox, M. Garcia, D. Ardissino et al // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27. – P. 1341-1381.
92. Frishman, W.H. Beta-adrenergic blockers / W.H. Frishman // American Journal of Therapeutics. – 2008. – Vol: 15(6). – P. 565-576.
  93. Fujiwara, H. Effect of low-dose landiolol, an ultrashort-acting beta-blocker, on postoperative atrial fibrillation after CABG surgery / H. Fujiwara et al // Gen Thorac Cardiovasc Surg. – 2009. – Vol. 57(3). – P. 132-137.
  94. Gourine, A. Beneficial effect of the central nervous system beta-adrenoceptor blockade on the failing heart / A. Gourine, S. Bondar, K. Spyer et al // Circ Res. – 2008. – Vol. 102(6). – P. 633-6.
  95. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery // Eur Heart J. – 2009. – Vol. 14 – P. 337-341.
  96. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST segment elevation acute coronary syndromes // Eur Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 1598-1660.
  97. Guidelines for the management of arterial hypertension // Eur Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 1462-1536.
  98. Guidelines on the management of stable angina // Eur Heart J. – 2006. – Vol. 27. – P. 1341-1381.
  99. Hamm, C. ESC Committee for Practice Guidelines; Document Reviewers. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the task force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / C. Hamm, J. Bassand, S. Agewall et al // Eur. Heart J. – 2011. – Vol. 32. – P. 2999-3054.

100. Heran, B.S. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin receptor blockers for primary hypertension / B.S. Heran, M.M. Wong, I.K. Heran et al // Cochrane Database Syst Rev. – 2008. – Vol. 8 (4).
101. Hirata, K. Benefits from angiotensin– converting enzyme inhibitor «beyond blood pressure lowering,» beyond blood pressure or beyond the brachial artery? / K. Hirata, C. Vlachopoulos, A. Adji et al // J. Hypertens. – 2005. – № 23. – P. 551-556.
102. Kjeldsen, S. Effects of valsartan compared to amlodipine on preventing type 2 diabetes in high–risk hypertensive patients: the VALUE trial / S. Kjeldsen, S. Julius, G. Mancia et al // J Hypertens. – 2006. – Vol. 24. – P. 1405-12.
103. Kunz, R. Meta–analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease / R. Kunz, C. Friedrich, M. Wolbers et al // Ann Intern Med. – 2008. – Vol. 148(1). – P. 30-48.
104. Lindholm, L. Shoud beta–blockers first choice in the treatment of primary hypertension? A meta–analysis / L. Lindholm, B. Carlberg, O. Samuelsson // Lancet. – 2005. – Vol. 366. – P. 1545-2.
105. London, G.M. Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low–dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol / G.M. London, R.G. Asmar, M.F. O'Rourke et al // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – № 43. – P. 92-99.
106. Maggioni, A. Review of the new ESC quidelines for the pharmacological management of chronic heart failure / A. Maggioni // Eur. Heart J. –2005. – № 7. – P. J15-J21.
107. Maggioni, A. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val–HeFT) / A. Maggioni, R. Latini, P. Carson et al // Am Heart J. – 2005. – Vol. 149. – P. 548-57.

108. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation // *Eur Heart J.* – 2008. – Vol. 29. – P. 2909-2945.
109. Mancia, G. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak et al // *J Hypertens.* – 2007. – Vol. 25. – P. 1105-87.
110. Matchar, D.B. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension / D.B. Matchar, D.C. McCrory, L.A. Orlando et al // *Ann Intern Med.* – 2008. – Vol. 48 (1). – P. 16-29.
111. McAlister, F. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure / F. McAlister, N. Wiebe, J. Ezekowitz et al // *Ann. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 150. – P. 784-794.
112. McMurray, J. Antiarrhythmic effect of carvedilol after acute myocardial infarction: results of the Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) trial / J. McMurray, L. Kober, M. Robertson et al // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 45. – P. 525-530.
113. McMurray, J. The Effect of Valsartan, Captopril, or Both on Atherosclerotic Events After Acute Myocardial Infarction. An Analysis of the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT) / J. McMurray, S. Solomon, K. Pieper et al // *J Am Coll Cardiol.* – 2006. – Vol. 47. – P. 726-33.
114. Meine, T.J. CRUSADE Investigators. Association of intravenous morphine use and outcomes in acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative / T.J. Meine, M.T. Roe, A.Y. Chen et al // *Am. Heart J.* – 2005. – Vol. 149. – P. 1043-1049.

115. Messerli, F. Resting heart rate and cardiovascular disease: the beta-blocker-hypertension paradox / F. Messerli, S. Bangalore // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 51. – P. 330-331.
116. Mochizuki, S. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study / S. Mochizuki, B. Dahlof, M. Shimizu et al // *Lancet.* – 2007. – Vol. 369. – P. 1431-9.
117. Mohanram, A. Anemia and end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy / A. Mohanram, Z. Zhang, S. Shahinfar et al // *Kidney Int.* – 2004. – Vol. 66. – P. 1131-1138.
118. Morgan, T. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. / T. Morgan, J. Lauri, D. Bertram et al // *Am. J. Hypertens.* – 2004. – № 17. – P. 118-123.
119. Moser, M. Clinical Management of Cardiovascular Risk Factors in Diabetes. 2nd ed / M. Moser, J. Sowers. Caddo, Okla, 2005. – 288 p.
120. Mulder, B.A. Effect of nebivolol on outcome in elderly patients with heart failure and atrial fibrillation: insights from SENIORS / B.A. Mulder, D.J. Van Veldhuisen, H.J. Crijns et al // *Eur. J. Heart Fail.* – 2012. – Vol. 14. – P. 117-118.
121. Nasr, I. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis / I. Nasr, A. Bouzamondo, J. Hulot et al // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 457-462.
122. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Hypertension: Management of Hypertension in Adults in Primary Care: Partial Update. – London: Royal College of Physicians, 2006.
123. Neuberger, H. Management of atrial fibrillation in patients with heart failure / H. Neuberger, C. Mewis, D. van Veldhuisen et al // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 2568-2577.

124. Nichols, W. Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms / W. Nichols // *Am J Hypertens.* – 2005. – Vol. 18. – P. 3-10.
125. Okin, P. LIFE Study Investigators Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events / P. Okin, R. Devereux, S. Jern et al // *JAMA.* – 2004. – Vol. 292. – № 19. – P. 2343-2349.
126. Olsson, L. Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic heart failure with and without left ventricular systolic dysfunction: results from the Candesartan in Heart failure–Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program / L. Olsson, K. Swedberg, A. Ducharme et al // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47. – P. 1997-2004.
127. Perlstein, T. Uric acid and the state of the intrarenal renin-angiotensin system in humans / T. Perlstein, O. Gumieniak, P. Hopkins et al // *Kidney Int.* – 2004. – Vol. 66. – P. 1465-1470.
128. Peters, S. Valsartan versus ACE inhibition after bare metal stent implantation–results of the VALVACE trial / S. Peters, M. Trummel, W. Meyners et al // *Int J Cardiol.* – 2005. – Vol. 98. – P. 331-5.
129. Poulter, N. Anglo–Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. History, results and implications for the management of high blood pressure. / N. Poulter, P. Sever // Birmingham: Sherborne Gibbs. Ltd. – 2005.
130. Schmieder, R. Reduced Incidence of New Onset Atrial Fibrillation with Angiotensin II Receptor Blockade: The VALUE–Trial / R. Schmieder, T. Hua // *J Hypertens.* – 2006. – Vol. 24. – P. S3.
131. Schrader, J. Mortality and morbidity after stroke, Eprosartan compared with Nitrendipine for secondary prevention. Principal results of a prospective randomised controlled study (MOSES) / J. Schrader, S. Luders, A. Kulschewski et al // *Stroke.* – 2005. – Vol. 36. – P.1218-1226.

132. Schuchert, A. BISEX Investigators. Effects of bisoprolol treatment for chronic heart failure initiated and followed up by primary care physicians / A. Schuchert // *Eur. J. Heart Failure*. – 2005. – Vol. 7. – P. 604-611.
133. Sever, P. 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 (ASCOT–BPLA): a multicentre randomized controlled trial / P. Sever, B. Dahlof, N. Poulter et al // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366. – P. 895-906.
134. Skoog, I. Effect of baseline cognitive function and antihypertensive treatment on cognitive and cardiovascular outcomes: Study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE) / I. Skoog, H. Lithell, L. Hansson et al // *Am. J. Hypertens*. – 2005. – Vol. 18. – P. 1052-1059.
135. Smith, S.C. World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association. AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation / S.C. Smith, E.J. Benjamin, R.O. Bonow et al // *Circulation*. – 2011. – Vol. 124. – P. 2458-2473.
136. Spinar, J. CORD: Comparison of Recommended Doses of ace inhibitors and angiotensin II receptor blockers / J. Spinar, J. Vitovec, M. Soucek et al // *Int J Cardiol*. – 2009. – Vol. 16. – P. 1163-1169.
137. Sule, S. Nebivolol. New therapy update / S. Sule, W. Frishman // *Cardiol Rev*. – 2006. – Vol. 14. – P. 259-264.
138. Swedberg, K. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS–HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) study / K. Swedberg, F. Zannad, J. McMurray et al // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2012. – Vol. 59. – P. 1598-1603.

139. Tendera, M. Epidemiology, treatment and guidelines for the treatment of heart failure in Europe / M. Tendera // Eur. Heart J. – 2005. – № 7. – P. J5-J10.
140. The Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART) Group. Reduction of Microalbuminuria in Patients with Type 2 Diabetes // Diabetes Care. – 2007. – № 6. – Vol. 30. – P. 1581-1583.
141. 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. – Vol. 25. – P. 1105-1187.
142. Theodoratou, D. Analysis of published economic evaluations of angiotensin receptor blockers / D. Theodoratou, N. Maniadakis, V. Fragoulakis et al // Hellenic J Cardiol. – 2009. – Vol. 50(2). – P. 105-18.
143. Van Gelder, I.C. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation / I.C. Van Gelder, H.F. Groenveld, H.J. Crijns et al // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 362. – P. 1363-1373.
144. Van Veldhuisen, D. Presence and development of atrial fibrillation in chronic heart failure experiences from the MERIT-HF study / D. Van Veldhuisen, H. Aass, D. El Allaf et al // Eur. J. Heart Fail. – 2006. – Vol. 8. – P. 539-546.
145. Wachtell, K. Angiotensin II Receptor Blockade Reduces New-Onset Atrial Fibrillation and Subsequent Stroke Compared to Atenolol. The Losartan Intervention for End Point Reduction in Hypertension (LIFE) Study / K. Wachtell et al // J Am Coll Cardiol. – 2005. – Vol. 45. – P. 712-719.
146. Weber, M.A. Beta-blockers in the treatment of hypertension: new data, new directions / M.A. Weber, G.L. Bakris, T.D. Giles et al // J Clin Hypertens. – 2008. – Vol. 10. – P. 234-238.
147. Weycker, D. Risk of diabetes in a real-world setting among patients initiating antihypertensive therapy with valsartan or amlodipine / D.

- Weycker, J. Edelsberg, G. Vincze et al // J Hum Hypertens. – 2007. – Vol. 21. – P. 374-80.
148. Willenheimer, R. Effect on Survival and Hospitalization of Initiating Treatment for Chronic Heart Failure With Bisoprolol Followed by Enalapril, as Compared With the Opposite Sequence. Results of the Randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III / R. Willenheimer, D. Van Veldhuisen, B. Silke et al // Circulation. – 2005. – Vol. 112. – P. 2426-2435.
149. Williams, B. CAFE Investigators; Anglo– Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure–lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study / B. Williams, P. Lacy, S. Thom et al // Circulation. – 2006. – № 113. – P. 1213-1225.
150. Wiysonge, C. Beta–blockers for hypertension / C. Wiysonge, H. Bradley, B. Mayosi et al // Cochrane Database Syst. Rev. – 2007. – Vol. 1. – P. 113-117.
151. Yusuf, S. Effects of Candesartan on the Development of a New Diagnosis of Diabetes Mellitus in Patients With Heart Failure / S. Yusuf, J. Ostergren, H. Gerstein et al // Circulation. – 2005. – Vol. 112. – P. 48-53.
152. Zannad, F. Blood pressure–lowering efficacy of olmesartan relative to other angiotensin II receptor antagonists: an overview of randomized controlled studies / F. Zannad, R. Fay // Fundamental & Clinical Pharmacology. – 2007. – Vol. 21. – P. 181-190.

✓  
151