# *На правах рукописи*

##### УДК (616.12 – 008.331.1 + 616.379 – 008.64): 615.225.2

**ХРУЛЕНКО СВЕТЛАНА БОРИСОВНА**

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ**

### ГИПЕРТОНИИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

14.00.06 - Кардиология

#### Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

###### Москва — 2001

Работа выполнена в Московском Государственном

медико-стоматологическом университете.

|  |  |
| --- | --- |
| Научный руководитель: | Заслуженный деятель науки РФ  Доктор медицинских наук  профессор **В.С. Задионченко** |

Официальные оппоненты:

1. Заслуженный деятель науки РФ,

Доктор медицинских наук, профессор **Б.А. Сидоренко**

1. Доктор медицинских наук, профессор **М.Г. Глезер**

Ведущее учреждение:

Российский Государственный Медицинский Университет

Защита состоится “ 15 ” мая 2001г. в “ 13 ” часов на заседании диссертационного совета Д.208.041.01 в Московском Государственном медико-стоматологическом университете по адресу: 103433, г. Москва, ул. Долгоруковская, д.4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Московского Государственного медико-стоматологического университета по адресу: ул. Вучетича, д.10а.

Автореферат разослан “ 28 ” марта 2001 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

Доктор медицинских наук,

профессор И.В. Маев

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.**

Среди сердечно-сосудистых заболеваний, занимающих в экономически развитых странах мира первое место в структуре заболеваемости и смертности населения, наиболее часто встречается гипертоническая болезнь (ГБ).

По данным мета-анализа 9 эпидемиологических исследований, увеличение диастолического АД (ДАД) на 5 – 10 мм рт. ст. приводило к увеличению риска возникновения инсульта на 34 – 56% и увеличению риска развития острой коронарной недостаточности на 29% (Kannel W.B., Dawler T.R., 1985). До сих пор не установлены истинные причины ГБ. В 1988 г. G. Reaven выдвинул предположение о том, что в патогенезе АГ вовлечены инсулинорезистентность (ИР) и гиперинсулинемия. Автор предложил термин «синдром Х» для обозначения кластера метаболически связанных факторов, которые имеют место у одного и того же индивидуума. К ним относятся резистентность тканей к стимулированной инсулином утилизации глюкозы, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) или исулиннезависимый сахарный диабет (ИНСД), гиперинсулинемия, АГ, дислипидемия, абдоминальное ожирение (АО) (Зимин Ю.В., 1996., Моисеев В.С., 1997., Соколов Е.И., 1996). Имеются указания на то, что ИР сопровождается нарушениями в системе гемостаза (Задионченко В.С., 1996., Сорокин Е.В., 1996) и нарушением пуринового обмена (Бугаева Н.В., 1996., Дронов В.Н., 1999).

Все эти метаболические расстройства сами по себе являются дополнительными факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Поэтому одним из основных требований, предъявляемым к современным антигипертензивным препаратам, является не только качественное снижение АД на протяжении суток, но и отсутствие неблагоприятных метаболических влияний. Коррекция этих состояний делает актуальным поиск эффективных и экономически доступных препаратов разнонаправленного действия. В связи с этим большой практический интерес представляет изучение взаимодействия гипотензивной и гиполипидемической терапии.

Правильный выбор тактики лечения больных АГ с метаболическими нарушениями позволяет сохранить трудоспособность, значительно продлить жизнь пациенту и улучшить ее качество.

Все это послужило основанием для проведения работы.

#### **Цель исследования:** Выявить клинико-функциональные особенности течения АГ с различным сочетанием метаболических факторов риска; изучить гемодинамические и метаболические эффекты антигипертензивных препаратов (эднит, фелодипин, логимакс) различных групп в качестве средств монотерапии и комбинации гипотензивной и гиполипидемической терапии (липобаем) при лечении больных с данной патологией.

**Задачи исследования:**

1. Изучить особенности суточного профиля АД (СПАД), морфофункциональных показателей сердца, системы гемостаза у больных АГ с метаболическими нарушениями.
2. Оценить эффективность и переносимость терапии эднитом, плендилом и логимаксом, а также влияние исследуемых препаратов на метаболические факторы риска у пациентов с этим клиническим вариантом течения АГ.
3. Изучить эффективность и переносимость комбинации гипотензивной и гиполипидемической терапии липобаем у больных АГ в сочетании с атерогенной дислипидемией.
4. Изучить психоэмоциональное состояние, особенности личности и качество жизни у больных АГ с различным сочетанием метаболических факторов риска в процессе лечения.
5. На основании полученных данных выработать практические рекомендации по рациональному применению антигипертензивных (эднит, фелодипин, логимакс) и гиполипидемических (липобай) препаратов у больных АГ с метаболическими нарушениями.

**Научная новизна:** Показана необходимость обследования больных АГ для выявления метаболических расстройств, изменений в системе гемостаза и психоэмоциональных нарушений.

Проведена комплексная оценка эффективности и переносимости эднита, фелодипина и логимакса; их влияние на параметры СПАД, показатели центральной гемодинамики, реологию крови, метаболические факторы риска.

Доказано, что исследуемые препараты являются эффективными и безопасными средствами у больных АГ с метаболическими нарушениями при 10-недельной (фелодипин, логимакс) и 12-недельной (эднит) терапии.

Обоснована необходимость комбинации гипотензивной и гиполипидемической терапии у больных АГ с сопутствующей атерогенной дислипидемией и доказана эффективность и безопасность 8-недельной антигипертензивной терапии в сочетании с липобаем.

**Практическая значимость:**

Полученные данные позволяют на современном этапе оценить клиническую эффективность лечения АГ, расширяют спектр препаратов выбора при лечении АГ с различными метаболическими факторами риска. К практическому применению предлагается комплексная оценка терапии АГ с использованием суточного мониторирования АД (СМАД), эхокардиографии (ЭХО – КГ), лабораторных методов, с учетом психоэмоционального состояния пациента.

Эти методы позволят объективно оценить течение заболевания и дадут возможность оптимизации средств лечения АГ с метаболическими нарушениями.

**Внедрение в практику:** Применение суточного мониторирования АД в составе комплексного обследования больных и применение эднита, плендила, логимакса и липобая в лечении больных АГ с метаболическими расстройствами используется в практической деятельности врачей в ГКБ №11, а также в научной и практической работе кафедры внутренних болезней №5 МГМСУ.

**Апробация работы.**

Основные положения исследования доложены на VI, VII и VIII Национальных конгрессах “Человек и лекарство” (Москва, 1999 – 2001гг), ХХ итоговой межвузовской научной конференции молодых ученых (Москва, 1998г), международном форуме «Кардиология» (Москва, 1999г), VI Всероссийском съезде кардиологов (Москва, 1999г), Международном научном форуме «Достижения клинической фармакологии» в рамках международной медицинской выставки «Здравоохранение 99» (Москва, 1999г), Научно-практической конференции «Актуальные проблемы артериальной гипертонии» (Москва, 1999г), Российской конференции: «Лечение и профилактика артериальной гипертонии» в рамках Второй международной специализированной выставки «Кардиология – 2000» и Российского научного форума «Российская кардиология в начале XXI века» (Москва, 2000г).

Апробация диссертациисостоялась 26 февраля 2001 года на совместном заседании кафедры внутренних болезней № 1, кафедры внутренних болезней № 5, кафедры клинической фармакологии и терапии лечебного факультета МГМСУ и отдела гранулематозных болезней легких Центрального научно-исследовательского института туберкулеза РАМН, а также врачей ГКБ №11.

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 23 работы.

**Структура и объём диссертации.** Диссертация изложена на 137 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы, посвящённой материалам и методам исследования, полученных результатов и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, иллюстрирована 39 таблицами и 21 рисунком, 2 клиническими примерами. Библиография включает 139 отечественных и 84 зарубежных источника.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Материал и методы исследования**

Обследовано 120 больных АГ с различным сочетанием метаболических факторов риска, общая характеристика которых приведена в таблице № 1. Сформированы две группы: в первую группу отобраны больные, получающие гипотензивную терапию (1.1. ингибитором АПФ - эднитом; 1.2. пролонгированным антагонистом кальция дигидропиридинового ряда - фелодипином; 1.3. комбинированным препаратом (кардиоселективный β-блокатор - метопролол/антагонист кальция -фелодипин) - логимаксом). Вторую группу составили больные, получающие сочетание гипотензивной и гиполипидемической терапии липобаем (церивастатином).

**Таблица № 1.**

**Клинико-демографическая характеристика больных**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Группы больных Признак | 1-я группа | | | | | 2-я группа  (N = 45) |
| 1.1.  (N=35) | | 1.2.  (N = 25) | | 1.3.  (N = 15) |
| Возраст, годы | 58,5 ± 1,5 | | 56,6 ±2,1 | | 56,7 ± 2,7 | 52,2 ± 4,9 |
| САДср, мм рт. ст. | 146,4 ± 1,6 | | 146,3 ± 2,4 | | 142,5 ± 1,5 | 143,1 ± 1,8 |
| ДАДср, мм рт. ст. | 88,6 ± 1,5 | | 88,1 ± 1,9 | | 86,8 ± 1,3 | 87,7 ± 1,8 |
| ЧСС, уд/мин | 69,3 ± 1,5 | | 69,7 ± 1,3 | | 71,2 ± 2,7 | 70,2 ± 1,6 |
| Факторы риска (в %), сопутствующие АГ | | | | | | |
| Дислипидемия | 80 | 88 | | 87 | | 100 |
| Ожирение | 74 | 84 | | 66 | | 47 |
| Гиперфибриногенемия | 60 | 64 | | 66 | | 60 |
| Гиперурекимия | 23 | 64 | | 13 | | 42 |
| ИНСД или НТГ | 49 | 44 | | 13 | | 9 |

Суточное мониторирование АД проводилось с использованием портативных мониторов системы АВРМ-02 (Венгрия). Эхолокация сердца осуществлялась на универсальном эхокардиографе с допплеровской приставкой Sigma 44 HVD фирмы “Кontron Instruments” (Франция). Агрегация тромбоцитов изучалась на анализаторе агрегации 230 LA НПФ БИОЛА традиционным турбодиметрическим методом. Для определения реологических свойств крови и плазмы использовался ротационный вискозиметр АКР - 2. Пероральный глюкозотолерантный тест проводился следующим образом: глюкоза крови определялась натощак, затем через 1 и 2 часа после 75г нагрузки глюкозой. Психоэмоциональное состояние оценивалось по следующим опросникам: «Качество жизни у больных гипертонической болезнью» (стандартизированная анкета, созданная на основе The Goeteborg Quality of life Instrument (GQI)), личностная шкала тревоги, шкала депрессии, модифицированный цветовой тест Люшера, САН (самочувствие, активность, настроение)**,** методика СМИЛ(модифицированный вариант теста MMPI), методика УСК (уровень субъективного контроля).

Лечение больных АГ с метаболическими факторами риска проводилось курсом 8 – 12 недель. Суточные дозы препаратов составили в среднем: эднит – 22,5 ± 11,2 мг, плендил – 8,8 ± 2,1 мг, логимакс - 7,0/70,0 ± 2,4/24,5 мг, липобай – 0,38 ± 0,06 мг.

Для оценки гипотензивного эффекта были приняты три градации: полный, частичный и недостаточный эффект. Гиполипидемическая эффективность оценивалась по четырем градациям: отличный, хороший, удовлетворительный и неудовлетворительный результат.

Статистическую обработку результатов проводили методом вариационной и корреляционной статистики с использованием компьютерной программы Exсel 7.0.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

**Клинико-функциональные особенности**

**артериальной гипертонии с метаболическими нарушениями**

75 обследованных больных были распределены на группы в соответствии с наличием у них метаболических факторов риска: I группа – больные с изолированной АГ, 7 человек (9,3%); II группа – больные с сочетанием АГ и абдоминального ожирения (АО), 7 человек (9,3%); III группа – больные с комбинацией АГ и дислипидемии, 14 человек (18,7%); IV группа – больные с сочетанием АГ, АО и дислипидемии, 24 человека (32%); V группа – больные с метаболическим синдромом, т. е. с комбинацией АГ, АО, дислипидемии и нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) (или инсулиннезависимым сахарным диабетом ИНСД), 23 человека (30,7%);

При анализе СМАД в группе больных АГ с метаболическими нарушениями по сравнению с контрольной группой, которую составили больные без нарушений обмена липидов и углеводов выявлены достоверные различия в виде более высоких значений АД, и показателей «нагрузки повышенным давлением» (рис. №№ 1 - 2), повышение вариабельности АД, а также более частые, чем среди больных ГБ, нарушения суточного ритма АД (табл. №2).

**Таблица № 2.**

**Суточные кривые АД у больных с различным сочетанием**

**метаболических факторов риска (в %)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Группы больных | | | | | | | | | |
| I | | II | | III | | IV | | V | |
| Типы суточных кривых по САД | | | | | | | | | | |
| Dippers | | 43 | | 14 | | 14 | | 13 | | 26 |
| Non-dippers | | 57 | | 43 | | 36 | | 50 | | 22 |
| Over-dippers | | 0 | | 0 | | 0 | | 8 | | 0 |
| Night-peakers | | 0 | | 43 | | 50 | | 28 | | 52 |
| Типы суточных кривых по ДАД | | | | | | | | | | |
| Dippers | | 43 | | 29 | | 14 | | 33 | | 4 |
| Non-dippers | | 43 | | 57 | | 50 | | 46 | | 26 |
| Over-dippers | | 14 | | 0 | | 22 | | 8 | | 22 |
| Night-peakers | | 0 | | 14 | | 14 | | 13 | | 48 |

В группе больных изолированной АГ преобладали лица (43% случаев) с достаточным снижением АД во время сна – dippers. У 14% пациентов наблюдалась повышенная степень ночного снижения ДАД. Лица со снижением САД и ДАД в ночное время менее чем на 10% имелись в 57% и 43% соответственно. Суточных профилей с повышением АД в период сна не зарегистрировано.

В группах больных АГ с метаболическими нарушениями преобладали лица с устойчивым повышением ночного САД и ДАД в 28 – 52% и 13 – 48% соответственно. Больные с оптимальной степенью ночного снижения САД и ДАД встречались в 13 – 26% и 4 – 33% соответственно.

Таким образом, проведенное нами исследование выявило неблагоприятное влияние метаболических отклонений на показатели суточного профиля АД, что дает основания для выделения больных АГ с метаболическими расстройствами в группу высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

**Рисунок 1.**

**Среднесуточное АД и ЧСС у больных АГ с различным сочетанием**

**метаболических факторов риска**

**Рисунок 2.**

**Показатели «нагрузки повышенным давлением» у больных АГ**

**с различными метаболическими нарушениями**

При исследовании показателей центральной гемодинамики выявлено, что у больных изолированной АГ гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) встречается в 25% случаев, в то время как у больных АГ с метаболическими нарушениями - в 42 – 79%. У больных АГ в сочетании с АО и пациентов с метаболическим синдромом Х достоверно выше КДО, чем у лиц с изолированной АГ. Достоверных отличий величины ФВ между группами не зарегистрировано. У больных АГ без метаболических нарушений в 57% случаев отмечено нарушение диастолической функции ЛЖ, а при присоединении метаболических факторов риска частота нарушений диастолической функции ЛЖ возрастает до 67 – 80%.

Больные АГ в сочетании с метаболическими нарушениями чаще имеют нарушения реологических свойств крови. Выявлено достоверное повышение вязкости крови и плазмы, увеличение индуцированной агрегации тромбоцитов и ее скорости у пациентов с сопутствующими метаболическими факторами риска. Индекс агрегации эритроцитов (ИАЭ) и уровень фибриногена достоверно выше у больных с сочетанием АГ и дислипидемии, а также при метаболическом синдроме Х (табл. №3).

**Таблица №3.**

**Показатели тробоцитарного гемостаза и реологических свойств**

**крови у больных АГ с метаболическими нарушениями**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Группа больных | | | | |
| I | II | III | IV | V |
| 5 мкМ АДФ - индуцированная агрегация тромбоцитов (о. е.) | 20,8±5,3 | 40,5±1,0  \* | 51,4±7,2  \*\* | 46,1±8,7  \* | 38,3±4,7  \* |
| Скорость агрегации (о. е. / мин) | 0,25±0,04 | 0,68±0,12  \* | 0,79±0,24  \* | 0,76±0,33 | 0,75±0,18  \* |
| Вязкость крови (СП)  V 100 | 3,66±0,15 | 4,16±0,27 | 4,15±0,16  \* | 4,01±0,10  \*\* | 4,51±0,28  \* |
| ИАЭ | 1,26±0,03 | 1,32±0,04 | 1,35±0,02\* | 1,30±0,03 | 1,37±0,02\*\* |
| ИДЭ | 1,11±0,01 | 1,09±0,01 | 1,05±0,05 | 1,09±0,01 | 1,17±0,03 |
| Фибриноген  (мг/дл) | 312,8 ±  18,5 | 465,5 ±  33,3\*\* | 364,9 ±  18,7\* | 440,1 ±  19,8\*\* | 427,9 ±  18,5\*\* |

*\* р < 0,05, \*\* р < 0,01, \*\*\* р < 0,001 – достоверность отличия с I группой*

Таким образом, распространенность реологических нарушений и ГМЛЖ среди пациентов с метаболическим синдромом, а также их роль в качестве факторов риска делает необходимым раннее их выявление и коррекцию для улучшения течения и прогноза АГ.

Выявлена тенденция, заключающаяся в преобладании у больных АГ с метаболическими факторами риска расстройств невротического регистра и достоверного снижения САН, в отличие от тех больных, у которых эти факторы риска отсутствовали (рис. 3). У пациентов с несколькими метаболическими факторами риска, по сравнению с больными АГ без метаболических нарушений выявлен более высокий уровень эмоциональной напряженности, импульсивности, ригидности аффекта, тревожности и индивидуальности. Результаты анализа MMPI выявили наличие невротических и ипохондрических особенностей личности у 14,3% пациентов с АГ без метаболических нарушений и более чем у 50% больных АГ с метаболическими расстройствами. При анализе теста Люшера у больных АГ все варианты цветовых выборок были условно разделены на типичные и нетипичные профили реагирования. Типичные профили реагирования встречались у 55% больных АГ с метаболическими факторами риска и у 61% больных изолированной АГ.

При проведении корреляционного анализа установлены корреляционные взаимосвязи между ИММЛЖ и среднесуточным САД (r = 0,45, р < 0,05), индексом площади САДср (r = 0,51, р < 0,05), вариабельностью ДАД в период бодрствования (r = 0,38, р < 0,05). Также выявлено неблагоприятное влияние метаболических нарушений на показатели суточного профиля АД. Это подтверждается наличием корреляционной связи между содержанием глюкозы в крови натощак и среднесуточным САД (r = 0,44, р < 0,05), САД во время бодрствования (r = 0,32, р < 0,05), в ночное время (r = 0,38, р < 0,05). О неблагоприятном прогностическом значении повышения показателя ИМТ свидетельствует установленная прямая связь значения показателя с содержанием в крови ТГ (r = 0,31, р < 0,05), ОХС (r = 0,30, р < 0,05), фибриногена (r = 0,41, р < 0,05). Большая прогностическая значимость показателя ИМТ подтверждается его связью с вариабельностью дневного САД (r = 0,25, р < 0,05) и ДАД (r = 0,32, р < 0,05), при повышенных значениях которого значительно возрастает риск поражения органов - мишеней.

При сопоставлении реологических характеристик крови с показателями гемодинамики обнаружены корреляционные зависимости. Так, между сердечным индексом и основным показателем гемореологии – вязкостью крови – установлена обратная корреляционная связь (r = - 0,40, р < 0,05). Менее выраженная прямая корреляционная зависимость обнаружена между ОПСС и вязкостью крови (r = 0,26, р < 0,05). Таким образом, отмечено преобладание в группе больных с гипокинетическим вариантом кровообращения лиц с высокими показателями реологии крови.

**Рисунок 3.**

**Психологические особенности у больных АГ с метаболическими нарушениями**

**Самочувствие (** ◊ **) , активность ( ), настроение ( )**

**Тревога ( ), депрессия ( )**

**Качество жизни**

*\* р < 0,05, \*\* р < 0,01 – достоверность отличия с I группой*

**Эффективность и переносимость гипотензивной терапии**

**эднитом, плендилом и логимаксом;**

**сочетания антигипертензивной и гиполипидемической терапии**

В нашем исследовании подтверждается высокая гипотензивная эффективность изучаемых препаратов (рис 4). Наибольшая эффективность наблюдалась при применении комбинированного препарата - логимакса.

**Рисунок 4.**

**Гипотензивная эффективность изучаемых препаратов**

**по результатам традиционного измерения АД (в %)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Терапия эднитом** | **Терапия плендилом** | **Терапия логимаксом** |
| - полный - частичный - недостаточный эффект | | |

На фоне терапии достигнуты положительные изменения показателей суточного профиля АД (табл. 4).

**Таблица № 4.**

**Динамика средних показателей СМАД на фоне терапии**

**у больных АГ с метаболическими факторами риска**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Δ, % | | |
| Эднит | Плендил | Логимакс |
| САДср, мм рт. ст. | -14,5\*\*\* | -15,9\*\*\* | -14,0\*\*\* |
| ДАДср, мм рт. ст. | -13,6\*\* | -11,3\*\* | -12,5\* |
| ЧССср, уд/мин | -4,0 | 1,7 | -8,6\* |
| ИВ САДср, % | -63,0\*\* | -59,5\*\* | -60,1\*\*\* |
| ИВ ДАДср, % | -60,6\*\* | -52,6\*\* | -67,2\*\* |
| ИП САДср, % | -79,6\*\*\* | -80,5\*\* | -76,4\*\*\* |
| ИП ДАДср, % | -78,2\*\* | -67,0\*\* | -64,3\*\* |

*\* р < 0,05, \*\* р < 0,01, \*\*\* р < 0,001 – достоверность отличия с исходом*

Все исследуемые препараты оказывали отчетливое влияние на среднесуточные показатели АД и его нагрузки. Отмечено, что у пациентов с исходно нормальной вариабельностью АД его значимых изменений не произошло, а у лиц с высокой вариабельностью АД произошло достоверное снижение стандартного отклонения САД (ДАД) днем – на 30% (34%), ночью – на 31% (33%) в группе эднита; днем на 20% (14%), ночью – на 13% (14%) в группе плендила и днем на 19% (18% н. д.), ночью – на 34% (36%) в группе логимакса.

Изучаемые препараты положительно влияют на типы суточных кривых. У пациентов с исходно нормальным снижением АД во время сна не изменилась выраженность двухфазного ритма АД. У больных с недостаточным снижением АД во время сна и ночной гипертонией отмечено желательное в этой группе пациентов увеличение перепада «день-ночь». Терапия привела к уменьшению процента больных с ночной гипотонией (рис. 5).

Снижение величины и скорости утреннего подъема АД, а в нашем исследовании их снижение достигнуто во всех 3-х группах, сопровождается уменьшением риска поражения органов - мишеней.

Зарегистрировано повышение ФВ во всех группах лечения, достоверное лишь в группе фелодипина. Мы наблюдали некоторую динамику параметров ЛЖ. Во всех группах лечения отмечена тенденция к уменьшению толщины стенок ЛЖ (толщина МЖП достоверно уменьшилась на 12,7% при лечении эднитом). При изначально высоком ИММЛЖ он менялся наиболее значимо, однако и у пациентов без ГМЛЖ отмечена тенденция к уменьшению ИММЛЖ. Выявлено тенденция к снижению ОПСС, достоверная на фоне лечении плендилом и логимаксом. Достоверно улучшилась диастолическая функция ЛЖ. Процент больных, имеющих нарушение диастолической функции ЛЖ, уменьшился на 46,2%, 57,0%, 40,9% в группах эднита, плендила и логимакса соответственно.

Терапия исследуемыми препаратами не усугубляла имеющиеся у больных метаболические расстройства, не ухудшала реологию крови.

На фоне терапии эднитом, плендилом и логимаксом отмечено достоверное улучшение качества жизни пациентов на 17,9%, 15,6% и 19,3% соответственно. Достоверно снизилась частота головокружений, уменьшились головные боли, улучшилась работоспособность. В процессе лечения эднитом у больных заметно снизилось чувство тревоги и беспокойства, уменьшилась утомляемость. Отмечена тенденция к снижению уровня депрессии (достоверная в группах больных, которым проводилась терапия эднитом и логимаксом) и личностной тревоги. Также выявлено увеличение уровня субъективного контроля, свидетельствующее о повышении ответственности больного за свое здоровье и понимание, того что улучшение самочувствия во многом зависит от его действий.

При приеме эднита, плендила и логимакса мы отметили побочные реакции в 11,2%, 16% и 13,3% случаев соответственно с отменой препарата в группе эднита в 8,4% и в группе плендила в 4% случаев. Патологических отклонений в общем и биохимическом анализах крови и в общем анализе мочи при контрольных исследованиях не отмечено.

У больных, получавших наряду с гипотензивной терапией липобай в течение 2-х месяцев, отмечены положительные изменения липидного спектра: достоверное снижение ОХ на 22,4%; ХС-ЛПНП на 32,8%; ТГ на 25,9%; Апо В на 19,3% и тенденция к повышению ХС-ЛПВП (на 6,1%). Достоверных изменений других биохимических, коагулологических показателей, глюкозы крови не наблюдалось.

Таким образом, у 98 % пациентов достигнуты положительные изменения липидного спектра после 2-х – месячной терапии липобаем (53% пациентов показали отличный результат, 38% больных - хороший, 7% больных – удовлетворительный эффект). Для 2% больных результат лечения оказался неудовлетворительным. Полученные результаты представляются весьма желательными, так как дислипидемия, также как и АГ, рассматривается в качестве самостоятельного фактора риска сердечно-сосудистых осложнений и необходимо учитывать это обстоятельство при подборе терапии. Побочные действия препарата зарегистрированы у 20% больных с отменой препарата в 4,5% случаев.

Уменьшение тесноты связи на фоне терапии между уровнем глюкозы и САДср, САД во время сна и в период бодрствования у всех обследованных больных свидетельствует об эффективности применения эднита, плендила и логимакса при АГ в условиях инсулинорезистентности.

Зависимость сердечного индекса от вязкости крови на фоне лечения снижается у всей группы больных (исход r = -0,40, p < 0,05; после лечения r = -0,29, н. д.), так же как и взаимоотношение вязкости крови и ДАДср (исход r = 0,45, p< 0,05; после лечения r = 0,10, н. д.).

Уменьшение тесноты связи между уровнем глюкозы и САДср, САД во время сна и в период бодрствования у всех обследованных больных свидетельствует об эффективности применения эднита, плендила и логимакса при АГ в условиях инсулинорезистентности.

Зависимость сердечного индекса от вязкости крови на фоне лечения снижается у всей группы больных (исход r = -0,40, p < 0,05; после лечения r = -0,29, н. д.), так же как и взаимоотношение вязкости крови и ДАДср (исход r = 0,45, p< 0,05; после лечения r = 0,10, н. д.).

При снижении ДАДср на фоне лечения связь между вязкостью крови и ДАДср уменьшилась, что свидетельствует об отсутствии негативного влияния снижения среднесуточного ДАД на реологические свойства крови.

Таким образом, АГ увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти, но этот риск резко возрастает, когда к АГ присоединяются метаболические факторы риска. У больных АГ с метаболическими расстройствами по сравнению с пациентами, страдающими изолированной АГ, чаще выявляются нарушения СПАД, патологические изменения миокарда и гемореологии, которые повышают вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений, вследствие чего эти больные должны рассматриваться в качестве группы высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Пациентам с метаболическим синдромом показана длительная антигипертензивная терапия, выбор которой должен осуществляться с учетом сопутствующих, в первую очередь корригируемых факторов риска, наиболее значимыми из которых являются ГМЛЖ и нарушения СПАД. Также целесообразно одновременно выявлять и корригировать метаболические факторы риска, в частности атерогенную дислипидемию, что даст более заметный эффект в борьбе с АГ и ее осложнениями.

### Выводы

1. По сравнению с больными изолированной АГ, у лиц, страдающих АГ с метаболическими расстройствами, чаще выявляются нарушения СПАД с более высокими значениями АД, показателями «нагрузки давлением» и более высокой вариабельностью АД. Значительно чаще у них наблюдается ГМЛЖ (42-79%) и нарушение диастолической функции ЛЖ (67-80%). Достоверное выше вязкость крови, ИАЭ и уровень фибриногена, индуцированная агрегация тромбоцитов и ее скорость. Больные АГ с метаболическими факторами риска чаще страдали расстройствами невротического регистра (50%), чем пациенты без этих факторов (14,3%).
2. Полный гипотензивный эффект при лечении эднитом, плендилом и логимаксом у больных АГ с метаболическими факторами риска составил 67,7%, 66,4% и 73,2% соответственно.
3. Терапия эднитом, плендилом и логимаксом улучшает СПАД путем уменьшения усредненных показателей АД, нагрузки «гипертоническими величинами», снижения исходно высокой вариабельности АД. Возрастает процент dippers, при уменьшении типов over-dippers, non-dippers и night-peakers.

На фоне терапии эднитом, плендилом и логимаксом отмечено достоверное улучшение качества жизни на 17,9%, 15,6% и 19,3% соответственно.

1. Установлено, что исследуемые препараты (эднит, плендил и логимакс) не усугубляют имеющиеся у больных метаболические нарушения, не ухудшают реологию крови. Побочные реакции имели место при лечении эднитом в 11,1% случаев (отмена – 8,4%), плендилом – 16% (отмена – 4%), логимаксом – 13,3% (отмены препарата не потребовалось), при применении комбинированной терапии в – 20% (отмена – 4,5%).
2. При комбинации гипотензивной терапии с гиполипидемическим препаратом – липобаем – у больных АГ с атерогенной дислипидемией достигаются положительные изменения липидного спектра в 98% случаев за счет снижения ОХ на 22,4%, ХС-ЛПНП на 32,8%, ТГ на 25,9% и повышения ХС-ЛПВП на 6,1%.

**Практические рекомендации**

1. В комплексе обследования больных АГ целенаправленное выявление сопутствующих метаболических факторов риска;
2. Установленные данные о специфических изменениях СПАД и его связи с факторами риска развития осложнений АГ являются основанием для рекомендации использования СМАД в качестве обязательного метода обследования больных мягкой и умеренной АГ. СМАД помогает подбору адекватной терапии, обеспечивающей контроль показателей АД и ЧСС на протяжении 24 часов.
3. Подбор индивидуальных дозировок необходимо проводить по результатам СМАД. С учетом пролонгированного действия изученных препаратов можно рекомендовать применения эднита в суточной дозе 2,5 – 40 мг 1 раз/сутки, плендила в дозе 5 – 10 мг 1 раз/сутки и логимакса в дозе 5 (50) / 10 (100) мг 1 раз/сутки.
4. Выраженные изменения липидного обмена у больных АГ требуют подключения к гипотензивной терапии гиполипидемических препаратов (липобай в дозе 0,2 – 0,4 мг / сут).

**Список работ, опубликованных по теме диссертации:**

1. Отечественный опыт применения Липобая у больных гиперлипидемией. // Матер. VI Национального конгресса “Человек и лекарство.” Москва -1999. С.- 160. (в соавт. с В.С.Задионченко)
2. Эффективность Липобая (церивастатина) у больных дислипидемией. // Клиническая фармакология и фармакотерапия. 1999. № 4. С.54 - 55. (в соавт. с В.С.Задионченко)
3. Эффективность Плендида у больных артериальной гипертонией с метаболическими нарушениями. // Клиническая фармакология и фармакотерапия. 1999. № 6. с.28 - 30. (в соавт. с В.С.Задионченко)
4. Опыт применения препарата Липобай при лечении гиперхолестеринемии.// Сборник тезисов ХХ итоговой межвузовской научной конференции молодых ученых. Москва -1998. С. 90- 91.
5. Отечественный опыт применения Липобая (церивастатина) у больных дислипидемией. // Труды Международного форума. Кардиология –99. Москва -1999. С. 121 – 126. (в соавт. с В.С.Задионченко)
6. Эффективность Эднита у больных АГ с метаболическим синдромом. // Российский Кардиологический журнал №4 (приложение). Тезисы докладов VI Всероссийского съезда кардиологов. - Москва. – 1999. С. 51. (в соавт. с В.С.Задионченко)
7. Применение ингибитора АПФ - Эднита у больных артериальной гипертонией с метаболическими нарушениями. // Матер. тезисов к Российской конференции: «Лечение и профилактика артериальной гипертонии» в рамках Второй междунароной специализированной выставки «Кардиология – 2000» и Российского научного форума «Российская кардиология в начале XXI века». – Москва. – 2000. С.46 (в соавт. с В.С.Задионченко, Т.В. Адашевой, И.В. Погонченковой).
8. Применение Плендида у больных артериальной гипертонией с метаболическими нарушениями. // Матер. тезисов к Российской конференции: «Лечение и профилактика артериальной гипертонии» в рамках Второй междунароной специализированной выставки «Кардиология – 2000» и Российского научного форума «Российская кардиология в начале XXI века». – Москва. – 2000. С.45 (в соавт. с В.С.Задионченко, Т.В. Адашевой, И.В. Погонченковой).
9. Эффективность Логимакса у больных артериальной гипертонией с метаболическими нарушениями. // Матер. тезисов к Российской конференции: «Лечение и профилактика артериальной гипертонии» в рамках Второй международной специализированной выставки «Кардиология – 2000» и Российского научного форума «Российская кардиология в начале XXI века». – Москва. – 2000. С. 47 (в соавт. с В.С.Задионченко, Т.В. Адашевой, И.В. Погонченковой).
10. Новый препарат - Логимакс у больных артериальной гипертонией с метаболическими нарушениями. // Матер. тезисов к международному научному форуму «Достижения клинической фармакологии» в рамках международной медицинской выставки «Здравоохранение 99».– Москва. – 1999. С. 148 (в соавт. с В.С.Задионченко, Т.В. Адашевой, И.В. Погонченковой).
11. Эффективность и переносимость Эднита у больных АГ с метаболическими нарушениями. // Матер. тезисов к международному научному форуму «Достижения клинической фармакологии» в рамках международной медицинской выставки «Здравоохранение 99».– Москва. – 1999. С. 149 (в соавт. с В.С.Задионченко, Т.В. Адашевой, И.В. Погонченковой).
12. Плендил в лечении больных артериальной гипертонией с метаболическими нарушениями. // Матер. тезисов к международному научному форуму «Достижения клинической фармакологии» в рамках международной медицинской выставки «Здравоохранение 99».– Москва. – 1999. С.57 – 58 (в соавт. с В.С.Задионченко, Т.В. Адашевой, И.В. Погонченковой).
13. Артериальная гипертония с метаболическими нарушениями, медикаментозная коррекция Плендилом. // Матер. тезисов к научно-практической конференции «Актуальные проблемы артериальной гипертонии». – Москва. – 1999. С. 57 - 59 (в соавт. с В.С.Задионченко).
14. Эффективность и переносимость Эднита у больных АГ с метаболическими нарушениями. // Матер. тезисов к научно-практической конференции «Актуальные проблемы артериальной гипертонии». – Москва. – 1999. С. 59 – 61 (в соавт. с В.С.Задионченко).
15. Эффективность Логимакса у больных артериальной гипертонией с метаболическими нарушениями. // Клиническая фармакология и фармакотерапия. 2000. № 4. С. 26 - 29. (в соавт. с В.С.Задионченко, Т.В. Адашевой, И.В. Погонченковой).
16. Применение Эднита у больных АГ с метаболическими нарушениями. // Кардиология. 2000. № 10. С. 38 – 41. (в соавт. с В.С.Задионченко).
17. Применение Эднита у больных АГ с метаболическими нарушениями. // Гедеон Рихтер в СНГ. 2000. №2. с.56. (в соавт. с В.С.Задионченко, Т.В. Адашевой, И.В. Погонченковой).
18. Влияние эднита на качество жизни у больных артериальной гипертонией. // Матер. VII Национального конгресса “Человек и лекарство.” Москва - 2000. С.- 89. (в соавт. с В.С.Задионченко, Т.В. Адашевой, И.В. Погонченковой).
19. Влияние фелодипина на структурно-функциональное состояние сердца у больных гипертонической болезнью. // Матер. VII Национального конгресса “Человек и лекарство.” Москва - 2000. С.- 89 – 90. (в соавт. с В.С.Задионченко).
20. Логимакс в терапии больных артериальной гипертонией. // М., Медицина: Клиническая монография. – 2001. - 48с. (в соавт. с В.С.Задионченко).
21. Метаболические аспекты гипертонической болезни, проблемы медикаментозной коррекции. // Российский Кардиологический журнал. Принято в печать (в соавт. с В.С.Задионченко).
22. Гипотензивная терапия у больных артериальной гипертонии с метаболическими факторами риска. // Клиническая фармакология и фармакотерапия. Принято в печать (в соавт. с В.С.Задионченко, Т.В. Адашевой, И.В. Погонченковой).
23. Особенности течения артериальной гипертонии у больных с метаболическими нарушениями. // Российский Кардиологический журнал. Принято в печать (в соавт. с В.С.Задионченко, Т.В. Адашевой, И.В. Погонченковой).