

На правах рукописи

КОЗЛОВА
ЕКАТЕРИНА ВАСИЛЬЕВНА

**АНАЛИЗ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ И БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА
У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ИШЕМИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТРАТЕГИИ И ВЫБОРА
АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ**

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Пермь 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – доктор медицинских наук, профессор И.П. Корюкина).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Козиолова Наталья Андреевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая научным отделом
клинической кардиологии
Тюменского кардиологического научного
центра филиала Томского НИМЦ

Гапон Людмила Ивановна

доктор медицинских наук, доцент,
заведующая кафедрой факультетской и
поликлинической терапии ФГБОУ
ВО "ПИМУ" Минздрава России

Григорьева Наталья Юрьевна

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Защита состоится « ____ » _____ 2019 г. в 10:00 на заседании диссертационного совета Д 208.067.02 при ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России по адресу: 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26, с авторефератом – на сайтах <http://www.pdma.ru/> и <http://www.vak.minobrnauki.gov.ru/>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Минаева Наталия Витальевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Пройдя этапы сердечно-сосудистого континуума, от артериальной гипертензии (АГ) до развития недостаточности кровообращения, больные хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с высокой частотой имеют множественную коморбидную патологию, в структуре которой от 19,9% до 40% регистрируется ХОБЛ, от 40 до 53% - ИБС, от 50 до 73,7% - АГ (Ф.П. Агеев и соавт., 2017; И.В. Фомин и соавт., 2018;; G. F. Campo et al., 2015; H. Messerli et al., 2017; M.F. Rabahi et al., 2015).

Этот «квартет» коморбидных состояний не только характеризуется ухудшением течения каждого, но и способствует поражению органов-мишеней, значительно ухудшает прогноз [S.Nanayakkara et al., 2015; R.J. Mentz et al., 2014; P. Pirina et al., 2017; И.Ю. Логинова и соавт., 2016].

При сочетании АГ, ИБС и ХОБЛ у больных в 70-90% случаев развивается ХСН с сохраненной или промежуточной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), тактика лечения которой в настоящее время не определена (A.Iorio et al., 2018; A. Macchia et al., 2013; Г.П. Арутюнов и соавт., 2008; А.П. Ребров и соавт., 2016). Поэтому имеет принципиальное значение для профилактики развития ХСН или торможения ее прогрессирования выбор терапии коморбидных состояния и, прежде всего, АГ (P.E. Carson et al., 2015; J.G. Cleland et al., 2006; M.A. Pfeffer et al., 2015).

Согласно Европейским рекомендациям по АГ у больных АГ и ХОБЛ со старта рекомендуется фиксированная комбинированная терапия блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в сочетании с антагонистами кальция (B.Williams et al., 2018)

Тем не менее, у больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ при выборе антигипертензивных препаратов до сих пор не решены вопросы о возможности назначения фиксированной комбинации блокаторов РААС и антагонистов кальция или следует использовать их свободную комбинацию, не ясна необходимость принципа титрации блокаторов РААС и бета-адреноблокаторов (БАБ), если имеет место АГ, какой следует выбрать блокатор РААС - ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или антагонист рецепторов ангиотензина II (АРА), есть различия по эффективности и безопасности внутри класса блокаторов РААС?

Таким образом, выбор наиболее предпочтительной стратегии, структуры и метода антигипертензивной терапии у больных ХСН в условиях множественной коморбидной патологии является актуальной кардиологической задачей, обеспечивающей профилактику как прогрессирования недостаточности кровообращения, так и коморбидных состояний, обладающей органопротективным эффектом.

Степень разработанности темы

Одним из нерешенных вопросов в тактике ведения больных ХСН с сохраненной или промежуточной ФВ ЛЖ является отсутствие эффективной терапии, благоприятно влияющей на прогноз (В.Ю. Мареев и соавт., 2018).

Поэтому в условиях современной концепции развития ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, в основе которой лежит формирование дисфункции и ремоделирования сердца в результате влияния коморбидной патологии, эксперты считают, что наиболее оптимальный путь предупреждения возникновения и/или прогрессирования недостаточности кровообращения – это адекватное лечение сопутствующих заболеваний: АГ, сахарного диабета 2 типа, ХОБЛ и других (P.K.Whelton et al., 2017).

Выбор антигипертензивной терапии у больных ХОБЛ затруднен тем, что не все препараты для лечения АГ и ХСН безопасны у больных ХОБЛ: даже селективные БАБ могут вызывать бронхообструкцию (N.M. Hawkins et al., 2009). Некоторые авторы считают, что при использовании ИАПФ у больных ХОБЛ развитие кашля может быть связано не с его фармакологическими свойствами, а с избыточным накоплением в легких субстанции P, деградация которой изменяется на фоне ингибирования АПФ, что может привести к нарастанию выработки оксида азота в бронхиолах и альвеолах (P.V.Dicpinigaitis et al., 2006).

Согласно международным и российским рекомендациям по ХСН больным с низкой ФВ ЛЖ при назначении ИАПФ и БАБ требуется применять метод титрации доз этих препаратов с целью контроля их переносимости и безопасности (В.Ю. Мареев и соавт., 2018; P.K.Whelton et al., 2017; P. Ponikowski et al., 2016). Вопрос о необходимости применения метода титрации ИАПФ при ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ и АГ не решен.

Фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов являются основой лечения большинства больных АГ, за исключением пациентов старше 80 лет, с низким сердечно-сосудистым риском и со старческой астенией (B.Williams et al., 2018). Однако возможность их применения без метода титрации у больных ХСН, даже при наличии АГ, не определена.

При выборе препарата внутри класса для антигипертензивной терапии также имеются определенные проблемы (R.D.Feldman et al., 2015). Известно, что среди БАБ - ацебутолол при наличии симпатомиметической активности может вызывать тахикардию и усугублять течение ХСН, среди антагонистов кальция - нифедипин, особенно короткого действия, также увеличивает ЧСС.

Поэтому в лечение АГ и ХСН следует рассматривать выбор антигипертензивных препаратов, как с позиций тактики лечения недостаточности кровообращения, так и с позиций безопасности в условиях коморбидной патологии и, в том числе предупреждения поражения органов-мишеней.

Таким образом, проблема, решаемая в диссертации, представляет большой интерес не только для исследователей, но и для клиницистов, ее решение позволит выработать стратегию и тактику лечения АГ у больных ХСН в условиях множественно коморбидной патологии, в основе которой в исследовании лежит ХОБЛ.

Цель исследования

Изучить динамику течения ХСН, коморбидной патологии и возможности обратного ремоделирования структурно-функционального состояния сердечно-

сосудистой системы у больных АГ и ИБС на фоне ХОБЛ в зависимости от выбора и тактики назначения антигипертензивной терапии.

Задачи исследования

1. Показать особенности течения ХСН у больных АГ, ИБС и ХОБЛ при использовании фиксированной комбинации ИАПФ – периндоприла и антагониста кальция дигидропиридинового ряда – амлодипина без титрации дозы ИАПФ в сравнении с применением свободной комбинацией эналаприла и амлодипина с титрацией дозы ИАПФ в комплексной терапии с учетом уровня приверженности к лечению.

2. Оценить антигипертензивный и антиишемический эффекты, динамику функции внешнего дыхания и фильтрационной функции почек у больных АГ, ИБС, ХСН и ХОБЛ при использовании фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина без титрации дозы ИАПФ в сравнении с применением свободной комбинацией эналаприла и амлодипина с титрацией дозы ИАПФ в комплексной терапии с учетом уровня приверженности к лечению и риска развития побочных реакций.

3. Изучить динамику изменений структурно-функционального состояния правых и левых отделов сердца у больных АГ, ИБС, ХСН и ХОБЛ при использовании фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина без титрации дозы ИАПФ в сравнении со свободной комбинацией эналаприлом и амлодипином с титрацией дозы ИАПФ в комплексном лечении с учетом уровня приверженности к лечению.

4. Определить возможности влияния комбинированной фиксированной терапии периндоприлом и амлодипином без титрации дозы ИАПФ на процессы обратного ремоделирования артериальной стенки у больных АГ, ИБС, ХСН и ХОБЛ в сравнении со свободной комбинацией эналаприлом и амлодипином в комплексном лечении с учетом уровня приверженности к лечению.

5. Дать оценку изменений маркеров деформации коллагенового матрикса органов и тканей у больных АГ, ИБС, ХСН и ХОБЛ фоне комбинированной фиксированной терапии периндоприлом и амлодипином в сравнении со свободной комбинацией эналаприлом и амлодипином в комплексном лечении с учетом уровня приверженности к лечению.

Положения, выносимые на защиту

1. Течение ХСН в условиях АГ, ИБС и ХОБЛ зависит от тактики, структуры и выбора антигипертензивной терапии. При равнозначной высокой приверженности к лечению использование фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина без титрации дозы ИАПФ обеспечивает более выраженное улучшение течения недостаточности кровообращения у больных АГ, ИБС и ХОБЛ с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ, как по клиническим данным, так и по динамике коррекции ДД ЛЖ и концентрации в крови Nt-proBNP, в сравнении с применением свободной комбинации эналаприла и амлодипина с титрацией дозы ИАПФ.

2. Применение фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина без титрации дозы ИАПФ у больных АГ, ИБС, ХСН и ХОБЛ взаимосвязано с более значимым улучшением течения коморбидных состояний и более выраженным

благоприятным обратным ремоделированием сердечно-сосудистой системы, как за счет собственного антигипертензивного эффекта, так и вследствие большего позитивного влияния на течение ХСН в сравнении с применением свободной комбинации эналаприла и амлодипина с титрацией дозы ИАПФ.

3. Более выраженное благоприятное влияние на течение ХСН и коморбидных состояний, более значимые кардио- и вазопротективный эффекты фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина без титрации дозы ИАПФ в сравнении с применением свободной комбинации эналаприла и амлодипина с титрацией дозы ИАПФ реализуются за счет исключения чрезмерного избыточного снижения систолического артериального давления (САД) в ночное время, увеличения индекса гипотонии и вариабельности АД ночью в сочетании с компенсаторным увеличением частоты сердечных сокращения (ЧСС), что было зафиксировано при использовании эналаприла в свободной комбинации, и наступления более быстрого и полного антигипертензивного эффекта вследствие отмены титрации дозы периндоприла в фиксированной комбинации.

Научная новизна работы

В работе продемонстрировано, что при наличии АГ, ИБС и ХОБЛ у 90% формируется ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ, динамика течения которой зависит от выбора и тактики применения антигипертензивной терапии.

Инновационным направлением работы стало представление доказательств того, что при высокой приверженности к лечению использование метода титрации дозы ИАПФ в свободной комбинации с другими препаратами при ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ у больных АГ и ИБС на фоне ХОБЛ не обеспечивает профилактики ухудшения течения недостаточности кровообращения, а способствует как замедлению достижения целевого уровня АД, так и торможению благоприятной динамики течения ХСН.

Применение ИАПФ эналаприла в свободной комбинации с амлодипином в сравнении с периндоприлом в фиксированной комбинации с амлодипином в данной клинической ситуации проявляет негативные гемодинамические эффекты, обусловленные фармакологическими свойствами препарата, проявляющиеся чрезмерным снижением АД в ночные часы, эпизодами гипотонии, увеличением вариабельности АД и компенсаторной тахикардией, что дополнительно тормозит благоприятную динамику течения ХСН.

Важным аспектом работы явились аргументы того, что торможение благоприятной динамики ХСН за счет замедления достижения целевого уровня АД и негативных гемодинамических эффектов эналаприла в свободной комбинации с амлодипином отрицательно влияет и на течение коморбидных заболеваний, и состояние сердечно-сосудистой системы в целом в сравнении с использованием фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина. У больных АГ, ИБС, ХОБЛ при более медленном снижении концентрации N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (Nt-proBNP) в крови, как маркера тяжести ХСН, происходит торможение улучшения бронхиальной проходимости, фильтрационной функции почек, регресса структурно-функциональных изменений

как левых, так и правых отделов сердца, артериальной стенки, что патогенетически проявляется снижением процессов коллагенолиза в тканях и сохранением риска фиброза.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты работы продемонстрировали, что для больных АГ, ИБС, ХСН и ХОБЛ предпочтительной стратегией антигипертензивной терапии следует выбрать фиксированную комбинацию периндоприла и амлодипина без титрации дозы ИАПФ, которая реализует более быстрый и полный антигипертензивный эффект без негативных гемодинамических реакций в сравнении с использованием свободной комбинации эналаприла и амлодипина с титрацией дозы ИАПФ при равнозначной высокой приверженности к лечению, что взаимосвязано с улучшением течения ХСН.

Фиксированная комбинация периндоприла и амлодипина без титрации дозы ИАПФ, как самостоятельно за счет более быстрого наступления антигипертензивного действия, так и вследствие улучшения течения ХСН, обеспечивает в сравнении со свободной комбинацией эналаприла и амлодипина с титрацией дозы ИАПФ более выраженные кардио-, вазо- и нефропротективный эффекты, более значимое улучшение бронхиальной проходимости без увеличения частоты побочных реакций.

Связь работы с научными программами

Диссертационное исследование было включено в план научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России, которому был присвоен номер государственной регистрации 115030310059.

Соответствие работы паспорту специальности

В диссертационной работе был определен оптимальный выбор комбинированный антигипертензивной терапии у больных ХСН с промежуточной и сохраненной ФВ ЛЖ в условиях множественной коморбидной патологии (АГ, ИБС, ХОБЛ), показаны особенности течения ХСН и коморбидной патологии в зависимости от выбора, структуры и стратегии антигипертензивной терапии, что соответствует паспорту специальности 14.01.05 – кардиология (п. 3 – заболевания коронарных артерий сердца, п. 5 – заболевания (патология) артериального и венозного русла. Артериальная гипертония, п. 13 – современные инвазивные и неинвазивные диагностические технологии у больных сердечно-сосудистой патологией, п. 14 – медикаментозная и немедикаментозная терапия сердечно-сосудистых заболеваний).

Апробация работы

В 2012 году основные положения диссертации были доложены в виде доклада на Всероссийском конгрессе Общества специалистов по сердечной недостаточности в г. Москве (Россия). В 2014 году на конференции Европейской группы по изучению ХСН и конференции Европейского общества по АГ в г. Афины (Греция) были обсуждены вопросы выбора терапии ХСН при наличии бронхообструктивного синдрома и АГ по предварительным результатам работы. Часть, полученных в ходе работы данных, была продемонстрирована в виде постерного доклада и публикации в г. Милан (Италия) в 2015 г.

Личный вклад автора

Диссертант совместно с научным руководителем выбрала тему исследовательской работы, самостоятельно разработала гипотезу и дизайн исследования, выполнила и представила обзор литературы по проблематике исследования, выбрала соответствующие цели и задачам работы критерии включения и не включения больных в исследование, составила скрининговые карты для каждого больного. Включение пациентов в исследование проводилось лично диссертантом на основании выбранных критериев включения и исключения.

Автор владеет следующими методиками, которые использовались в исследовании: электрокардиография (ЭКГ), суточное мониторирование АД (СМАД), холтеровское мониторирование ЭКГ, объемная сфигмоплетизмография. Диссертант их проводила самостоятельно и анализировала результаты.

На основании скрининговых карт и данных проведенных исследований автор самостоятельно провела статистическую обработку, обобщила материал, сформулировала выводы и практические рекомендации, представила список научных публикаций.

Автор лично написала научные публикации, диссертацию и автореферат.

Реализация результатов исследования

Предложенный в работе алгоритм стратегии и выбора антигипертензивной терапии у больных ХСН ишемической этиологии на фоне АГ и бронхообструктивного синдрома применяется в лечении больных первичного сосудистого отделения, других отделений терапевтического профиля Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Пермского края «Медико-санитарной части №9 им. М.А. Тверье». С учетом возрастных особенностей применение фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина без титрации дозы ИАПФ зарекомендовало себя, как эффективный и безопасный метод лечения пожилых больных с симптомами недостаточности кровообращения и повышенного АД на фоне ИБС и нарушений функции внешнего дыхания в отделениях кардиологического профиля и смежных специальностей Государственного автономного учреждения здравоохранения Пермского края «Пермский краевой госпиталь для ветеранов войн». Данные диссертационного исследования внедрены в преподавательский процесс кафедры пропедевтики внутренних болезней №2 ФГБОУ ВО ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России для аспирантов по программе «Клиническая медицина», ординаторов, обучающихся по программе «кардиология» и «терапия».

Публикации

На основании полученных в работе результатов опубликовано 8 научных трудов, в том числе 4 статьи в журналах, входящих в список, рекомендованных Высшей аттестационной комиссии Российской Федерации, и 2 из них – в базу данных Scopus, 4 научные работы представлены в международных изданиях.

Структура и объем работы

Диссертация написана в традиционном стиле и состоит из титульного листа, оглавления, списка сокращений, введения, обзора литературы, главы, посвященной

материалам и методам, используемым в ходе исследования, третьей и четвертой глав, в которых представлены собственно результаты диссертации, пятой главы, посвященной сравнению собственных данных с имеющимися сведениями по данной проблеме в других отечественных и зарубежных публикациях, выводов и практических рекомендаций. Общий объем диссертационного исследования составляет 132 страницы машинописного текста. Как представлено, в списке литературы, автор проанализировала 244 научных источника, 203 из которых - иностранных авторов. Иллюстративный материал диссертационного исследования включает 19 таблиц и 12 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал, методы и дизайн исследования

До начала выполнения диссертационного исследования было получено одобрение локального этического комитета ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России. Конфликт интересов отсутствует.

Объем наблюдений составил 181 больной ХСН II-III ФК в сочетании с ИБС и гипертонической болезнью (ГБ) III стадии. Среди них была выделена когорта больных (60 человек), имеющих ХОБЛ средней и тяжелой степени.

Критериями включения в исследование являлись: возраст от 30 до 65 лет; коронарная болезнь сердца; ГБ III стадии, с любым уровнем офисного АД; стабильная ХСН II-III ФК; ХОБЛ средней и тяжелой степени; наличие подписанного больным информированного согласия на участие в исследовании.

При наличии следующих критериев больной не включался исследование: инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия давностью менее 3 месяцев; КШ и/или ЧКВ давностью менее 3 месяцев; стенокардия, не связанная с ИБС; вторичные формы артериальной гипертонии; ХСН, не связанная с ИБС и ГБ; ХСН III стадии, I и IV ФК; заболевания, протекающие с нарушением функции внешнего дыхания (кроме ХОБЛ); гипертрофия и дилатация ПЖ с формированием хронического легочного сердца; фибрилляция предсердий; жизнеугрожающие желудочковые нарушения ритма; наличие онкологических заболеваний, подлежащих лечению и диспансерному наблюдению; наличие клинических симптомов инфекционного или островоспалительного процесса; противопоказания или наличие побочных эффектов при приеме ИАПФ, дигидропиридиновых антагонистов; установленные психические расстройства, наличие когнитивного дефицита, которые затрудняют понимание клинического исследования и участия в нем; другие причины.

Наличие и тяжесть ХСН определялись по данным функционального состояния левого желудочка при выполнении эхокардиоскопии и уровню NT-proBNP в крови в соответствии с Рекомендациями Российского кардиологического общества (РКО) и Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН) четвертого пересмотра (2010).

При проведении эхокардиоскопии определяли систолическую функцию ЛЖ по оценке ФВ ЛЖ (%) по методу Симпсона, при необходимости с подтверждением по

Тейхольцу. Другие показатели эхокардиоскопии, определяемые для оценки состояния левых и правых отделов сердца представлены ниже:

1. Конечный систолический (КСР ЛЖ, см) и диастолический размеры (КДР ЛЖ, см) ЛЖ;
2. Конечный систолический и диастолический объемы (КСО ЛЖ и КДО ЛЖ, мл) ЛЖ;
3. Соотношение КСО и КДО ЛЖ к площади поверхности тела (ППТ, мл/м²);
4. Толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП, см) и задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ, см);
5. Объем левого предсердия (ЛП, мл), соотношение объема ЛП к ППТ (ЛП/ППТ, мл/м²);
6. Малый размер правого предсердия (ПП, см), соотношение малого размера ПП к ППТ (ПП/ППТ см/ м²);
7. Толщина свободной стенки правого желудочка (ТС ПЖ, см);
8. Конечная диастолическая площадь правого желудочка (КДП ПЖ, м²);
9. Конечный диастолический индекс правого желудочка (КДИ ПЖ, мл/м²);
10. Фракция изменения площади правого желудочка (ФИППЖ, %);
11. TASPE - амплитуда систолического смещения плоскости фиброзного кольца трикуспидального клапана в сторону верхушки (мм);
12. Среднее давление в легочной артерии (срДЛА, мм рт.ст.);
13. Масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ, г);
14. Индекс ММЛЖ (ИММЛЖ, г/м²).

Показатели, определяемые для оценки трансмитрального и транстрикуспидального диастолического тока с учетом данных тканевой доплерометрии, использовались следующие:

1. Максимальная скорость раннего (E и E_t, м/сек) наполнения ЛЖ и ПЖ,;
2. Максимальная скорость позднего (A и A_t, м/сек) наполнения ЛЖ и ПЖ;
3. Отношение E/A и E_t/A_t;
4. Время изоволюмического расслабления (IVRT и IVRT_t, мс) ЛЖ;
5. Скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в области межжелудочковой перегородки (septale e', см/сек);
6. Скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в области латеральной стенки (laterale e', см/сек);
7. Среднее значение (среднее e');
8. Соотношение максимальной скорости раннего наполнения ЛЖ (E) к среднему e' (E/e');
9. Скорость движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана (e'_t, см/сек);
10. Соотношение максимальной скорости раннего наполнения ПЖ (E_t) к e'_t (E_t/e'_t).

Систолическая функция ЛЖ при ФВ ЛЖ 50% и более считалась сохраненной, при 40-49% - промежуточной, менее 40% - низкой.

Для определения концентрации NT-proBNP в сыворотке крови применяли метод иммуноферментного анализа с использованием анализатора Immulite 1000 (DPC, США) и реактивов «Biomedica Group» (Австрия).

Диагноз АГ был подтвержден на основании данных анамнеза, амбулаторных карт, офисного АД, дневникам больных при самоконтроле АД и/или среднесуточному, среднедневному и средненочному АД в соответствии с Рекомендациями Европейского общества кардиологов и Европейского общества по АГ (2013).

Диагноз стенокардии подтверждался наличием типичной клинической картины ангинозных приступов, тяжесть которых классифицировалась согласно рекомендациям Канадского общества кардиологов. При атипичной клинической картине болевого синдрома в грудной клетке проводилось холтеровское мониторирование ЭКГ и/или тредмил-тест или велоэргометрия. Наличие в анамнезе ОКС, выполненных хирургических вмешательств, таких, как КШ или ЧКВ, подтверждало наличие у больного ИБС.

Диагноз ХОБЛ подтверждался, как по данным клинических симптомов во время визита больного, так и на основании представленных доказательств наличия бронхообструктивного синдрома на фоне ХОБЛ в анамнезе (данные амбулаторных карт и выписных эпикризов при госпитализации) с учетом наличия у пациента типичных для ХОБЛ факторов риска в настоящее время или в анамнезе (курение табака, профессиональные пылевые поллютанты и химикаты, семейный анамнез). Количественным методом диагностики ХОБЛ и ее тяжести традиционно являлась спирометрия с использованием спирометра MicroLab (MICRO MEDICAL LTD, Великобритания).

Определение концентрации в плазме крови белка сурфактанта А (SP-A) проводили методом иммуноферментного анализа с помощью наборов фирм «BioVendor» (Чехия) на анализаторе Stat Fax 303 Plus (Awareness Technology, США). Степень риска фиброза определялась по уровню тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ I типа (TIMP-1) методом иммуноферментного анализа с помощью наборов фирмы «Bio Source EUROPE S.A.» (Бельгия) на анализаторе Stat Fax 303 Plus (Awareness Technology, США).

Для определения скоростных и индексированных характеристик в артериальном русле выполнялась объемная сфигмоплетизмография на приборе VaSeraVS-1000 (Fucuda Denshi, Япония) с оценкой следующих показателей:

1. Скорость распространения пульсовой волны (СПВ) в плече-лодыжечном сегменте справа и слева (R-PWV, L-PWV);
2. СПВ в каротидно-фemorальном сегменте (PWVcf);
3. Сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс (CAVI1);
4. Лодыжечно-плечевой индекс давления справа и слева (R-ABI, L-ABI);
5. СПВ аорты (PWVa);
6. СПВ сонной артерии (C-PWV);
7. R-AI - индекс усиления систолического АД – индекс аугментации (показатель плечевой плетизмограммы);
8. C-AI – индекс усиления систолического АД – индекс аугментации (показатель сфигмограммы на сонной артерии).

СКФ рассчитывали по формуле СКD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), основанной на сывороточном креатинине (СКФкре). В крови также определялась концентрация цистатина С и рассчитывалась СКФ, основанной на цистатине С и креатинине (СКФкре+цис). При расчете СКФкре+цис использовались формулы LM-Rev и САРА. Для определения концентрации цистатина С в сыворотке крови использовался метод иммуноферментного анализа с применением реактива «BioVendor» (Чехия).

Динамика антигипертензивного эффекта изучаемой терапии оценивалась по изменению офисного АД на каждом визите, а также по данным динамики показателей суточного мониторирования АД (СМАД) на аппарате АВРМ-04 (Meditech, Венгрия) через месяц лечения и 6 месяцев терапии. Изучаемые показатели СМАД представлены ниже:

1. Среднее суточное систолическое (САДср.);
2. Среднее суточное диастолическое (ДАДср.) АД;
3. Среднее САД и ДАД в дневное время (САДд, ДАДд);
4. Среднее САД и ДАД в ночное время (САДн, ДАДн);
5. Максимальный подъем АД в утренние часы;
6. Индекс времени (ИВ) САД и ДАД;
7. Вариабельность АД;
8. Суточный индекс (СИ).

Оценка соблюдения пациентами режима приема лекарственных препаратов в рекомендуемых дозах проводилась по записям в дневниках больных с учетом самостоятельного измерения ими АД утром и вечером в покое в одни и те же часы, а также по количеству баллов, рассчитанных с помощью опросника Мориски-Грина через 4 недели и 6 месяцев лечения.

Для оценки побочных эффектов определялись глюкоза плазмы натощак, липидный спектр, калий до и после лечения.

Методики лечения

Методом простой рандомизации было выделено 2 группы больных ХСН на фоне коронарной болезни сердца и ГБ в сочетании с ХОБЛ по 30 человек в зависимости от выбора антигипертензивной терапии, включенной в комплексное лечение пациентов. После отмены ИАПФ или АРА, антагонистов кальция, получаемых до включения в исследование, без отмывочного периода больным первой группы были назначены периндоприл и амлодипин в фиксированной комбинации без титрации дозы ИАПФ с учетом уровня АД, пациентам второй группы назначался эналаприл в свободной комбинации с амлодипином с титрацией дозы ИАПФ каждые 10-14 дней под контролем симптомов переносимости, начиная с 5 мг 2 раза в день и до 10 мг 2 раза в день.

Длительность терапии составила 6 месяцев. При недостижении целевого уровня АД через 4-6 недель увеличивали дозу изучаемых препаратов, а при использовании максимальных доз в обеих группах добавляли тиазидоподобный

диуретик – индапамид в дозе 1,5 мг в сутки в 1 прием. За 6 месяцев было проведено 7 визитов больных.

Дизайн исследования представлен на рис. 1.



Рис.1. Дизайн исследований

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программы STATISTICA 12.0. Качественная представительность (репрезентативность) объекта исследования определялась критериями включения и исключения. Расчет объема выборки для каждой группы производился по формуле Г.П. Тиховой. Количественные признаки в исследовании были представлены в виде среднеарифметического значения (M) и среднеквадратичного отклонения среднего (SD) при нормальном распределении показателя; медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me[LQ;UQ]) - при ненормальном распределении. Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака (количество обследованных), частота проявления признака в процентах. Анализ вида распределения был осуществлен с использованием двух критериев: Шапиро – Уилка и Колмогорова-Смирнова. Для статистического анализа данных при нормальном распределении использовали параметрические методы: для количественных показателей – критерий Стьюдента, для качественных показателей – критерий χ^2 . При

сравнении показателей двух групп при ненормальном распределении статистическая обработка была проведена с использованием непараметрических критериев: для количественных показателей – критерий Манна-Уитни; для качественных показателей – критерий χ^2 с поправкой Йетса. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы, свидетельствующей об отсутствии значимых различий, принимали равным $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При включении в исследование группы статистически значимо не отличались по возрасту, полу, длительности и тяжести АГ, недостаточности кровообращения, ИБС, ХОБЛ, факторам сердечно-сосудистого риска, структуре медикаментозного лечения. В обеих группах была проведена аналогичная коррекция лечения, не связанная с исследуемой терапией.

Пациенты обеих групп статистически значимо не отличались по приверженности к лечению, оцененной по индивидуальным дневникам и опроснику Мориски-Грина ($p = 0,992$).

При оценке переносимости лечения было выявлено, что только у 1 больного второй группы на 7 день лечения развился кашель. Больной прервал терапию, но остался в исследовании для наблюдения. Развитие эпизодов головокружения, связанных с гипотонией, было зарегистрировано у 16,7% (5) больных ($p = 0,029$). У этих пациентов была снижена доза эналаприла. В назначении индапамида в первой группе пациентов нуждались 13,3% (4) человек, во второй - 6,7% (2) пациентов ($p = 0,726$). Динамика глюкозы плазмы крови натощак и калия на фоне антигипертензивной терапии не имела статистически значимых различий, как внутри групп, так и при межгрупповом сравнении.

Промежуточный анализ через 1 месяц лечения показал, что среднее офисное САД, среднесуточное ДАД через месяц лечения было статистически значимо выше на фоне приема свободной комбинации эналаприла и амлодипина в сравнении с фиксированной комбинацией периндоприла и амлодипина (табл.1).

На фоне проводимой терапии к концу исследования целевого уровня САД достигли 83,3% (25) и 86,7% (26) пациентов; ДАД – 76,7% (23) и 83,3% (25) больных соответственно первой и второй групп для каждого показателя (p для САД=0,930; p для ДАД=0,983).

Динамика АД на фоне различных вариантов антигипертензивной терапии по данным СМАД представлена в табл.2.

Из табл.2. видно, что на фоне комбинированной терапии эналаприлом и амлодипином зарегистрировано более выраженное снижение средненочного САД и увеличение индекса времени гипотонии по сравнению с динамикой аналогичных показателей при использовании фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина.

На рис.2. показано, что на фоне нефиксированной комбинации эналаприла и амлодипина в ходе лечения статистически значимо увеличивалась частота эпизодов снижения САД ниже 110 мм рт.ст. в течение суток с $2,8 \pm 1,1\%$ до $8,4 \pm 3,2\%$ ($p < 0,001$),

в то время как в группе больных, получающих периндоприл и амлодипин, данный показатель практически не изменялся: $3,4 \pm 1,5\%$ до $3,8 \pm 1,6\%$ ($p=0,322$). Динамика данного показателя имела статистически значимые различия между группами ($p<0,001$).

Таблица 1

Уровни офисного АД и по данным СМАД через месяц лечения по группам обследуемых (n=60)

Показатель, М±SD	Первая группа (фиксированная комбинация периндоприла и амлодипина, n=30)	Вторая группа (нефиксированная комбинация эналаприла и амлодипина, n=30)	p
Офисное САД, мм рт.ст.	135,6±12,5	148,2±13,8	0,0002
Офисное ДАД, мм рт.ст.	83,6±8,7	87,8±8,2	0,058
САДср, мм рт.ст.	129,8±10,7	134,2±11,5	0,071
ДАДср, мм рт.ст.	79,2±7,5	84,0±7,9	<0,001
ЧСС офисное, уд/мин	76,3±10,5	78,4±11,7	0,464
ЧССср, уд/мин	68,8±11,8	72,7±10,1	0,146

Таблица 2

Динамика показателей сточного мониторинга АД на фоне различных вариантов антигипертензивной терапии по группам обследуемых (n=60)

Показатель, Δ%, Me[LQ;UQ]	Первая группа (фиксированная комбинация периндоприла и амлодипина, n=30)	Вторая группа (нефиксированная комбинация эналаприла и амлодипина, n=30)	p
САДср	-7,5[-11,0;-3,9;]	-8,8[-15,5;5,7]	0,347
САД max в утренние часы	-6,3[-10,8;2,8]	-5,7[-9,0;-3,05]	0,197
САДд	-4,5[-14,2;0,3]	-5,6[-15,3; 0,9]	0,572
САДн	-7,9[-10,9;3,3]	-12,3[-19,0;-5,4]	0,003
ДАДср	-6,6[-11,4;-2,7]	-7,4[-8,4;-2,5]	0,487
ДАД max в утренние часы	-10,0[-14,6;3,2]	-7,3[-13,8;0,5]	0,142
ДАДд	-6,3[-13,1;2,3]	-8,9[-9,7;-5,4]	0,124
ДАДп	-7,9[-11,3;-4,6]	-8,7[-10,5;-4,5]	0,374
Пульсовое АДср	-4,4[-13,1;0,1]	-2,5[-5,1;1,8]	0,116
Индекс времени гипотонии	0	8,5±2,7	<0,001

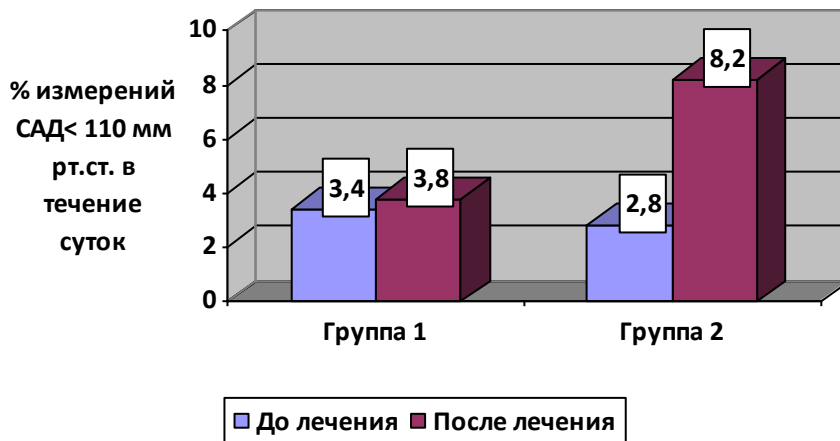


Рис.2. Динамика частоты эпизодов САД <110 мм рт.ст. в течение суток на фоне различных вариантов антигипертензивного лечения по группам обследуемых (n=60).

На рис.3. представлено, что на фоне нефиксированной комбинации эналаприла и амлодипина в ходе лечения статистически значительно увеличивалась число больных с эпизодами снижения САД ниже 110 мм рт.ст. в течение суток с 3,3% (1 больной) до 30,0% (9 больных) ($p=0,044$), в группе больных, получающих периндоприл и амлодипин, число больных с эпизодами снижения САД менее 110 мм рт.ст статистически значимо не изменилось: до лечения - 6,7% (2 больных), после лечения - 10,0% (3 больных) ($p=0,971$).

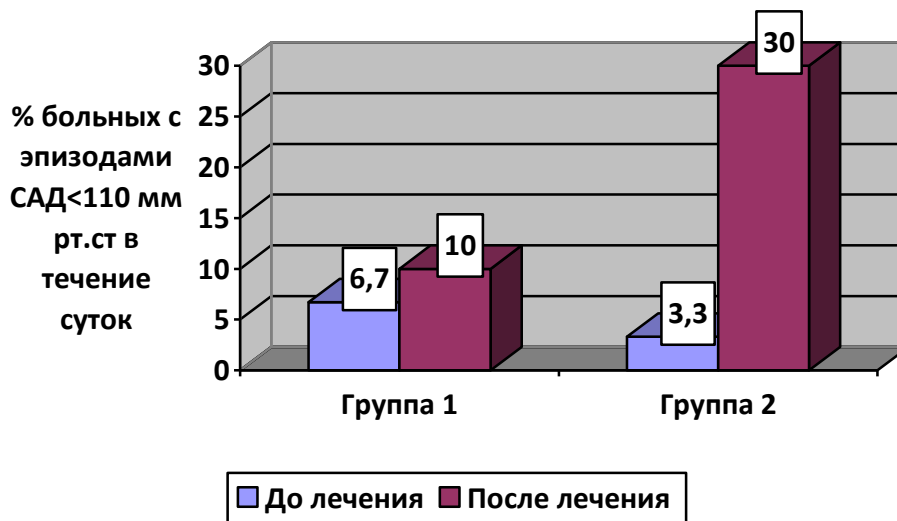


Рис.3. Динамика количества больных с эпизодами САД<110 мм рт.ст. в течение суток на фоне различных вариантов антигипертензивного лечения по группам обследуемых (n=60).

Динамика данного показателя не имела статистически значимых различий между группами ($p=0,067$).

Динамика вариабельности АД по группам обследуемых представлена в табл.3.

Динамика вариабельности АД по данным суточного мониторирования АД на фоне различных вариантов антигипертензивной терапии по группам обследуемых (n=60)

Показатель, Δ%, Me[LQ;UQ]	Первая группа (фиксированная комбинация периндоприла и амлодипина, n=30)	Вторая группа (нефиксированная комбинация эналаприла и амлодипина, n=30)	<i>p</i>
Вариабельность САДср	-10,71[-14,43;-2,54]	-8,50[-13,39;-5,22]	0,239
Вариабельность САДн	-8,23[-10,22;-2,75]	2,21[-3,24;6,78]	<0,001
Вариабельность ДАДд	-8,51[-10,45;-3,69]	-6,47[-10,32;2,61]	0,189
Вариабельность ДАДн	-6,82[-7,55;-4,88]	-1,93[-3,29;2,38]	0,002

Из табл.3. видно, что у больных второй группы на фоне лечения эналаприлом и амлодипином статистически значимо увеличилась вариабельность САД с недостаточным ее снижением по ДАД в ночное время в сравнении с группой больных, леченных периндоприлом и амлодипином.

Динамика показателей, отражающих течение недостаточности кровообращения, у больных коронарной болезнью сердца и АГ в сочетании с нарушением проходимости бронхиальных путей на фоне различных вариантов антигипертензивной терапии по группам обследуемых, представлена в табл.4.

В табл.5 представлена динамика показателей спирометрии у больных недостаточностью кровообращения на фоне коронарной и гипертонической болезнью сердца в сочетании с бронхиальной обструкцией на фоне лечения по группам обследуемых.

Сравнительная оценка между группами показателей спирометрии выявила, что ОФВ1 и ФЖЕЛ, как исходные, так и после бронходилатационного теста, в первой группе увеличились статистически значимо больше, чем во второй группе (для исходного ОФВ1 $p=0,047$; для постбронходилатационного ОФВ1 $p=0,005$; для исходного ФЖЕЛ $p=0,019$; для постбронходилатационного ФЖЕЛ $p=0,002$).

Положительная динамика цистатина С в крови и СКФкре+цис, отражающих состояние клубочкового аппарата почек, была статистически значимо более выражена в первой группе по сравнению со второй группой, как указано в табл.6 ($p=0,011$ для цистатина с в крови; $p=0,009$ – для рСКФкре+цис).

Применение фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина в сравнении с использованием свободной комбинацией эналаприла и амлодипина у больных ИБС и АГ, осложненных ХСН в сочетании с ХОБЛ, обеспечило статистически более выраженную коррекцию ГЛЖ, характеризующуюся более значимым уменьшением ИММЛЖ и ТМЖП (табл. 7).

Динамика клинических симптомов, эхокардиографических показателей и концентрации Nt-proBNP на фоне лечения по группам обследуемых (n=60)

Показатель, Δ%	Первая группа (фиксированная комбинация периндоприла и амлодипина, n=30)	Вторая группа (нефиксированная комбинация эналаприла и амлодипина, n=30)	<i>p</i>
ФК ХСН, Me[LQ;UQ]	-6,4[-12,6;2,2]	-5,5[-2,1;16,7]	0,121
ШОКС, Me[LQ;UQ]	-7,3[-16,1;0,7]	1,7[-6,1;19,0]	0,016
Тест 6-минутной ходьбы, Me[LQ;UQ]	26,9[12,5;52,0]	18,2[-2,6;33,5]	0,098
ЧСС _{ср} , M±SD	-7,1±2,3	1,6±0,04	<0,001
ЧСС _н , M±SD	-7,4±2,1	4,8±2,0	<0,001
ЧСС _д , M±SD	-6,8±2,9	-4,9±2,8	0,062
ЧСС max в утренние часы, M±SD	-6,5±2,8	-3,2±1,7	<0,001
NT-proBNP, Me[LQ;UQ]	-6,8[-14,2;5,4]	2,3[-0,9;15,8]	0,005
ФВ ЛЖ, Me[LQ;UQ]	2,32[0,25; 6,31]	0,02[-4,23; 3,81]	0,138
E, Me[LQ;UQ]	10,04[1,92;21,22]	2,18[-0,14;8,02]	0,002
A, Me[LQ;UQ]	-5,13[-13,12;3,45]	-2,56[-9,16;5,72]	0,098
E/A, Me[LQ;UQ]	6,71[-4,87; 13,06]	2,12[-9,06;13,42]	0,016
IVRT, Me[LQ;UQ]	-16,02[-32,35;-2,14]	-12,15[-19,43;6,39]	0,124
Septale e', Me[LQ;UQ]	8,06[-6,32; 15,01]	3,19[-12,83;14,04]	0,006
Laterale e', Me[LQ;UQ]	6,98[-5,75; 12,49]	4,53[-8,54;13,03]	0,078
Среднее e', Me[LQ;UQ]	7,67[-6,12; 14,63]	4,01[-10,34;14,05]	0,009
E/e' среднее, Me[LQ;UQ]	-7,34[-12,11; 5,08]	-4,85[-6,82;8,94]	0,036

Динамика показателей функции внешнего дыхания на фоне лечения по группам обследуемых (n=60)

Показатель, Δ%, Me[LQ;UQ]	Первая группа (фиксированная комбинация периндоприла и амлодипина, n=30)	Вторая группа (нефиксированная комбинация эналаприла и амлодипина, n=30)	<i>p</i>
ОФВ1	9,72[-5,53;15,78]	1,35[-0,12;5,63]	0,047
ФЖЭЛ	8,54[0;24,12,73]	1,95[-2,71;10,78]	0,019
Индекс Тиффно	2,50[-11,61;8,13]	3,73[-8,79;11,24]	0,894
Постбронходилатационный ОФВ1	10,24[-0,56;18,72]	2,41[-3,11;6,74]	0,005
Постбронходилатационный ФЖЭЛ	7,12[0;11,11,48]	2,76[-2,77;10,74]	0,002
Постбронходилатационный индекс Тиффно	2,85[-12,92;10,15]	4,54[-8,13;14,03]	0,624

Таблица 6

Динамика показателей фильтрационной функции почек на фоне лечения по группам обследуемых (n=60)

Показатель, Δ%, Me[LQ;UQ]	Первая группа (фиксированная комбинация периндоприла и амлодипина, n=30)	Вторая группа (нефиксированная комбинация эналаприла и амлодипина, n=30)	<i>p</i>
Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л	-13,1[-18,6;-1,2]	-8,1[-17,3;2,6]	0,271
СКФкре, мл/мин/1,73 м ²	6,7[1,1;12,8]	4,5[-1,5;15,4]	0,174
Цистатин С, мг/л	-8,9[-15,7;-2,5]	-6,3[-11,8;2,7]	0,011
СКФкре+цис, мл/мин/1,73 м ²	5,6[0,9;9,4]	2,3[-4,2;5,8]	0,009

Ремоделирование правых отделов сердца в ходе различных вариантов антигипертензивного лечения у больных ХСН на фоне коронарной и гипертонической болезней сердца в сочетании с нарушением функции внешнего дыхания характеризовалось в обеих группах статистически значимым улучшением диастолической функции ПЖ, снижением срДЛА (табл.8).

Динамика показателей, отражающих ремоделирования левых отделов сердца по данным эхокардиографии, фоне лечения по группам обследуемых (n=60)

Показатель, Δ%, Me[LQ;UQ]	Первая группа (фиксированная комбинация периндоприла и амлодипина, n=30)	Вторая группа (нефиксированная комбинация эналаприла и амлодипина, n=30)	<i>p</i>
ММЛЖ	-14,22[-49,82;9,20]	-8,73[--37,29;21,02]	0,082
ИММЛЖ	-9,51[-27,87;3,36]	-2,05[-24,65;17,15]	0,021
КДР ЛЖ	4,62[-0,75;55,42]	1,57[-6,05;22,35]	0,230
КСР ЛЖ	-3,27[-15,22;2,85]	0,69[-20,55;24,55]	0,810
КДО ЛЖ	10,72[-7,95;25,85]	-1,64[-12,62;15,18]	0,259
КСО ЛЖ	2,75[-9,21;29,5]	-2,3[-32,5;19,17]	0,361
КДО ЛЖ/ППТ	8,71[-6,22;18,34]	1,33[-10,40;13,29]	0,381
КСО ЛЖ/ППТ	1,51[-10,19;19,5]	-1,32[-12,52;13,03]	0,287
ЗСЛЖ	-5,22[-24,57;8,15]	-1,27[-10,22;13,73]	0,128
ТМЖП	-8,76[-21,39;5,31]	-2,75[-20,18;12,49]	0,045
Объем ЛП	-2,12[-11,39;9,37]	3,28[-5,39;18,20]	0,428
Объем ЛП/ППТ	-1,58[-7,39;2,30]	0,29[-14,37;16,32]	0,125

Таблица 8

Динамика эхокардиографических показателей ремоделирования правых отделов сердца фоне лечения по группам обследуемых (n=60)

Показатель, Δ%, Me[LQ;UQ]	Первая группа (фиксированная комбинация периндоприла и амлодипина, n=30)	Вторая группа (нефиксированная комбинация эналаприла и амлодипина, n=30)	<i>p</i>
ПП, см	-2,32[0,25; 6,31]	-1,92[-4,23; 3,81]	0,138
ПП/ППТ, см/м ²	-4,04[-9,21;-1,22]	-3,18[-8,14;6,02]	0,102
КДП ПЖ, см ²	-5,13[-13,12;1,45]	-3,56[-8,12;5,72]	0,098
КДИ ПЖ, мл/м ²	-6,39[-12,56;6,94]	-4,87[-9,56;3,83]	0,156
ФИППЖ, %	-6,71[-14,87; 0,06]	-4,12[-9,06;3,42]	0,116
TASPE, мм	11,06[2,56; 18,05]	6,28[-0,67;8,45]	0,009
ТС ПЖ, см	-16,02[-32,35;-2,14]	-12,15[-19,43;6,39]	0,124
Ат, м/с	15,32[2,71; 22,90]	13,47[5,12;17,12]	0,097
Ет, м/с	16,32[4,06; 23,74]	12,89[1,12;17,56]	0,067
Ет/Ат	8,76[-3,39; 18,87]	6,02[-6,67;11,25]	0,120
IVRT _т , мс	-22,71[-41,29;-8,15]	-18,23[-29,73;8,11]	0,067
е'т	11, 23[2,56;16,67]	8,12[-0,67;13,09]	<0,001
Ет/е'т	14,22[3,81; 22,18]	7,56[-1,28;13,52]	0,003
срДЛА, мм рт.ст.	-12, 01[-24,63;8,90]	-6,78[-10,42;21,26]	0,002

Сравнение динамики скоростных и индексированных показателей объемной сфигмоплетизмографии между группами представлено в табл.9.

Таблица 9

Сравнение динамики скоростных и индексированных показателей объемной сфигмоплетизмографии на фоне лечения по группам обследуемых (n=60)

Показатель, $\Delta\%$, Me[LQ;UQ]	Первая группа (фиксированная комбинация периндоприла и амлодипина, n=30)	Вторая группа (нефиксированная комбинация эналаприла и амлодипина, n=30)	<i>p</i>
PWVcf, м/с,	-11,22[-16,78;4,78]	-10,56[-13,89;6,78]	0,138
R-PWV, м/с	-12,71[-18,52;3,75]	-9,23[-16,68;8,95]	0,009
L-PWV, м/с	-14,95[-21,03;2,25]	-12,24[-16,32;15,91]	0,098
C-PWV, м/с	-6,41[-12,32;1,67]	-4,76[-8,63;6,53]	0,124
PWVa, м/с	-3,64[-7,62;6,25]	-3,03[-7,16;8,63]	0,610
R-ABI	-2,12[-4,91;5,62]	-2,01[-3,50;6,93]	0,691
L-ABI	-0,89[-3,52;1,87]	-0,92[-5, 25;6,92]	0,509
CAVI1	-8,65[-14,95;0,81]	-5,49[-10,75;3,65]	0,023
R-AI	-4,85[-5,42;-1,12]	-2,37[-4,87;3,13]	0,045
C-AI	-3,67[-6,15;1,02]	-2,98[-5,43;3,43]	0,086

На фоне приема фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина было отмечено статистически значимое более выраженное снижение таких показателей, как R-PWV, CAVI1, R-AI в сравнении с группой больных, принимающих эналаприл и амлодипин в свободной комбинации.

Динамика показателей TIMP1 и белка сурфактанта А в крови по группам обследуемых представлена на рис. 4.

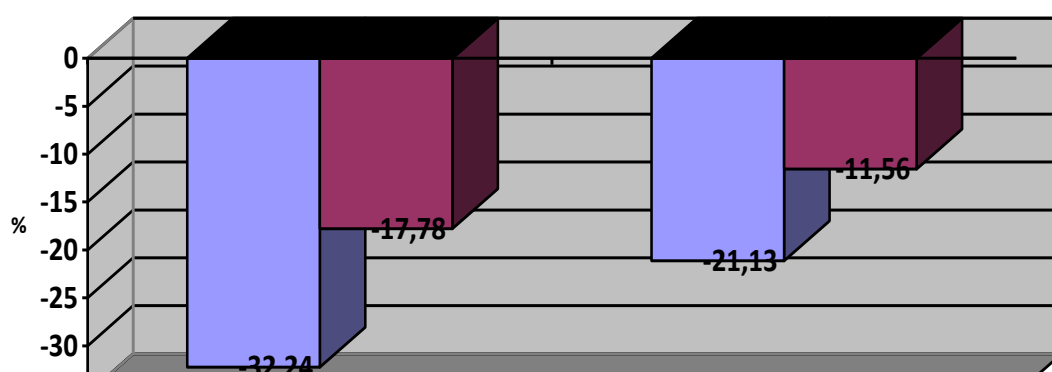


Рис.4. Динамика показателей ТИМР1 и белка сурфактанта А в крови на фоне лечения по группам обследуемых (n=60)

Динамика снижения ТИМР-1 и белка сурфактанта А была статистически значимо более выражена при использовании фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина в сравнении со свободной комбинацией эналаприла и амлодипина ($p<0,001$) для ТИМР-1 и ($p=0,006$) для белка сурфактанта А.

ВЫВОДЫ

1. При высокой приверженности к лечению стратегия выбора антигипертензивной терапии в виде фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина без титрации дозы ИАПФ в сравнении со свободной комбинацией эналаприла и амлодипина с титрацией дозы ИАПФ более предпочтительна у 90% больных ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ на фоне АГ и ИБС в сочетании с ХОБЛ, и характеризуется более выраженной динамикой улучшения течения недостаточности кровообращения, диастолических свойств ЛЖ и снижения концентрации Nt-proBNP.

2. Отмена титрации дозы ИАПФ при использовании фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина у больных ХСН на фоне АГ, ИБС и бронхообструктивного синдрома в отличие от применения свободной комбинации эналаприла и амлодипина с титрацией дозы ИАПФ исключает замедление наступления антигипертензивного эффекта, а выбор ИАПФ периндоприла в сравнении с эналаприлом предупреждает чрезмерное избыточное снижение САД в ночное время, увеличение индекса гипотонии и вариабельности САД и ДАД ночью и компенсаторное увеличение среднесуточной, средненочной ЧСС и ЧСС в утренние часы.

3. Замедление позитивной динамики течения ХСН на фоне приема эналаприла и амлодипина ассоциировано с менее выраженной динамикой улучшения бронхиальной проходимости и фильтрационной функции почек у больных ИБС и АГ в сочетании с ХОБЛ.

4. Применение фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина в сравнении со свободной комбинацией эналаприла и амлодипина обеспечило более выраженный регресс структурно-функциональной перестройки, как левых, так и правых отделов сердца: динамика изменений левых отделов сердца характеризовалась более выраженным улучшением диастолических свойств ЛЖ, уменьшением ГЛЖ, правых отделов – более выраженной коррекцией ДД ПЖ и снижением срдЛА.

5. Вазопротективный эффект фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина характеризовался более выраженным уменьшением истинной жесткости артерий, восстановлением их эластичности и податливости, что сопровождалось более выраженным подавлением коллагенообразования в тканях, в сравнении со свободной комбинацией эналаприла и амлодипина.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для обеспечения благоприятной динамики течения недостаточности кровообращения и коморбидной патологии больным ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ на фоне АГ, ИБС и ХОБЛ не следует менять антигипертензивную терапию, в структуру которой входит ИАПФ - периндоприл и антагонист кальция дигидропиридинового ряда - амлодипин.

2. При ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ на фоне АГ, ИБС и ХОБЛ больным не следует отменять фиксированную комбинацию периндоприла и амлодипина и переходить на свободную комбинацию с целью титрации дозы ИАПФ, поскольку метод титрации замедляет наступление антигипертензивного эффекта, что,

в свою очередь, тормозит позитивную динамику недостаточности кровообращения, бронхиальной обструкции, ХБП.

3. Для исключения негативных гемодинамических эффектов эналаприла в структуре лечения больных ХСН на фоне АГ и множественной коморбидной патологии рекомендуется проводить СМАД через 2-4 недели от начала терапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Список работ, опубликованных в журналах, рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки РФ

1. **Козлова, Е.В.** Особенности течения хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца на фоне артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от выбора антигипертензивной терапии (статья) / Н.А. Козиолова, О.В. Масалкина, М.В. Суровцева, Е.В.Козлова // Здоровье семьи – 21 век. – 2015. - №1. – С.87-100

2. **Козлова, Е.В.** Влияние различных вариантов антигипертензивной терапии на течение коморбидной патологии у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией, осложненной хронической сердечной недостаточностью (статья) / О.В. Масалкина, Е.В. Козлова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №3.

3. **Козлова, Е.В.** Закономерности формирования хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца и хронической обструктивной болезнью легких на фоне множественной коморбидной патологии (статья) / Н.А. Козиолова, О.В. Масалкина, Е.В. Козлова // Сердечная недостаточность. – 2016. – Том 17. – №3. – С.151-163.

4. **Козлова, Е.В.** Вклад хронической обструктивной болезни легких в перестройку органов-мишеней у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца на фоне хронической сердечной недостаточности (статья) / Н.А. Козиолова, О.В. Масалкина, Е.В. Козлова // Сердечная недостаточность. – 2017. – Том 18. - №3. – С.201-217.

Работы, опубликованные в других изданиях

1. **Kozlova, E.V.** Interconnections between pulmonary surfactant proteins, collagenolysis markers, and N-terminal fragment of brain natriuretic peptide in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease / N.A. Koziolova, E.V. Kozlova, O.V. Masalkina // European Journal of Heart Failure. – 2014. – Suppl. 1 – P.155.

2. **Kozlova, E.V.** Vascular and bronchial relationships in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease / N.A. Koziolova, E.V. Kozlova, O.V. Masalkina // European Journal of Heart Failure. – 2014. – Suppl. 1 – P.100.

3. **Kozlova, E.V.** Dynamics of both myocardial stress and bronchial tree status in patients with bronchial obstruction and arterial hypertension complicated with heart failure during therapy with perindopril and amlodipine / N.A. Koziolova, O.V. Masalkina, E.V. Kozlova // EHJ. – 2014. – Vol. 32, suppl. 1. – P. 168.

4. **Kozlova, E.V.** Influence of fixed combination of perindopril and amlodipine in arterial hypertension and COPD patients on chronic heart failure and respiratory function // N.A. Koziolova, O.V. Masalkina, E.V. Kozlova // ЕНЖ. – 2015. – Vol. 35, suppl. – P.319.

СПИСОК ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ - артериальная гипертония
 АРА - антагонисты рецепторов ангиотензина II
 БАБ - бета-адреноблокаторы
 ГЛЖ - гипертрофия левого желудочка
 ДАД - диастолическое артериальное давление
 ДД ЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка
 ИАПФ - ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
 ИБС - ишемическая болезнь сердца
 ИМ - инфаркт миокарда
 ИММЛЖ - индекс массы миокарда левого желудочка
 ИМТ - индекс массы тела
 КДИ ПЖ – конечный диастолический индекс правого желудочка
 КДО - конечный диастолический объем левого желудочка
 КДП ПЖ – конечная диастолическая площадь правого желудочка
 КДР - конечный диастолический размер левого желудочка
 КСР - конечный систолический размер левого желудочка
 КСО – конечный систолический объем левого желудочка
 КШ – коронарное шунтирование
 ЛП - левое предсердие
 МЖП - межжелудочковая перегородка
 ММЛЖ - масса миокарда левого желудочка
 ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду
 ПЖ - правый желудочек
 ПП – правое предсердие
 ППТ - площадь поверхности тела
 РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система
 РКИ – рандомизированные клинические исследования
 САД - систолическое артериальное давление
 СД - сахарный диабет
 СКФ - скорость клубочковой фильтрации
 СКФкре – СКФ, основанная на сывороточном креатинине
 СКФкре+цис – СКФ, основанная на креатинине и цистатине С
 СМАД – суточное мониторирование АД
 СПВ - скорость пульсовой волны
 срДЛА – среднее давление в легочной артерии
 ТЗСЛЖ - толщина задней стенки левого желудочка
 ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки
 ТС ПЖ – толщина стенки правого желудочка
 ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка
 ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
 ФИППЖ – фракция изменения площади правого желудочка
 ФК – функциональный класс

ХСН - хроническая сердечная недостаточность
ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
ШОКС – шкала оценки клинического состояния
ЭКГ - электрокардиография
ЭхоКГ - эхокардиография
А – максимальная скорость позднего наполнения ЛЖ
Ат – максимальная скорость позднего наполнения ПЖ
АВІ - ankle brachial index (лодыжечно-плечевой индекс)
АІ - augmentation index (индекс аугментации)
САVІІ - cardio-ankle vascular index (кардио-лодыжечный сосудистый индекс)
С-РWV - carotid pulse wave velocity (скорость пульсовой волны в сонной артерии)
Е – максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ
Ет – максимальная скорость раннего наполнения ПЖ
IVRT – время изоволюмического расслабления ЛЖ
IVRTт – время изоволюмического расслабления ПЖ
Laterale e' – скорость движения митрального кольца в области боковой стенки
Nt-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида
РWVa - pulse wave velocity in the aorta (скорость распространения пульсовой волны в аорте)
РWVcf - pulse wave velocity of the carotid artery to the femoral artery (скорость распространения пульсовой волны на каротидно-фemorальном сегменте)
Septale e' – скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в области межжелудочковой перегородки
TASPE – амплитуда систолического смещения плоскости фиброзного кольца трикуспидального клапана в сторону верхушки
TIMP-1 - Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinases-1 (тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа)

Подписано в печать 29.08.2019. Тираж 100 экз.
Усл. печ. л. 1,0. Формат 60×84/16. Заказ № 1321/2019.

Отпечатано с готового оригинал-макета
в типографии издательства Пермского национального
исследовательского политехнического университета
614990, г. Пермь, Комсомольский пр., 29, к. 113.
Тел.: (342) 219-80-33