Размещено на сайте ДГМУ в сети Интернет 03.11.2017г.

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова»
Министерства образования и науки
Российской Федерации

На правах рукописи

Аджиева Инна Аслановна

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ НА СОСТОЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

14.01.04 – внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Уметов Мурат Анатольевич

Нальчик – 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

стр.

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА I. ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ИЗМЕНЕНИЯ ГЕМОДИНАМИКИ, МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	13
1.1. Распространенность хронической болезни почек в сочетании с артериальной гипертензией	13
1.2. Показатели центральной гемодинамики и артериальной ригидности как факторов сердечно-сосудистого риска при сочетании хронической болезни почек и артериальной гипертензии	21
1.3. Качество жизни пациентов с хронической болезнью почек в сочетании с артериальной гипертензией: влияние различных факторов	25
1.4. Роль антигипертензивных препаратов, статинов и цитопротекторов в современной фармакотерапии больных с хронической болезнью почек в сочетании с артериальной гипертензией	29
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	43
2.1. Клиническая характеристика больных	43
2.2. Материалы исследования	43
2.3. Методы обследования	50
2.3.1. Общеклиническое обследование	50
2.3.2. Биохимическое исследование крови	50
2.3.3. Инструментальное обследование	51
2.3.4. Оценка психологического статуса и качества жизни пациентов	53
2.4. Статистическая обработка данных	55

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	56
3.1. Исследование периферического артериального давления, центральной гемодинамики, жесткости артерий и частоты сердечных сокращений у пациентов с хронической болезнью почек и артериальной гипертензией на фоне сочетанной терапии	56
3.1.1. Динамика офисного артериального давления и частоты сердечных сокращений у пациентов с хронической болезнью почек и артериальной гипертензией на фоне сочетанной терапии	56
3.1.2. Сравнительный анализ воздействия сочетанного лечения на суточные показатели артериального давления у пациентов с хронической болезнью почек и артериальной гипертензией	**62**
3.1.3. Изменение центральногемодинамических параметров и показателей сосудистой жесткости у больных с хронической болезнью почек и артериальной гипертензией на фоне сочетанной терапии	72
3.2. Сравнительная оценка влияния розувастатина на липидные показатели пациентов с хронической болезнью почек и артериальной гипертензией в сочетании с гиперхолестеринемией	78
3.3. Изменение показателей микроальбуминурии, скорости клубочковой фильтрации, мочевой кислоты и креатинина крови на фоне терапии	81
3.4. Изменение показателей психологического статуса у больных с хронической болезнью почек и артериальной гипертензией на фоне терапии	82
3.5. Воздействие сочетанного лечения на параметры качества жизни пациентов с хронической болезнью почек и артериальной гипертензией	84
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	92

ВЫВОДЫ	104
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	105
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	106
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	107
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	110
ПРИЛОЖЕНИЕ	144

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности. В настоящее время во всем мире увеличение количества больных с хронической болезнью почек (ХБП), расценивающийся большинством авторов как пандемия. По данным результатов крупнейших исследований, распространенность ХБП в общей популяции составляет от 10 % до 20 % среди отдельных категорий лиц: пожилых, пациентов с сахарным диабетом II типа) [31,47].

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) в Российской Федерации растеи, достигая в среднем около 40 % среди мужчин и женщин, невзирая на активно предпринимаемые мероприятия по профилактике и своевременной диагностике АГ [1, 14, 21, 224].

Главная цель мониторинга артериального давления (АД) - это обеспечение максимально возможного снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), которое, в свою очередь, предполагает с одной стороны как снижение цифр АД до нормальных значений, так и коррекцию факторов риска, а также профилактику или обеспечение обратного развития поражения органов-мишеней и лечение сопутствующей клинической патологии [8, 12, 113]. Это обусловлено главным образом современными взглядами об увеличении развития ССО в рамках сердечно-сосудистого и почечного континуума, берущими свое начало и связанными с сердечно-сосудистым риском (ССР). Впоследствии наблюдается процесс прогрессирования патоморфологического процесса от этапа нарушения функции органов-мишеней до терминальной стадии болезни. Несомненно, что и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), и большинство ХБП являются результатом одних и тех же начальных патофизиологических нарушений, главным образом - АГ [57, 77, 102, 192-194].

Поражению почек при АГ уделено особое внимание, поскольку почки напрямую принимают участие в регуляции АД через ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), представляющую собой ряд гормональных

преобразований, которые направлены на контроль почечной функции, АД, а также равновесие жидкости и электролитов [58, 74, 87-89].

Общеизвестно, что РААС обеспечивает контроль АД в тех случаях, когда кровоток в почке или объем циркулирующей крови значительно понижается, при этом баланс РААС относительно не нарушен у здоровых лиц со стабильным уровнем гидратации [22, 80, 118, 149].

Информация частоте объем- и ренин-зависимой АГ разнится от популяции к популяции. Объем-зависимая АГ в РФ встречается примерно в 70 % случаев, тогда как ренин-зависимая - в 30 % [214]. Однако при наличии АГ помимо сердца и головного мозга, именно почки являются органами-мишенями, посредством которых сосудистая патология проявляется и распространяется [55, 80, 100,108]. На фоне АГ происходят поэтапные пато-морфологические нарушения в почках, такие как: дилятация интрагломерулярных капилляров, рост мезангиальных клеток, наслоение фибрина, сокращение капилляров, накапливание внекапиллярного матрикса и, в итоге, проводит к прогрессированию гломерулосклероза и фиброза.

Вледствие структурно-морфологических изменений почек и развития гломерулосклероза прогрессирует нарушение почечной функции. Следствием этого является терминальная почечная недостаточность. У больных с терминальной почечной недостаточностью, по данным Европейской ассоциации нефрологов, АГ является главным этио-патогенетическим фактором в 7–13 % случаев ХПН [52, 62, 63, 196-198].

В последние годы изучению почечной дисфункции при АГ посящено множество исследований. Понятие - ХБП (I–IV ст.) было введено и сформулировано в современных рекомендациях по лечению пациентов с патологией почек [81, 104]. Ученым удалось доказать высокую частоту встречаемости сочетания ХБП с АГ, хронической сердечной недостаточностью (ХСН), сахарным диабетом (СД). Наблюдались взаимосвязи между ХБП, возрастом и женским полом [105, 127].

Однако в имеющейся литературе не до конца изученными представляются вопросы, связанные с развитием и прогрессированием ХБП у больных с АГ 1–2 степени. Также не до конца изучены факторы, которые приводят к возникновению и прогрессированию ХБП у данных пациентов [85. 279-282].

Для того чтобы правильнее понять, какую роль та или иная назначаемая терапия играет в формировании клинических исходов АГ, в настоящее время активно исследуется влияние медикаментозных препаратов на такие важные гемодинамические показатели, как: центральное давление в аорте (ЦДА) и индекс отраженной волны (индекс аугментации – ИА) [51, 141-143].

Так, ученые обнаружили, что антигипертензивные препараты (АГП) неоднозначно влияют на центральную гемодинамику и распространение пульсовой волны, хотя и понижают АД в плечевой артерии [23, 24, 40-42].

Оценка воздействия АГП на показатель центрального пульсового АД (ПАД) впервые был проведена в исследовании ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial). Ученым, при изучении влияния препаратов на показатели центрального пульсового АД (ПАД), удалось продемонстрировать преосходство блокатора кальциевых каналов – амлодипина в сочетании с ингибитором АПФ – периндоприлом над блокатором бета-адренорецепторов (β-адреноблокатором) - атенололом и тиазидным диуретиком в аспекте их воздействия на такие грозные кардио-васкулярные осложнения как: общая смертность, развитие СД [180-184, 202, 296]. Ввиду этого, данная схема антигипертензивной терапии (АГТ) является приоритетной при фармакотерапии АГ у пациентов европейской популяции [2, 174, 202-205, 258].

Особо отметим, что в новые Еропейские рекомендаций по лечению АГ, от 2013 года, величину сонно-бедренной скорости пульсовой волны включили в качестве одного из маркеров поражения органов мишеней [113]. Данный факт бесспорно свидетельствует о признании прогностичекой важности показателей сосудистой ригидности [18, 31, 60, 78].

За последние несколько лет учеными разработан ряд методик, позволяющих оценить степень жесткости крупных артерий [39, 51, 246]. Однако практическому

здравоохранению большинство из этих методов не представляется доступным. Поскольку вопросы изучения динамики суточных показателей сосудистой ригидности не до конца изучены, в настоящее время наметилась тенденция включения дополнительных опций определения артериальной жесткости в приборы суточного мониторирования (СМ) АД [53, 84, 93, 99].

В настоящее время особо актуальными являются вопросы совершенствования АГТ с включением в схемы лечения современных АГП. В этом контексте нельзя не отметить класс блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА). Препараты этой группы комплексно влияют на суточные показатели АД и эндотелиальную функцию, имеющую важное значение в развитии ССЗ и осложнений [13, 31, 75, 91, 123, 145, 156].

Нельзя не затронуть такой важнейший аспект, влияющий на успешность назначенной терапии, как воздействие ее на показатели качества жизни (КЖ) больного. От этого также зависит приверженность пациента к назначенной врачом терапии. Вследствии этого вопросы лекарственной коррекции параметров КЖ представляются особо актуальными [7, 15-17, 75, 94-98].

Резюмируя вышеизложенное, можно сделать вывод, что вопросы исследования центральногемодинамических показателей и оценки структурно-функциональных особенностей сосудов у пациентов с ХБП и АГ на фоне сочетанной терапии, являются высокоактуальными в аспекте профилактики развития ССО [96, 135, 153, 210].

Кроме того, в научной литературе не в полной мере освещены вопросы диагностики центральногемодинамических нарушений и изменений артериальной ригидности у больных с ХБП и АГ. Также отсутствуют сведения об изменениях этих параметров на фоне сочетанной терапии. Помимо этого мало данных о необходимости использования кардио-цитопротекторов в качестве адъювантов в целях нормализации гемодинамических изменений при АГ в сочетании с ХБП.

Цель исследования:

изучение воздействия сочетанной антигипертензивной, липидкорригирующей и метаболической терапии на параметры центральной гемодинамики, сосудистой

жесткости, липидного профиля, функции почек и показатели качества жизни пациентов с хронической болезнью почек и артериальной гипертензией 1 и 2 степени в сочетании с дислипидемией.

Задачи исследования:

1. Оценить гипотензивное действие комбинированной терапии и ее влияние на динамику показателей суточного профиля артериального давления пациентов с хронической болезнью почек и артериальной гипертензией 1 и 2 степени в сочетании с дислипидемией.
2. Изучить изменения показателей сосудистой жесткости и центрального давления в аорте у пациентов с хронической болезнью почек и артериальной гипертензией на фоне комбинированной терапии.
3. Исследовать изменения функции почек на фоне комбинации гипотензивной, метаболической и липидкорригирующей терапии.
4. Оценить влияние комбинированной терапии на динамику показателей липидного профиля пациентов с хронической болезнью почек и артериальной гипертензией 1 и 2 степени в сочетании с дислипидемией.
5. Изучить воздействие терапии лозартаном, дилтиаземом, мельдонием и розувастатином на показатели психологического статуса и качество жизни пациентов с хронической болезнью почек как в сочетании с артериальной гипертензией, так и без нее.

Научная новизна исследования. Впервые исследовано воздействие сочетанной гипотензивной терапии лозартаном, дилтиаземом, мельдонием и розувастатином на суточные показатели артериального давления, параметры центральной гемодинамики и жесткости артерий у больных с хронической болезнью почек и артериальной гипертензией 1-2 степени в сочетании с дислипидемией.

Впервые проведена сравнительная оценка антигипертензивной эффективности комбинированной терапии лозартаном, дилтиаземом, мельдонием и розувастатином у больных с артериальной гипертензией и сочетанием хронической болезнью почек и артериальной гипертензии.

Впервые установлены особенности влияния сочетанной терапии лозартаном, дилтиаземом, мельдонием и розувастатином на показатели почечной функции, психологического статуса и качества жизни пациентов с хронической болезнью почек и артериальной гипертензией 1-2 степени в сочетании с дислипидемией. Выявлено выраженное антигипертензивное действие, нефропротективный эффект и нормализация показателей качества жизни при включении в схему терапии мельдония (в дозировке 1000 мг/сут) и розувастатина у пациентов с хронической болезнью почек и артериальной гипертензией 1-2 степени в сочетании с дислипидемией.

Теоретическая и практическая значимость работы

По итогам проведенного исследования доказана необходимость комплексного обследования больных с ХБП и артериальной гипертензией 1 и 2 степени для профилактики поражения органов-мишеней.

В результате работы показана целесообразность количественного определения показателя суточной альбуминурии у больных с артериальной гипертензией в целях оценки риска развития ХБП. Продемонстрирована целесообразность определения липидного спектра у больных с АГ и ХБП III ст. в целях решения вопроса о фармакокоррекции дислипидемии.

Проведена оценка эффективности лечения пациентов с хронической болезнью почек и артериальной гипертензией 1-2 степени с использованием комбинированной терапии блокатором рецепторов ангиотензина II лозартана, антагонистом кальциевых каналов дилтиазема, цитопротектора мельдония, розувастатина, посредством суточного мониторирования артериального давления с оценкой центральной гемодинамики и жесткости артерий.

Результаты исследования позволяют применять мельдоний в сочетании с антигипертензивной и липидкорригирующей терапией у пациентов с хронической болезнью почек и артериальной гипертензией 1 и 2 степени, с учетом данных показателей центральной гемодинамики.

Предложен оптимальный вариант сочетанной терапии пациентов с хронической болезнью почек в сочетании с артериальной гипертензией 1 и 2 степени с дислипидемией с использованием лозартана, дилтиазема, мельдония и розувастатина.

Примененные в исследовании методики обследования больных с хронической болезнью почек и артериальной гипертензией и активно используются в практике нефрологического отделения Республиканской клинической больницы Кабардино- Балкарской республики. Основные положения работы и практические рекомендации внедрены в учебный процесс на кафедре факультетской терапии КБГУ им. Х.М. Бербекова, а также используются при обучении терапевтов и нефрологов на циклах усовершенствования врачей.

Методология и методы исследования

Методологическую основу исследования составили работы отечественных и зарубежных авторов, которые освещают вопросы профилактики, обследования и фармакологической коррекции пациентов с хронической болезнью почек и артериальной гипертензией.

Диссертация представляет собой прикладное научное исследование, которое решает актуальную задачу – оценку воздействия сочетанной антигипертензивной, липидкорригирующей и метаболической терапии на параметры центральной гемодинамики, сосудистой жесткости, липидного профиля и показатели качества жизни пациентов с хронической болезнью почек и артериальной гипертензией 1 и 2 степени в сочетании с дислипидемией. и методов динамического контроля за их состоянием.

Объектом исследования выступили пациенты с хронической болезнью почек и артериальной гипертензией 1 и 2 степени в сочетании с дислипидемией. Предметом исследования явилось воздействие сочетанной терапии на показатели центральной гемодинамики, липидный профиль, и показатели качества жизни пациентов с хронической болезнью почек и артериальной гипертензией 1 и 2 степени в сочетании с дислипидемией. Гипотеза исследования: оценка

эффективности предложенной сочетанной терапии у пациентов с хронической болезнью почек в сочетании с артериальной гипертензией 1 и 2 степени позволит существенно оптимизировать параметры центральной гемодинамики, сосудистой жесткости, качества жизни обследованного контингента больных.

В исследовании участвовало 95 человек, из них 25 больных с ХБП С3 (рСКФ 30-60 мл/мин) в сочетании с АГ 1-2 степени в возрасте 61±8 лет. Из них 10 мужчин и 15 женщин. Группу сравнения составили 25 больных с АГ 1 и 2 степени без ХБП, 25 пациентов с ХБП С3 без АГ, группу контроля – 20 клинически здоровых лиц. Все обследованные были сопоставимы по возрасту и половой принадлежности. Клиническая характеристика обследованных и получаемая терапия представлены в таблицах 1 и 2 соответственно. К пациентам, наблюдавшимся в ГБУЗ «Республиканская клиническая больница» города Нальчика, применялись следующие методы исследования: общие эмпирические, специальные (опросные), статистические, общеклинические, а также методы сравнительного и системного анализа.

Достоверность полученных данных подтверждена современными методами статистического анализа с применением пакета прикладных программ Excel для Windows 7, пакета программ STATISTICA 9.0 (Statsoft, USA).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Комбинированная терапия лозартаном и дилтиаземом в сочетании с мельдонием и розувастатином оказывает нормализующий эффект на параметры суточного мониторирования АД, показатели жесткости артерий и центрального давления в аорте у больных с хронической болезнью почек и артериальной гипертензией 1 и 2 степени с высоким риском в сочетании с дислипидемией.
2. Использование мельдония и розувастатина оказывает нефропротективное действие у больных с хронической болезнью почек как в сочетании с артериальной гипертензией, так и без нее.
3. Терапия лозартаном и дилтиаземом в сочетании с мельдонием и розувастатином оптимизирует параметры психологического статуса и качества

жизни пацентов с хронической болезнью почек и артериальной гипертензией 1-2 степени и дислипидемией.

Степень достоверности и апробация результатов

Высокую достоверность результатов диссертационного исследования демонстрирует широкая база исходных данных. Это медицинские карты амбулаторного больного, информированное добровольное согласие, тест-опросники по определению психологического статуса и качества жизни пациентов, результаты обследования (общеклиническое, лабораторное, инструментальное) 75 пациентов, проходивших лечение в Республиканской клинической больницы Кабардино-Балкарской республики. Кроме этого о достоверности результатов работы свидетельствует представительная компьютерная базы данных, картотека литературных источников, которая включает 152 отечественных и 151 зарубежных источника. Полученные результаты отражены в 17 таблицах и 14 рисунках.

По материалам диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 5 – в изданиях, включенных в Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные результаты научных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Основные положения и выводы диссертации изложены и обсуждены на: международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Перспектива-2014» (Нальчик, 2014); II съезде терапевтов СКФО (Ставрополь, 2014); VIII международной научно-практической конференции «Европейская наука и техника» (Мюнхен, Германия , 2014); IV Всероссийской конференции

студентов, аспирантов и молодых ученых «Перспективные инновационные проекты молодых ученых» (Нальчик, 2014);

Апробация диссертации проведена на расширенном заседании кафедр факультетской терапии, госпитальной терапии, пропедевтики внутренних болезней, общей врачебной практики, геронтологии, общественного здоровья и здравоохранения, микробиологии, вирусологии и иммунологии медицинского факультета Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М. Бербекова.

Личное участие автора в получении результатов исследования, изложенных в диссертации.

Основные результаты исследования получены лично автором: проведено обследование больных, разработка и ведение медицинской документации, проведение суточного мониторирования АД и психологического тестирования, анализ полученных данных и их статистическая обработка.

ГЛАВА I. ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ИЗМЕНЕНИЯ ГЕМОДИНАМИКИ, МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Распространенность хронической болезни почек в сочетании с артериальной гипертензией

В наше время распространенность хронических неинфекционных заболеваний, начавшаяся во второй половине XX века, приобрела характер эпидемии. Такие заболевания, приводящие к развитию серьезных осложнений, как хронические болезни сердца, легких, почек, СД, а также их различные сочетания, отмечены, по данным авторов, у каждого второго жителя Земли [9, 46, 113, 168, 172].

ХБП, надзологическое понятие, которое появилось около 10 лет назад и играет важную роль в эпидемиологии хронических неинфекционных болезней. ХБП сочетается с другими, чаще ССЗ, утяжеляя их течение и ухудшая прогноз. Уровень дисфункции почек при этом зачастую оказывает большее влияние на прогноз, чем другие значимые кардиологические параметры (функциональный класс ХСН, фрация выброса) [146, 175, 176].

ХБП занимает особое место в структуре хронических неинфекционных заболеваний ввиду широкой распространенности, в связи с резким ухудшением качества жизни и высокой степенью летальности. Кроме того в терминальная стадия ХБП диктукт необходимость использования таких высокозатратных методов заместительной терапии, как гемодиализ или трансплантация почки.

Снижение функции почек, даже в умеренной степени, приводит к увеличению показателей смертности как в целом, так и от кардиоваскулярных причин, в особенности у пациентов на фоне имеющейся патологии сердца и

сосудов. У более 50 % пациентов с терминальной почечной недостаточностью причиной смерти являются кардиоваскулярные болезни [148, 236, 245, 294].

В течении долгих лет ХБП не считалась столь значимой социальной проблемой на фоне других заболеваний с высокой летальностью. Лишь только в первые годы XXI века на фоне результатов крупномасштабных исследований, такие как NHANES, которые демонстрировали большой процент наличия почечной дисфункции в популяции, ХБП стали уделять серьезное внимание.

В настоящее время сохраняется неутешительная и плачевная ситуация. При существующих простых и доступных методах раннего обнаружения признаков почечной патологии, разработанных принципов нефропротективной терапии, снижающей частоту развития терминальной почечной недостаточности до 50%, значительное число больных по-прежнему попадает к нефрологам лишь на стадии, когда уже необходимо экстренно начинать диализ для спасения жизни, и возможности нефропротекции упущены. Почечная дисфункция, по данным авторов, отмечается у каждого четвертого пациента с кардиопатологией, но специфические «почечные» факторы ССР, выходящие на первое место у этих больных и влияющие на прогноз, большинству врачей мало известны. В этой связи, можно предположить неэффективность как нефро-, так и кардиопротективного лечения у пациентов с почечной дисфункцией [76, 170, 185, 211, 240, 241].

Возможными причинами такого положения можно отметить следующие:

1. Как правило, большинство ХБП долгое время протекают бессимптомно, не вызывая никаких жалоб, заставивших бы больного обратиться к врачу.

2. Самыми распространенными в популяции ХБП являются вторичные нефропатии при АГ, СД и других системных заболеваниях. Наблюдаясь у терапевтов, кардиологов и эндокринологов, пациенты не привлекают врача-нефролога, до того момента, когда возможности нефропротективного лечения уже минимальны (на поздних стадиях заболевания).

3. На данный момент нет единой системы учета пациентов с нарушенной почечной функцией, и отсутствуют универсальные подходы к оценке тяжести данной патологии.

4. Существующие ранние физикальные и лабораторные признаки патологии почек часто имеют размытую картину, не вызывая врачебной настороженности. А у пожилых пациентов начальные симптомы почечного заболевания могут рассматриватся врачами как «возрастная норма».

Нельзя не отметить быстрый рост пациентов, которым необходимо проведение дорогостоящего заместительного лечения. Так, в 2005 г. в США, по данным авторов, на лечение пациентов в терминальной стадии ХПН было потрачено около 6,5 % бюджета Medicare. Каждый год эти расходы увеличиваются приблизительно на 7-8 %. В Европе на обеспечение одной лишь гемодиализной терапии каждй год тратится 2 % бюджета здравоохранения. В РФ уровень обеспеченности граждан методами заместительного лечения почек при аналогичных затратах, в среднем, в 3—6 раз ниже, чем в европейских странах, и в 11-13 раз ниже, чем в США [226, 228, 232, 233, 270].

Неуклонное увеличение в мире числа болезней сердца и сосудов в мире чревато в скором времени ростом нуждаемости в заместительном лечении почек. Очевидно, что это окажется малопосильным даже для экономики более развитых в индустриальном отношении стран [297-299].

Таким образом, ХБП является не только медицинской, но и социально-экономической мировой проблемой. Рост числа пациентов с ХБП определяет целесообразность исследования распространенности данного заболевания, включающего его раннюю диагностику, проведение мер по первичной, вторичной профилактике, немедикаментозные (например, диетические) и медикаментозные методы лечения [239, 249, 284].

В последние годы, ряд крупномасштабных исследований продемонстрировал неуклонный рост ХБП в общей популяции, сопоставимый с увеличением заболеваний сердца и сосудов. Так, отмечалось повышение

численности больных ХБП среди взрослого контингента - до 11% при сплошном исследовании [11,237].

По данным множества авторов, почечная дисфункия является одной из главных причин прогрессирования кардиоваскулярной патологии [250, 257, 259, 260]. Вследствие повышения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) возникают патоморфологические изменения почечных клубочков, что в итоге приводит к образованию и прогрессироанию гломерулосклероза. Нарушенная функия почек также, в свою очередь, утяжеляет течение ССЗ [74, 127].

В США, Австралии, странах Европы, Японии, Китае, из общей популяции, процент больных ХБП составляет, в среднем 11- 21 % и возрастает до 36-50 %. [31, 266, 269, 300]

По данным A.J. Collins и соавторов, без наличия кадиоваскулярного заболевания и СД, наличие ХБП наблюдается примерно в 6 %. Тогда как число больных с ХБП на фоне АГ увеличивается до 15 %. При наличии же СД с АГ. Процент пациентов с ХБП составляет около 43 % [47, 202, 232, 299].

Данные, представленные Московоским городским регистром, которые были собраны по результатам анализа обращений больных к нефрологам, показали, что наиболее распространенными среди ХБП были хронический пиелонефрит и хронический гломерулонефрит. Далее, в порядке убывания, диабетическая нефропатия и гипертензивный нефросклероз [63, 85, 233]. По всей видимости это связано с особенностями контингента нефрологических больных.

По данным современных исследований, АГ, ХСН, СД, возраст являются главной причиной возникновения ХБП. При этом отмечена значительно меньшая втречаемость первичных заболеваний почек среди пациентов терапевтических отделений больниц. [196-198, 279-281]

ССЗ является ведушим и главным фактором летальности населения всего мира [46, 80]. ССЗ особо часто встречаются лиц пожилого контингента. Результаты исследований показывают, что 1/3 - 2/3 лиц старше 60 лет имеют в

анамнезе АГ. На основании результатов статистики, частота патологии сердца и сосудов напрямую связана с возрастом пациентов [38, 46].

Так, процент летальности от ишемической болезни сердца (ИБС) у лиц старше 65 лет равна примерно 70–80 %. Среди лиц 60–69 лет - летальность в течение 1-го месяца после пренесенного инфаркта миокарда составляет около 34 %. В возрасте от 70 до 79 лет умирает – 44 %, от 80 до 89 лет — 57 %. Процент летальности же в течение 1-го года после перенесенного инфаркта миокарда составляет приблизительно 40; 54 и 69 %, соответственно [108, 118, 289].

Таким образом, ССЗ являются основным фактором летальности пациентов с ХБП. Крупномасштабное исследование причин смертности в большой популяции пациентов с ХБП показал, что летальность больных от сердечно-сосудистых причин в 4,1 раз выше частоты летальности от всех нефрологических заболеваний, в том числе от терминальной стадии почечной недостаточности [46, 111, 149, 194].

Нынешние взгляды о характерах патоморфологических изменений при кардиальной патологии подразумевают пошаговость прогрессирования патологических процессов в сердце и сосудах [10, 149, 236, 280]. На начальных этапах развития поражений в кардиоваскулярной системе у болных отмечаются лишь предрасполагающие факторы ССЗ (факторы риска). Под их воздействием в дальнейшем формируется патологический очаг в почках, сердечно-сосудистой системе, ЦНС. Эти изменения впоследствии приводят к развитию ХБП коронарной недостатоности, заболеваний головного мозга [43, 126, 148].

Анализируя совокупность причин, приводящих к развитию ССЗ, большинство авторов сходны во мнении, что главную роль в формировании и прогрессирование ХБП играет АГ [31, 52, 96, 135]. Наряду с процессом старения населения, растут и риски развития и прогрессирования АГ и ХБП, так как возраст – один из основных причин возникновения этих заболеваний [279-282].

По данным большинства авторов, РААС играет основную роль в развитии и прогрессировании АГ и ХБП [1, 47, 76, 104]. В поледние годы ученые с большей интенствностью продолжают исследовать РААС в аспекте изучения ее влияния на

отдельные звенья патогенеза возникновения кардиоваскулярных и почечных осложнений.

Brenner B. M. И соавторы, еще в 2000 году, пришли к выводу, что РААС – является основной регуляторной системой, участвующей в возникновении и развитии почечной патологии. По этой причине фармакологическая коррекция нарушений в РААС направлена не только на оптимизацию патофизиологических нарушений, но и на улучшение прогноза, способствование обратного развития и замедления прогрессирования ХБП [104, 220, 294].

Наиболее значимым показателем неблагоприятного прогноза у больных с ССЗ является стойкая гиперактивация ренина плазмы [215, 236].

Так, авторами были продемонстрированы прямые корреляционные взаимосвязи между увеличением показателей ренина плазмы и патологическими признаками в сердце и почках на фоне АГ [157-160]. Таким образом удалось доказать взаимосвязь увеличенной концентрации альдостерона в плазме с ростом как кардиоваскулярных, так и нефрологических осложнений [250-253, 280].

Ввиду щирокой распространенности и значимости в развитии ССЗ, АГ большинством авторов причислена к социально значимым болезням [59, 64, 86-89].

Особо подчеркнем, что по данным крупномасштабных исследований, показатели уровня распространенности АГ в России неутешительны. Около 40 % среди взрослой популяции имеют значения артериального давления (АД), превышающие 140/90 мм рт. ст. [118].

Невзирая на все силы со стороны исследователей, а также министерства здравоохранения Российской Федерации, направленные на борьбу с АГ, она продолжает оставаться в числе основных медико-социальных проблем современного общества [109-111, 151].

Связано это прежде всего с эпидемиологическими особенностями этого заболевания. Ведь АГ, являясь мощнейшим катализатором развития и прогрессирования таких кардиоваскулярных осложнений как инфаркт миокарда,

острое нарушение мозгового кровообращения, которе играют значимую роль в увеличении показателей летальности в РФ [45, 46, 56, 154].

Значения цифр АД определяют как дальнейший жизненный прогноз у пациентов с АГ, так и уровень развития патоморфологических изменений в органах-мишенях [162, 213, 271].

Результаты крупномасштабного исследования, проведенного в 2009 году в рамках Федеральной программы «Профилактика и лечение АГ в Российской Федерации», посвященного анализу эпидемиологических особенностей АГ в общей популяции продемонстрировали следующие данные:

1. Общая распространенность АГ среди населения составила 40,8 %.
2. Распространенность АГ у мужчин составляла: 36,6 %.
3. Распространенность АГ у женщин 42,9 %.
4. Процент осведомленности пациентов о диагнозе АГ составлял 83,9–87,1 %.
5. Принимали АГП 69,5 % пациентов с АГ, среди которых целевых уровней АД достигают 27,3 %, удержиают цифры АД на целевых значениях 23,2 % пациентов [118, 150, 289].

Обобщая данные множества эпидемиологических данных, можно сделать заключение, что повышенные цифры АД (> 140/90 мм рт.ст.) на сегодняшний имеют около 1 миллиарда человек [1, 213, 214, 247, 279].

Кроме того, существуют прямые корелляционные взаимосвязи между значениями АД и риском развития ССЗ, которые не зависят от других факторов риска. Так, чем больше уроень АД, тем риск ССО увеличивается [28, 31, 34, 35].

В последние десятилетия в Государственном научно-исследовательском центре профилактической медицины был проведен ряд исследований, посвященных изучению связей между уровнем систолического АД (САД) и сердечно-сосудистой смертностью [1, 46, 56, 118, 224].

По итогам этих исследований ученые пришли к выводу, что при значении САД более 160 мм рт.ст. (при условии, что риск летального исхода у мужчин с

уровнем САД менее 115 мм рт.ст. принят за единицу) смертность от ИБС увеличивается в 4 раза, от инсульта - в 9 раз [55, 56, 59, 108].

Повышенные значения АД являются главной причиной возникновения неинфекционных заболеваний. Прогнозы ученых неутешительны: в последующие 20-30 лет, заболеваемость АГ в общей популяции, наряду с СД и ССЗ, будет только расти. Прогрессия заболеваемости будет особо заметна в развивающихся странах [43, 46, 118, 213, 271].

Между АГ и почечной функцией имеются плотные связи. Так, недостаточная экскреция натрия и воды, приводящая к почечной дисфункции, имеет большое значение в плане развития патофизиологических этапов гипертензионного синдрома. А повышенные уровни АД усугубляют развитие морфологических изменений в почках из-за спазма сосудов, ишемизации почечной паренхимы, развития артериоло- и, впоследствии, нефросклероза [69-71, 192-194].

Роль ХБП в развитии и прогрессии АГ на сегодняшний день является недооцененной и не до конца изученной. По данным литературы, у больных с ХБП отмечен более высокий процент наличия АГ - 50-60 %, по сравнению с пациентами без нефрологической патологии. Распространенность АГ у пациентов старше 65 лет с ХБП достигает 90% [124, 127, 146, 193]! В США примерно у 26 % пациентов с АГ обнаруживают ХБП (по данным USRDS - UnitedStatesRenalDataSystem) [52, 96, 102].

Распространенность ХБП среди больных ХСН изучена недостаточно, поскольку целевых крупномасштабных исследований в этой популяции не проводилось.

В проведенном за последние десятилетия в различных странах, метаанализе, состоявшем из 15 отдельных исследований, были продемонстрированы весьма неоднородные данные по показателям частоты встречаемости ХСН, связанной с ХБП [57, 81, 176, 245, 299].

Так, самый низкий показатель по ХБП выявили K. Dimopoulos и соавторы [63, 192-194] и составлял 9,3 %. Ученые проводили исследование среди 1102

пациентов в возрасте 36,0 ± 14,2 года. ХСН же у них развилось на фоне врожденных пороков сердца. Самый высокий показатель распространенности ХБП у пациентов с ХСН, был отмечен S. Hamaguchi и соавторами и составлял 71,2 % . В данном случае ХСН развилась на фоне ИБС и АГ [96, 297-299]. В отличае от предыдущнго исследования, здесь обследовался контингент пациенгтов с более высоким функциональным классом ХСН, и с более высокими возрастными показателями.

На основании данных А.М. Шутова, в РФ ХБП обнаруживают примерно у трети пациентов с ХСН. В.Н. Сучков и соавторы выявили, что у 36,7 % пациентов (средний возраст: 57,6 ± 10,6 года) с ХСН наблюдалось снижение показателя СКФ меньше 60 мл/мин/1,73 м2 [57, 58, 77, 81, 127].

Таким образом, своевременное раннее начало лечения АГ позволит как частично регрессировать развитие ХБП на начальных ее этапах, так и замедлить прогрессирование уже диагностированной ХПН различной этиологии [11, 251-253, 281].

На основании результатов таких крупных исследований, как MARVAL, AVOID, RENAAL, AIPRI, PREVEND IT, на сегодняшний день наиболее эффективно используемыми антигипертензивными средствами, являются современные препараты, изменяющие активность РААС, такие как ингибиторы АПФ (иАПФ), БРА, β-адреноблокаторы и прямой ингибитор ренина [104, 184, 203, 205, 210, 220, 225, 265, 288, 294].

1.2. Показатели центральной гемодинамики и артериальной ригидности как факторов сердечно-сосудистого риска при сочетании хронической болезни почек и артериальной гипертензии

В связи с тесной корелляцией междут АГ и развитием патологических изменений в органах-мишенях, в настоящее время исследователи значительное число работ посвящают изучению поражения почек у больных АГ [31, 47].

В настоящее время возросло внимание исследователей к изучению параметров центральной гемодинамики и индекса отраженной волны с точки зрения влияния этих параметров на патофизиологические механизмы в кардиоваскулярной системе [129, 164, 167, 231].

В последние годы, оценивая эффекты различных схем лечения на клинические исходы АГ, стали исследовать влияние терапии на показатели ЦДА и ИА. По данным авторов, АГП различным образом действуют на характер пульсовой волны и центральногемодинамические параметры, невзирая на равную способность понижать системное АД [82,165-167, 242].

Параметры фракции выброса, общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), ригидности артерий и ИА определяют значение ЦДА [129, 142, 143, 303].

Каждое сердечное сокращение сопровождается попаданием объема крови, который равен значению ударного выброса, что вызывает пульсирующие изменения давления в аорте. Аортальная растяжимость определяется частным от деления значения изменения объема на показатель изменения давления. При увеличении показателя ПАД и величины ударного объема, аортальная растяжимость резко снижается. А это, в свою очередь, сопровождается еще большим повышением ПАД, равному отношению ударного объема и растяжимости аорты [119, 173, 178, 199, 212, 216].

Усиление волны отражения от пульсовых колебаний аортальной и артериальной стенок способствует повышению ПАД, происходящее от центра к периферии [218, 231, 230, 235, 238].

Значения среднего и диастолического АД (ДАД) являются относительно постоянными величинами. Показатель аортального САД и САД в плечевой артерии в норме различается на 7 - 36 мм рт. ст. (в среднем приблизительно на 11-16 мм рт. ст.). В молодом возрасте, когда параметры эластичности стенки аорты относительно постоянны, параметры центрального аортального САД (САДао), как правило меньше значения САД на периферии [114-117].

Разность между центральным и периферическим САД получило название амплификационного давления, или же давления усиления. С увеличением возраста его величина как правило снижается [48, 92, 179, 191].

В исследовании - The Strong Heart substudy, проведенном в 2007 году, где было обследовано 2409 больных АГ), были получены неопровержимые данные того, что более независимым предиктором риска развития ССО является именно САДао, а не периферическое САД [221, 227, 272, 297].

Оценка влияния фармакотерапии на показатели центральной гемодинамики была проведена в исследовании ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial). В итоге было доказано, что терапия сочетанием периндоприла и амлодипина оказалась более эффективной в отношении снижения показателей общей смертности - на 11%, смертности от ССЗ - на 24%, мозгового инсульта - на 23%, осложнений ИБС - на 13%, а также вновь возникшего СД 2 типа - на 30%, по сравнению с сочетанием атенолола и бендрофлюметиазида [48, 54, 83, 296].

В это связи, в настоящее время, вопросы исследования воздействия АГТ на показатели ЦДА представляются особо значимыми.

На прогноз исходов многих ССЗ важное влияние оказывают параметры жесткости и эластичности крупных артерий. Увеличение жесткости артериальной стенки определяют как возрастные особенности организма, так и величины АД [218, 248, 268].

В настоящее время доказано, что развитие гипертензионного синдрома провоцирует морфофункциональную перестройкой сердца и сосудо: как миокарда, так и различных сегментов сосудистого русла. Для определения жесткости крупных сосудов «золотым стандартом» на сегодняшний день является измерение величины индекса отраженной волны [133, 195, 208].

Повышение параметров сосудистой жесткости связано с такими кардиоваскулярными факторами риска, как АГ, СД, возраст, курение, увеличение значения общего холестерина (ОХ), и является независимым фактором риска смертности от кардиоваскулярной патологии [133, 155, 242].

Авторами констатировано, что снижение СРПВ на 1 м/с понижает уровень общей летальности на 29 % [169, 186]. Ввиду этого, исследование влияния АГТ на СРПВ и ЦДА позволит снизить общую и сердечно-сосудистую смертность [214, 218, 246].

В.В. Иваненко и соавторами, в 2009 году, были обнаружены независимые корреляции между показателями сосудистой ригидности и значением ОХ. Ученые обнаружили, что возраст является независимым фактором, влияющим на все параметры жесткости артерий и параметры ЦДА. Также было продемонстрировано, что у женщин (особенно в постменопаузе) отмечен более высокий ИА, чем у мужчинм [39, 181].

Ввиду вышеотмеченного можно констатировать, что увеличение сосудистой ригидности является важнейшим предиктором ССР и риска развития кардиоваскулярных осложнений. Повышение параметров артериальной жесткости увеличивают риск возникновения таких осложнений как: инсульт, ИБС, расслаивающая аневризма аорты и в общая смертность от ССЗ [46, 167, 303].

Особо подчеркнем, что в Европейские рекомендации по лечению АГ 2013 года, каротидно-феморальная скорость пульсовой волны включена в перечень признаков поражения органов мишеней [113, 214]. У пожилых пациентов с АГ, а также у лиц, страдающих СД 2 типа в сочетании с АГ, определение сосудистой ригидности представляется особенно важным. У данного контингента пациентов изменения параметров жёсткости артерий являются одним из главных факторов развития АГ у пациентов старших возрастов вследствии возникновения феномена «отражения пульсовой волны». В настоящее время учеными продолжает уточняться степень важности оценки параметров жесткости крупных сосудов. Разрабатываются новые методы определения величин артериальной ригидности [31, 119, 142].

Так, в современные приборы СМАД встраиваются дополнительные опций определения показателей артериальной жесткости [69, 95- 98, 141, 192]. Однако, в настоящее время, не до конца раскрыты аспекты изучения суточной и оффисной

динамики жёсткости сосудов, а также взаимосвязей показателей СМАД, уровня ССР и параметров сосудистой ригидности. Раскрытие этих вопросов позволят усовершенствовать методики диагностики повышенной артериальной ригидности как патологического состояния, являющегося одним из предикторов, определяющих повышение ССР [114-117, 179, 243].

В связи с тем что артериальная жесткость играет одну из главных ролей в патогенезе заболеваний сердца и сосудов, ее изучению учеными были посвящены работы по анализу эластичности артерий путем рассчета СРПВ. Так, например, в исследовании ASCOT–BPLA, где участвовали почти 20 тысяч пациентов с АГ, ученые обнаружили уменьшение параметров артериальной ригидности при применении блокаторов кальциевых каналов, иАПФ и диуретиков по сравнению с блокаторами β-адреноблокаторами [27, 83, 156, 163, 173, 202- 207, 256, 264, 295, 296].

1.3. Качество жизни пациентов с хронической болезнью почек в сочетании с артериальной гипертензией: влияние различных факторов

Впервые понятие - «качество жизни» (КЖ) было введено Д.Р. Элкинтоном в 1966 году в журнале «Annals of the Internal Medicine», где описывались вопросы трансплантации органов [16, 17, 25, 26].

Все большее значение в настоящее время приобретают вопросы о КЖ пациентов с ХПН, являющихся претендентами на проведении операции по трансплантации почки [11, 33, 36, 141].

Согласно высказыванию D. Schatell и соавторов в 1999 году, для пациентов с ХПН реабилитация будет способствовать «жить долго и жить хорошо, несмотря на тяжкое бремя заболевания почек». Причем поддержание высоких значений параметров КЖ является важнейшей задачей психосоциальной реабилитации этих пациентов [11, 124, 228, 273].

Зачительную роль в улучшении КЖ таких пациентов играют немедикаментозые методы физической ребилитации. Еще лет 25-30 назад, когда заместительная почечная и сопутствующая терапия находились на начальных этапах развития, и была направлена лишь на поддержание жизни больных, прогрессирование физической дезадаптации пациентов с ХБП считалось закономерным процессом. В настоящее же время лечение этих пациентов должно быть направлено не только на поддержание жизни, но и на оптимизацию ее качества. Так, современные технологии успешно обеспечивают необходимую помощь на начальных стадиях ХБП, эффективное лечение патологии и терапию осложнений почечной ХПН [11, 233, 273].

Физическая реабилитация занимает особое место в любой области медицины и играет важнейшую роль. Почечная дисфункция не только не является противопоказанием, а наоборот – строгим показанием к физической активности. Ведь именно благодаря специальному комплексу упражнений появляется возможность разорвать порочный круг развития и прогрессирования почечной недостаточности [11, 196-199].

В связи с частым сочетанием ХБП с ССЗ, а в особенности, с АГ, и ввиду пожизненной необходимости больных принимать лекарственные препараты, важное значение имеет степень влияния медикаментов на показатели КЖ [49, 50, 61, 199]. АГ и ХБП, как уже было отмечено ранее, на начальных стадиях развития патоморфологических процессов в организме, протекают в большинстве случаев латентно, без клинических проявлений. В этой связи, после установления пациентам диагнозов, необходимость постоянного наблюдения и регулярного ежедневного приема медикаментозных препаратов могут негативно отразиться на КЖ больных. Значительное влияние на ухудшение параметров КЖ могут оказывать как побочные действия препаратов, так и неудобная схема их приема. При этом, негативное влияние на эти показатели могут привнести даже самые на первый взгляд незначимые побочные действия, такие как сухость во рту, быстрая утомляемость, слабость и т.д., на которые врачи особо не акцентируют внимание [65, 196-199].

Результаты многих исследований свидетельствуют о том, что изменение показателей КЖ у больных с АГ напрямую зависит от степени развития и клинического течения заболевания. Так, продемонстрироваано, что значения параметров КЖ у больных, принимающих АГП ниже, чем у пациентов, не получающих лечения [15, 17, 36, 222]. При этом даже сам факт необходимости неопределенно длительного приема больным медикаментозной терапии может снижать параметры КЖ [7, 162, 217].

В последние годы вопросам вопросу влияния АГП на параметры КЖ больных АГ был посвящен ряд исследований. Так, в метаанализе, объединившим в себя 9 исследований по КЖ было четко доказано, что длительная АГТ не оказывает никакого влияния ни на КЖ в целом, ни на его отдельные его показатели [141, 152, 196-199]. При изучении степени эффективности различных препаратов из группы блокаторов кальциевых каналов ученые продемонстрировали их различное влияние на показатели КЖ. Была установлена способность нифедипина GITS повышать как значение КЖ в общем, так и отдельные показатели по шкалам: умственная и эмоциональная деятельность, общее восприятие здоровья. Влияние же амлодипина на параметры КЖ были сопоставимы с плацебо [207, 256].

В 2003 году Weber с соавторами занялись изучением воздействия БРА телмисартана на показатели КЖ. Так, больным, страдающим неконтролируемой АГ, на фоне терапии иным АГП, его заменяли телмисартаном. То есть, исходные значения больных демонстрировали степень эффективности предыдущегй терапии, а конечные показатели отражали эффективность телмисартана [265, 273].

По итогам исследования было выявлено, что наиболее оптимальные значения параметров КЖ отмечались у больных, принимавших β-адреноблокаторы в комбинации с диуретиками. Более же низкие показатели КЖ наблюдалсиь при назначении телмисартана вместо другого БРА [125, 207, 234, 273].

Показатели индекса КЖ по системе GWBI (Psychological General Well-Being Index, GWBI) рассчитывались в начале и в конце анализа для 3-х групп больных:

- ранее не принимавших никакой терапии;
- получавших АГП, но с неконтролированными значениями АД;
- пациентов, которые принимали АГП, с контролированным уровнем АД

По результатам анализа, в первых двух группах наблюдающихся, на фоне приема телмисартана отмечалось достоверное повышение показателей КЖ [17, 103].

Анализом переносимости и сравнительной эффективности телмисартана и атенолола у больных с умеренной АГ занимались Freytag и соавторы. По итогам анализа было выявлено, что у пациентов с АГ антигипертензивная эффективность телмисартана и атенолола была равнозначной. При сравнении гипотензивного эффекта и безопасности телмисартана и эналаприла у пожилых больных с умеренной АГ, авторы группы – TEES доказали, что АД снижалось с одинаковой степенью достоверности в обеих группах [177, 210, 261, 295, 302].

В ходе анализа больные заполняли опросник SF-36. По результатам исследования средние показатели КЖ в сравнении с исходными достоверно не изменялась и оставались повышенными в обеих группах [103, 162, 217, 273].

Вопросы же взаимосвязи воздействия АГ на самочувствие пациентов и КЖ представляются не до конца изученными. Будучи проинформированным о своем диагнозе больной АГ начинает больше акцентировать свое внимание на физические симптомы (которым он до этого не придавал особого значения), а здоровый в других отношениях человек может, напротив, начать чувствовать себя больным. Stewart и соавторы установили, что ощущение общего здоровья у пациентов с АГ ниже в сравнении с лицами, не имеющими хронических заболеваний. Однако результаты исследований не всегда были однозначными: одни демонстрировали связь АГ с головной болью, головокружением и слабостью, а в других такой взаимосвязи не отмечалось. Можно предположить, что это несоответствие обусловлено неоднородными популяциями участников и различными тест-опросниками для оценки показателей КЖ [7, 15, 16, 213].

В случае, когда ученым все же удастся убедительно доказать связь между заболеванием и параметрами КЖ, улучшение значений его показателей станет одной из важнейших задач терапии больных с АГ [15, 31, 33, 97, 98].

Ввиду вышесказанного, исследование действия и безопасности АГП и их способности воздействовать на показатели КЖ, на сегодняшний день остается актуальным у пациентов с АГ всех возрастных групп.

Отечественные разработки проблемы КЖ больных с ХБП малочисленны. Земченков и соавторы (врачи отделения диализа Санкт-Петербургской Городской Мариинской больницы (Городского Нефрологического центра) в своем издании «Жизнь с хронической болезнью почек» (2013г.) постарались собрать информацию наиболее существенную для пациентов со сниженной функцией почек как на додиализном этапе, так на диализе [37].

В специальной же литературе отсутствуют исследования по параметрам КЖ пациентов с ХПБ, а также у больных с ХПБ в сочетании с АГ. Мало сведений о влиянии общесоматической патологии на отдельные компоненты показателей КЖ.

1.4. Роль антигипертензивных препаратов, статинов и цитопротекторов в современной фармакотерапии больных с хронической болезнью почек в сочетании с артериальной гипертензией

В современном обществе артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее часто встречаемых вариантов патологии сердечно-сосудистой системы. Её распространенность оценивается разными исследователями по-разному, но в целом колеблется от 30-45% среди взрослого населения [1, 8, 9, 21].

Помимо того, что АГ является самостоятельной нозологической единицей, требующей специальной и продолжительной терапии, она зачастую может вести к развитию сопутствующей патологии органов-мишеней, в частности – почек. Особенно актуальной данная проблема видится в связи с высокой частотой встречаемости хронической болезни почек (ХБП). Так, ряд исследователей

утверждает, что распространенность ХБП среди госпитализированных больных терапевтического профиля может достигать 47,8%.[8, 31, 52]

Данные вазоренальные взаимоотношения обладают общими механизмами формирования и прогрессирования, причем АГ часто выступает в роли триггера, индуцирующего развитие местных и системных признаков поражений клубочкового аппарата [146, 196-199]. С другой стороны, известно, что снижение функции почек в свою очередь является фактором ускоренного развития патологии сердечно-сосудистой системы, что ведет к формированию своеобразного «порочного круга» [228].

Таким образом, взаимоотношения почек и сердечно-сосудистой системы выстраиваются по механизму обратной связи и поддерживаются факторами риска, действующими двунаправлено и придающими всей кардио-ренальной системе или «кардиоренальному континууму» патогенетическую устойчивость [175, 280].

У большего числа пациентов, страдающих ХПН почечное поражение ассоциировано с гиперактивностью плазменной РААС, которая имеет главное значение в кардиоваскуляаных процессах. Значительная гиперактивности ренина и альдостерона обнаруживается уже на начальных стадиях ХПН, главным образом у больных с повышенными цифрами АД [11, 31].

Кумулирование в крови и тканях больших концентраций ангиотензина II и альдостерона - главных эффекторов РААС, провоцирует активацию основных патофизиологических звеньев, участвующих в возникновении и прогрессировании ССЗ. Общеизвестно, что ангиотензин II напрямую участвует в формировании поражения эндотелия, АГ. Помимо этого он усиливает развитие окислительного стресса и экссудации, участвующих в атерогенезе коронарных и периферических артерий, вызывает и усугубляет гиперкоагуляцию, приводящую к тромбозу. Непосредственно в миокарде ангиотензин II участвует в поражении кардиомиоцитов, тем самым способствуя прогрессированию ХСН [46, 162, 247]. Вызывая активацию неэпителиальных минералокортикоидных рецепторов, разбросанных в субструктурах сердца и сосудов (в кардиомиоцитах и

миофибробластах), альдостерон участвует в развитии и прогрессировании миокардиальной гипертрофии и фиброза, происходящего при участии гормона, регулирующего продукцию внеклеточного матрикса. Все вышеописанное определяет образование системного эндотелиального поражения, и провоцирует развитие воспалительных процессов в стенках сосудов. Это, в свою очередь, способствует возникновению и прогрессированию атеросклероза эндотелия, а также увеличению значений АД [21, 155, 154].

В процессе развития ХБП у пациентов прогрессируют нейрогуморальные нарушения, вызывающие комплексы патофизиологических реакций, которые участвуют с патогенезе ССЗ. Гиперактивация симпатической системы, на начальных (I и II) стадиях развития ХБП. Впоследствии присоединение в этот процесс плазменной РААС как правило наблюдается у пациентов с АГ, уже в III стадии заболевания. Примечательно, что у нормотоников с легкой почечной дисфункцией не наблюдается участия РААС в развитии функциональных поражений периферических артерий [196-199].

Одной из главных клинических задач и проблем остается выбор оптимальной тактики ведение и лечения больных АГ в сочетании с ХБП. В этом важнейшую роль играют АГП, основная задача которых - подавление гиперреактивности процессов РААС. Для этой цели в современной кардиологии активно используются такие АГП как иАПФ, БРА, β-адреноблокаторы, а также прямой ингибитор ренина [210, 215, 265, 295, 302].

Большинство используемых в практике препаратов, снижающих артериальное давление, обладают мало отличающимися гипотезивными эффектами. Однако при прогрессировании и длительном существовании данного вида сосудистой патологии нередко наблюдается редукция и ослабление антигипертензивных эффектов лекарственных препаратов. Особенно данная проблема усугубляется на фоне присоединяющейся патологии почек. Максимальным органопротективным эффектом среди АГП обладают иАПФ и БРА, блокирующие различные звенья РААС. Эти классы лекарственных средств относятся к первой линии терапии АГ и являются препаратами выбора при

наличии осложнений АГ и поражения органов-мишеней. Выбор неадекватной тактики лечения АГ в сочетании с патологией почек ведет к ухудшению состояния больного, дестабилизации в работе органов и систем с последующим развитием ХБП, что еще больше усложняет поиск корректной схемы лечения [215, 265, 295, 302].

Помимо повышения цифр АД, гиперактивация РААС вызывает также и прогрессирование нарушений функций эндотелия, патологическое ремоделирование в кадиоваскулярной системе, развитие патофизиологических изменений в ткаеях органов-мишеней. Несмотря на то, что иАПФ и БРА повышают концентрацию в крови ренина (по принципу обратной связи) [215, 265, 295, 302].

Целесообразность использования иАПФ, БРА и прямых ингибиторов ренина определена, главным образом, влиянием локальной РААС в развитии почечного поражения. РААС, по определению B.M. Brenner (2000), является наиважнейшим активатором развития патоморфологических изменений, приводящих к ХБП. Именно по этой причине основной задачей лечения пациентов с ССЗ и ХБП является на благоприятное влияние на течение, прогноз, а также на и регрессию патофизиологических процессов в почках [104, 220]. С этой целью, на сегодняшний день наилучшим образом справляются именно иАПФ и БРА, однако, блокада РААС в лучшем случае замедляет, но не предотвращает развитие ХПН [215, 265, 295, 302].

В 2012 году на конгрессе в Берлине, с целью обеспечения полноценной и длительной коррекции почечной дисфункции, был рекомендован многосторонний терапевтический подход, который бы с различных сторон воздействовал на основные патогенетические процессы, вызывающие и усугубляющие ХБП [196-199].

С этой целью ученые определили ряд стратегий для нефропротекции: лечение антибактериальными и противовирусными препаратами, иммуномодуляторами. Из приоритетных для этого гипотензивных средств выделили иАПФ или БРА. При необходимости было обосновано назначение

препаратов для дополнительной АГТ, антиангинальных медикаментов. Из диетических особенностей было рекомендовано ограничить в рационе продуктов с высоким содержанием белка, уменьшить количество употребляемой поваренной соли. Кроме того было предложено осуществление строгого гликемического контроля пациентам с СД, коррекция липидного прфиля, анемии (при ее наличии), отказ от курения, коррекция ожирения [215, 265, 295, 302].

Помимо этого, на начальных этапах терапии целесообразно проведение мониторинга АД, определение уровней протенинурии, клубочковой фильтрации. Для этих целей оправдано использование различной медикаментозной терапии, напрвленной на коррекцию выявленных факторов риска. Основное же заболевание необходимо лечить до достижения ремиссии [215, 265, 295, 302].

В последние годы было проведено много исследований, напраленных на оптимизацию и изучение эффективности лечения этой группы пациентов препаратами из классов блокаторов кальциевых каналов, β-блокаторами, цитопротекторами и липидкорригирующими средствами, эффекторами оксида азота, блокаторами эндогенных вазоконстрикоров, препаратами, ингибиторами факторов роста, и другими группами медикаментов [27, 154, 288, 295, 302].

Ввиду того замедления процессов гипертрофии миокардиальных клеток, стимуляции образования окиси азота и его производных, активации пролиферации фибробластов, БРА обладают широким спектром действия, включающим такие эффекты как расширение сосудов, активацию клеточной дифференцировки, ингибицию факторов роста, усиление регенеративных процессов в тканях [163, 2-2-204, 210].

В отличии от иАПФ, БРА обеспечивают наиболее полное селективное ингибирование РААС, поскольку они осуществляют блокаду рецепторов ангиотензина II вне зависимости от причин и механизмов их образования. Этот класс лекарственных средств обладает высокой степенью гипотензивного действия и хоро переносится больными [91, 120, 141. 215, 260, 288].

В 1989 году был выпущен первый представитель БРА - лозартан, который быстро нашел в практической медицие широкое применение для лечения

пациентов с АГ. Лозартан обладает длительным 24 часовым гипотензивным действием, которой определяется главным образом содержанием EXP-3174 - действующего метаболита, высокоафинного к ангиотензину I [75, 142, 160].

В ряде крупнейших исследований последнего десятилетия, таких как ЭЛЛА (изучение антигипертензивного эффекта лозартана и эналаприла) и LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study) было продемонстрировано, что лозартан обеспечивает стойкое пролонгированное антигипертензивное действие и способен осуществлять адекватный контроль значений АД. Помимо этого у лозартана были выделены и органопротективные эффекты у пациентов с АГ, а также и позитивное воздействие на показатели КЖ больных [19, 128, 177, 187, 188, 208, 274].

В исследование LIFE приняло участие 9193 пациента от 55 до 80 лет с АГ и гипертрофией левого желудочка. Оно длилось 5 лет и стало основным исследованием, на результаты которого на сегодняшний день опираются практические врачи, выбирая в качестве АГТ лозартан, так как итоги испытаний доказали эффективное влияние этого препарата на конечные точки при АГ [19, 177].

После короткого 2 - недельного плацебо - приема пациенты со значениями САД от 160 до 200 мм рт.ст. и ДАД от 95 до 115 мм рт.ст. делились на группы лозартана и атенолола [208, 274]. При недостижении целевых значений АД, к терапии добавляли гидрохлоротиазид или другие препараты кроме иАПФ и β-блокаторов. По завершении испытаний ученые обнаружили, что общая летальность была выявлена у 104 больных из группы атенолола, и у 63 - лозартана (p=0,002). Количество умерших пациентов от ССО в по итогам исследования составило в группе атенолола – 61 человек, лозартана 38 пациентов (p=0,028).

По числу развития острого ИМ были продемонстрированы следующие данные: в группе лозартана он развился у развился у 41 больного, атенолола- у 50 пациента (p=0,373). Количество больных с ишемическим инсультом - у 51 (в группе лозартана) и 65 (в группе атенолола) (p=0,205). По причине обострений ХСН

было госпитализировано 32 пациента из группы лозартана и 55 - атенолола (p=0,019) [177, 274].

По итогам исследования было продемонстрировано превосходство лозартана над атенололом как по антигипертензивному действию так и в плане уменьшения гипертрофии левого желудочка, которая является одной из основных причин развития ССО [75, 177]. Хотя исходно у больных СД обеих групп не отмечалось различий по гликемическому профилю, по иготам исследования было обнаружено свойство лозартана повышать сенситивность тканей к инсулину. Также было отмечено, что в у пациентов, принимавших лозартан снижалась в крови концентрация мочевой кислоты - на 29% (p=0,004). Это говорит о том, что он обладает еще и урикозурическим эффектом. А ввиду того, что повышение в крови концентрации мочевой кислоты является одним из предикторов развития ССЗ, а главным образом АГ, то значение этого параметра имеет немаловажное значение.

Из вышеописанного следует, что лозартан является единственным лекарственным средством в своей группе, который обладает свойством понижать концентрацию мочевой кислоты в крови [13, 188, 206-208]. Вероятно, что это связано с прямой ингибицией отвечающей за реабсорбцию уратов, урат-анионной помпы в проксимальных канальцах. Таким образом, лозартан целесообразно применять у пациентов АГ, сопровождающейся гиперурикемией [206-208, 219, 229, 244].

Отметим, что данная способность лозартана была доказана еще ранее. В 1999 году в своих испытаниях J. Puig и соавторы в двойном слепом исследовании доказали свойство лозартана понижать значение мочевой кислоты у пациентов АГ. Авторы показали, что при приеме лозартана на протяжении 4-х недель отмечался достоверный урикозурический эффект. Отличии от своего “одногруппника” – эпросартана [263, 275, 277, 290].

При изучении сравнительного действия между лозартаном и ирбесартаном, у первого выявлялось достоверное снижение концентрации мочевой кислоты в крови на 7%. А у ирбесартана подобного эффекта не наблюдалось [263, 275, 290].

В целом, резульаты LIFE продемонстрировали, что для получения необходимого действия, пациенту необходимо подобрать наиболее приемлемую дозу лозартана. У 50% пациентов, которые принимали 100 мг препарата, было отмечено наиболее оптимальное органопротективное действие [19, 177].

В исследовании ЭЛЛА авторы сравнивали у пациентов с АГ гипотензивные и органопротективные (в т.ч. влияние на згачение микроальбуминурии) свойства лозартана и эналаприла. Здесь также была показана высокая степень эффективности лозартана у пациентов с АГ [128].

В последние годы немаловажную роль придают значению микроальбуминурии, как предиктора ренодисфункции. Учеными активно исследуются возможности ее фармакокоррекции микроальбуминурии у пациентов с АГ. Величина этого показателя говорит об уровне патологического процесса в почках и пациентов с АГ, и больных с АГ в сочетании с СД и диабетической нефропатией [157-159, 220, 300].

В данном контексте микроальбуминурия является одной из причин возникновения ССО у пациентов с АГ [62, 69].

В 1995 году B.A. Soffer вместе с соавторами провели исследование, где приняло участие 122 больных АГ. Авторы изучали степень эффективности лозартана при его назначении в различных дозироках:

1. 50 мг один раз в сутки
2. 100 мг один раз в сутки
3. 50 мг два раза в сутки

Больным, которые по прошествии 4-х недель не достигли оптимальных значений АД, к лозартану добавлялся гидрохлортиазид в дозе 12,5 мг в сутки. По итогам анализа, проведенное СМАД показало, что наибольший гипотензивный эффект был отмечен у больных, которые принимали лозартан в однократной суточной дозировке 100 мг, или же дважды в сутки по 50 мг, по сравнению с пациентами, принимавшими препарат по 50 мг однократно. При этом более выраженное понижение уровня АД (около 6/4 мм рт.ст.) выявлялось при добавлении к терапии гидрохлоротиазида [75, 120, 141, 207].

Отметим особо, что гипотензивное действие лозартана было выше у пациентов с исходно увеличенным показателем активности плазменного ренина [202-204].

Итоги ранее описанных крупномасштабных и более мелких исследований показали что препарат класса БРА лозартан высокоэффективен у пациентов с АГ в отношении органопротекции и длительного адекватного контроля АД [75, 120, 160, 219, 229, 244, 263, 277].

Но несмотря на всю собранную доказательную базу, аспекты воздействия терапии, с применением БРА, в сочетании с липидкорригирующим лечением статинами и с миокардиальными цитопротекторами на показатели ЦДА, сосудистой ригидности и КЖ пациентов с АГ представляются не до конца освещенными.

Миокардиальные цитопротекторы - это средства различной природы, эффекты которых обусловлены не только гемодинамическим действием, но и оптимизацией энергетического баланса, а также с их благоприятнгым влиянием на процессы в дыхательной цепи, оптимизацию антиоксидантной активности и корригирование окислительных реакций свободных радикалов. Кроме того, препараты данной группы оказывают непосредственное действие на кардиомиоциты. Вследствие этого они оказываются наиболее “устойчивыми” при ишемии. Это, свою очередь, тормозит развитие ремоделирования миокарда [3, 67, 73, 79, 144].

На сегодняшний день отсутствует общепринятая классификация миокардиальных цитопротекторов. Существует градация этих средств по принципу распределения фармэффектов.

В 1960 – 1980 гг. были синтезированы такие цитопротективные вещества, как цитохром С, поляризующая смесь, инозин, АТФ. Но заметного эффекта от их клинического применения, в плане влияния на оптимизацию состояния пациентов с ССЗ выявлено не было [3, 90, 144].

В 2011 году на Европейском кардиоконгрессе в Париже было констатировано, что не только процессы атеросклероза в кардиоваскулярной

системе являются предикторами ишемических процессов. 50 % случаев возникновения ИМ выявляется в больных без критического стеноза артерий [73, 78, 209].

Ввиду этого был рекомендован несколько другой подход к лечению пациентов с ИБС. Так, было рекомендовано оказывать прямое воздействие на кардиомиоциты – как на главные мишени ишемии. Однако по этой причине возникла проблема выбора степени кардиопротекции в заисимости от уровня ишемизации вне зависимости от причинного фактора. Ведь полноценное обеспечение кислородом миокарда - основное условие для выделения необходимого (в целях оптимального функционирования) количества энергии [3, 67, 90, 209].

Аналог гамма-бутиробетаина - мельдоний является ярким представителем класса миокардиальных цитопротекторов. Мельдоний ингибирует гамма-бутиробетаингидроксиназу, что позволяет уменьшать выработку карнитина, снижать окислительные процессы свободных жирных кислот посредством ингибиции их поступления в митохондрии. Кроме того препарат ингибирует проникновение жирных кислот избирательно, то есто только длинноцепочечные, а короткоцепочечные жирные кислоты проникают в митохондрии беспрепятственно и там окислятся. Недоокисленные же жирные кислоты не кумулируют [20, 44, 66, 72, 122].

Мельдоний - мощнейший обратимый ингибиторов γ-бутиробетаин-гидроксилазы. Она, в свою очередь, ускоряет конвертирование γ-бутиробетаина в карнитин. Препарат уменьшает карнитин-зависимое поступление жирных кислот в митохондрии мышц [136-138]. Причем, селективная блокада окислительных реакций жирных кислот не сопровождается токсическим эффектом на дыхание митохондрий [254-255].

Кроме того учеными был выявлен такой важнейший эффект мельдония, как антиоксидантный. Препарат уменьшает неблагоприятное воздействие окислительного стресса вследствии снижения процессов перекисного окисления липидов и активации эндогенных антиоксидантов [90, 136-138].

А благоприятные эффекты мельдония на функцию сосудистого эндотелия, и оптимизация им сосудистого тонуса ярко доказаны как в исследованиях в так и в практике врачей-клиницистов.

В последние года предметом активного обсуждения являются и прочие патофизиологические процессы, которые ведут к повышению биодоступности оксида азота под влиянием мельдония. В особенности это касается процессов уменьшения скорости его свободнорадикальной инактивации [66, 122].

Среди прочего, мельдоний обладает такими сосудистыми эффектами, как уменьшение общего ОПСС, устранение сосудистого спазма, которые связаны с действием адреналина и ангиотензина [136-138].

Помимо вышеотмеченного, мельдоний способен повышать сенситивность тканей к инсулину, в связи с перестройкой метаболических взаимовлияний глюкозы и липидов [136-138].

Итоги таких крупномасштабных исследований последнего десятилетия, как MILSS, MILSS I, MILSS II, продемонстрировали, что у мельдония отмечается выраженное антиишемическое действие у пациентов с ИБС и ИМ. Также быдо выявлено оптимизирующее влияние препарата на устойчивость к физической нагрузке, урежение частоты и интенсивности болевых ощущений при стенокардии, снижение использования нитросодержащих антиангинальных препаратов, в том числе у пациентов пожилого возраста. Среди прочего, мельдоний оказывает оптимизирующее влияние на параметры физического и психологического компонентов КЖ больных [20, 44, 122].

В настоящее время мельдоний разрешен и актино применяется также здоровыми лицами ввиду способности оказывать физиологическое регулирующее воздействие на организм в целом [73, 122].

Подробные результаты изучения и анализа эффектов мельдония отражены в работах Дзерве В.Я., Калвиньш И.Я., Михина В.П., Стаценко М.Е., Хайшева Л.А., Хлебодаровой Ф.Е. и соавторов. В их работах активно обсуждается возможность применения метаболических цитопротектров (в частности, мельдония) в комплексной терапии пациентов с АГ [8, 20, 44, 66, 72, 122, 136-138, 254, 255].

Положительное действие мельдония на эндотелиальную функцию, функцию гладкомышечных клеток сосудов может увеличивать антигипертензивный и сосудистые эффекты гипотензивных препаратов основных классов, что влияет на оптимизацию мониторинга уровней АД.

Обладая широким спектром цитопротекторных эффектов, таких как: защита эндотелия, миокардиальная кардиопротекция, мельдоний способен нивелировать отрицательное действие повышенного АД на сердечно-сосудистую систему а, следовательно, уменьшить у пациента степень ССР.

Придобавлении мельдония к “традиционной” терапии АГ, учеными был выявлен целый ряд положительных кардиоваскулярных эффектов: ангиопротекция, снижение прогрессирования гипертрофии миокарда левого желудочка, повышение диастолического наполнения, и др. Однако стоит отметить, что эти эффекты наблюдались при добавлении препарата к стандартной АГТ [44, 136-138].

Немаловажным является обнаруженное дополнительное уменьшение значений АД, а также оптимизация суточного его профиля. В свою очередь, это позволяет снижать дозировки стандартных основных лекарственных препаратов, применяемых при АГ, что способствует уменьшению возникновения побочных эффетов от них [44, 136-138].

Особо важны вышеописанные положительные эффекты мельдония у больных СД и метаболическим синдромом, поскольку, как уже было отмечено ранее, препарат способен тормозить развитие инсулинорезистентности, а у лиц пожилого возраста оптимизмрует когнитивную функцию [44, 136-138].

Что касается дозировок и режимов назначения мельдония у больных АГ необходимо подчеркнуть, что в исследованиях авторов его назначали пациентам в дозировке 500 – 750 мг/сут в течении 2 – 3 месяцев. Но Калвиньш И.Я. и соавторы в свои работах пишут о том, что положительное действие мельдония на пациентов при АГ смогут полноценно проявиться при его назначении в более высоких дозировках, например, 1000 мг/сут, и в течении более продолжительного времени – несколько месяцев [44, 138].

Ряд ученых также полагает, что в составе комплексного лечения препарат будет проявлять свои позитивные эффекты и при других вариантах течения АГ, например, при резистентной форме АГ или при АГ, связаннной с ХБП [136-138].

Пациентов с хроническими хаболеваниями, сопровождающимися дислипидемией необходимо вести с учетом, наряду с органопротекцией, оптимизации нарушенного липидного профиля. При этом, медикаментозную фармкоррекцию измененных липидных показателей нужно проводить лишь после обследования пациента на предмет наличия вторичной дислипидемии, и, насколько это возможно, исключения факторов ее возникновения [4-6, 30, 32].

В последние годы перспективным в кардиологической практике стало использование статинов, причем не только для оптимизации липидных показателей, но и для профилактики и терапии ИБС [172, 199, 237].

Крупная японская фармкомпания Shionogi в 2003 году выпустила синтетический ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы IV поколения - розувастатин. Препарат был способен проникать в печеночные и плазменные клетки, понижать скорость образования в печени ХС, тормозить повышенный захват липопротеидов из плазмы. По своей химической структуре и путям метаболизма розувастатин существенныо отличается от аторвастатина [34, 35, 59, 60, 68, 112, 130, 131, 200, 223].

С течении последних 15 лет был проведен ряд важнейших исследований, целью которых был сравнительный анализ эффективности розувастатина и статинов старших поколений [132, 134].

Крупнейшим исследованием в этой области стала программа Galaxy, которая представляла собой комплекс из 18 рандомизированных многоцентровых исследований. Можно сказать, что в основном благодаря их результатам розувастатин получил широкую популярность и стал активно применяться в клинической практике [189]. Нельзя не отметить ряд исследований по изучению конечных точек в аспекте воздействия на липидные показатели и воспалительные параметры. К ним относятся - Discovery, Lunar, Comets, Orbital, Pluto, Stellar, Mercury–I, Mercury–II. Исследования Asteroid, Meteor, Orion были посвящены

вопросам развития атерогенеза в коронарном и каротидных бассейнах. Испытания - Aurora и Jupiter , посвящались степени влияния розувастатина на клинические исходы пациентов [190, 201, 267]. В исследвании – Corona, авторы изучали степень влияния розувастатина на кардиоваскулярный прогноз у пациентов с ХСН с исходно пониженными значениями липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и с повышенным ССР [274, 282, 283].

Активные клинические испытания розувастатина, проделанные программой GALAXY, дали обширную доказательную базу, позволяющую сделать вывод о высокой эффективности хорошей переносимости терпии этим прапаратом, в том числе в высоких дозировках, до 40 мг/сут [283, 285, 291-293].

Ввиду вышеописанного, констатируем, что статины в значительной степени снижают ССР и летальность у больных с нарушением липиднх показателей и/или диагностироанной сердечной патологией. Кроме гиполипидемического действия, статины способны проявлять и плейотропные свойства [4-6].

Так, воздействуя путем сложных механизмов на эластичность, уровенькальциноза сосудов является одним их основных влияний статинов. К этим эффектам также можно отнести морфофункциональные перестройки, возникающие в связи с воздействием на сосудистый тонус и среднее значение АД, процессы ремоделирования. Все вышеотмеченные влияния зависят как от дозировки препарата, так и от длительности лечения статинами [189, 190, 201, 261, 267].

Ряд исследований у больных с дислипидемией показали уменьшение показателей центральной гемодинамики, сосудистой ригидности после, как минимум, 6 месяцев статинотерапии [283, 285, 291-293]. Так, в проведенном плацебо-контролируемом, двойном слепом рандомизированном испытании, 12-недельное лечение малыми дозами аторвастатина у больных с дислипидемией и АГ способствовало повышению сонно-бедренной СРПВ на 8%. Этот результат говорит о том, что вследствии уменьшения липидов в стенке артерий, приводящее к повышению коллагенообразования в начале лечения статинами, закономерно

ведет к увеличению показателей сосудистой ригидности [283, 285, 291-293]. Наряду с этим, значения САД и ДАД в группе, получающей статинотерапию, были более высокими по отшошению к группе сравнения, однако достоверных различий отмечено не было. У больных с нормальными липидными показателями тоже выявлялось позитивное действие на эластичность сосудов от статинотерапии [210, 247, 291-293].

Но на сегодняшний день не до конца освещены вопросы воздействия сочетанного лечения с применением БРА, миокардиальных цитопротекторов и статинов на центральногемодинамические параметры, показатели артериальной ригидности и значения КЖ у пациентов с ХБП в сочетании с АГ. Это и послужило основанием для проведения настоящего исследования.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Клиническая характеристика больных

Диссертационная работа была проведена на базе кафедры факультетской терапии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова» Министерства здравоохранения России. Набор тематических больных осуществлялся в терапевтических отделениях РКБ Министерства здравоохранения КБР города Нальчика с 2011 по 2013 гг.

2.2 Материалы исследования

В ходе выполнения научно-исследовательской работы скрининг больных осуществлялся среди всех пациентов с АГ, обследованных и пролеченных в отделениях РКБ КБР. За период с 2011 по 2013 гг. в терапевтическое отделение РКБ КБР было госпитализировано 465 пациентов с диагнозом АГ. В это же время в кардиологическое отделение было госпиталицироано 588 больных с диагнозом АГ.

Из этого числа больных в исследование было включено 50 пациентов с диагностированной АГ.

Критериями включения больных в исследование было: наличие АГ 1 и 2 степени, наличие ХБП 3-й стадии, возраст от 45 до 72 лет, длительность АГ около 10 лет. Отсутствие адекатной АГТ.

Критериями исключения из исследования являлись:

- Инфаркт миокарда и ОНМК в анамнезе
- Хронические заболевания печени
- Анемии средней степени и тяжелого течения, при значении гемоглоби-

на менее 90 г/л

- Онкологические заболевания
- Врожденные и приобретенные пороки сердца.
- Заболевания щитовидной железы
- СД 1 и 2 типа
- Хроническая сердечная недостаточность (NYHA I–IV)
- Морбидное ожирение
- Регулярный прием АГП

Характеристика пациентов, вошедших в исследование, представлена в таблице 1

В исследовании участвовал 31 мужчина и 44 женщины. Средний возраст пациентов составлял 62,6±6,8лет.

При этом, у 50 (67%) больных наблюдалась АГ 1 и 2 степени. Из них, у 21 пациента (42%) отмечалась АГ 1 степени, у 29 больных (58%) - АГ 2 степени среднего и высокого риска (РМОАГ/ВНОК, 2010). В среднем длительность АГ пациентов, включенных в исследование составляла - 5,8±4,4 года. У всех пациентов отмечалась дислипидемия, критериями которой были следующие липидные показатели: ОХ > 4,9 ммоль/л, холестерин (ХС) ЛПНП > 3,0 ммоль/л , ХС ЛПВП < 1,2 ммоль/л (для женщин) и ХС ЛПВП < 1,0 ммоль/л (для мужчин), триглицериды (ТГ) > 1,7 ммоль/л (согласно критериям Европейского кардиологического общества 2013 года).

Контрольная группа состояла из 20 обследованных людей: 10 женщин и 10 мужчин, средний возраст которых составлял: 48,2±8,8 года, соматически здоровых лиц, у которых в анамнезе не отмечалось кардиоваскулярной патологии и нарушений обмена углеводов. Группа сравнения была сопоставима с остальнми по возрастным и половым признакам. Уобследованных группы контроля при повторных измерениях методом Н.С. Короткова были отмечены значения АД менее 140/90 мм рт. ст. [243, 262]

Из сопутствующей патологии были выявлены заболевания желудочно-кишечного тракта: язвенная болезнь желудка – у 2 пациентов, хронический

гастрит – у 11 больных, хронический панкреатит – у 3 пациентов, хронический холецистит – у 3 больных, хронические заболевания органов дыхания – у 3 пациентов, дорсопатия: остеохондроз позвоночника – у 8 пациентов.

Таблица 1 — Клинико-демографические характеристики обследованных пациентов

Показатель	**1-ая группа (ХБП III + АГ) n=25**	**2-ая группа (АГ) n=25**	**3-ая группа (ХБП III) n=25**	**4-ая группа (здоровые) n=20**
Средний возраст, годы	61±8	63±7	62±7	63±7
Мужчины, n (%)	10 (40)	11 (44)	10 (40)	10 (50)
Курящие, n (%)	5 (20) *	7 (28) *	5 (20) *	0 (0)
АГ, n (%)	25 (100) *	25 (100) *	0 (0)	0 (0)
1 степени, n (%)	10 (40) *	11 (44) *	0 (0)	0 (0)
2 степени, n(%)	15 (60) *	14 (56) *	0 (0)	0 (0)
ХСН (1-2 ФК по NYHA), n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Калий, мэкв/л	4,9±0,80	4,7±0,50	4,9±0,80	4,1±0,40
Натрий, мэкв/л	142±3,60*	137±3,06	140±2,90*	130±3,08
Мочевая кислота, мкмоль/л	443±91*	334±90	380±94	267±88
Уровень гемоглобина. г/л	137±23	138±15	137±22	139±11
Креатинин крови, мг/дл	1,33[1,11;2,01] *	0,84[0,79;1,01]	1,31[1,08;1,74] *	0,78[0,70;1,01]
Альбумины, г%	3,6±0,8	4,2±1,0	3,8±0,9	4,4±0,8
Альбуминурия, мг/сут	8,3[5,1;11,8] *	3,47[2,5;3,9]	7,3[4,8;10,2] *	3,07[2,5;2,8]
ГЛЖ, n (%)	9 (36) *	6 (24) *	4 (16) *	0 (0)
СКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73м2	47,3±11,1**	75,4±7,6	45,7±11,8**	106,8±14,3

CHA2DS2-VASc, баллы	5±1*	3±1	2±1	2±1
ГЛП, n (%)	25 (100) *	25 (100) *	25 (100) *	0 (0)
ОХ, ммоль/л	5,88±0,9*	5,91±0,8*	5,96±0,9*	4,0±0,5
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,31±0,7*	3,07±0,6*	3,24±0,7*	2,1±0,6
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,2±0,6	1,1±0,5	1,2±0,5	1,9±0,4
ТГ, ммоль/л	1,8±0,5	1,7±0,5	1,7±0,4	1,9±1,2

Примечание: * - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001 - в сравнении с контрольной группой

На момент начала проведения исследования больные не имели обострений вышеперечисленных хронических заболеваний и не принимали медикаментозной терапии.

Все обследованные пациенты подписывали добровольное информированное согласие. За сутки до исследования отменялся прием лекарственных средств.

Первую группу составили 25 пациента, которые получали в составе сочетанной терапии лозартан (Блоктран, ОАО “Фармстандарт-Лексредства”, Россия) в дозе 100 мг однократно утром в 8.00, дилтиазем 180 мг 1 раз в сутки (Дилтиазем Ланнахер ретард, “Ланнахер Хайльмиттель ГмбХ”, Австрия), розувастатин (Акорта, ОАО “Фармстандарт-Томскхимфарм”, Россия) 10 мг вечером в 20.00, мельдоний (Милдронат, АО “Гриндекс”, Латвия) 500 мг 2 р/д в 8.00 и в 14.00.

Вторую группу составили 25 пациентов, которые принимали лозартан в дозе 100 мг однократно утром в 8.00, дилтиазем 180 мг 1 раз в сутки, розувастатин 10 мг вечером в 20.00, мельдоний 500 мг 2 р/д в 8.00 и в 14.00.

Третью группу составили 25 пациентов, которым был назначен розувастатин в дозе 10 мг вечером в 20.00, мельдоний 500 мг 2 р/д в 8.00 и в 14.00 (таблица 2).

Таблица — 2 Виды фармакотерапии у обследованных пациентов 1 и 2 групп

Группы	**Получаемая терапия**
1 (ХБП III + АГ), *n* = 25	1. Лозартан# 100 мг утром в 8.00 2. Дилтиазем ## 180 мг 1 раз в сутки 3. Розувастатин### 10 мг вечером в 20.00 4. Мельдоний#### 500 мг 2 р/д в 8.00
2 (АГ), *n* = 25	1. Лозартан 100 мг утром в 8.00 2. Дилтиазем 180 мг 1 раз в сутки 3. Розувастатин 10 мг вечером в 20.00 4. Мельдоний 500 мг 2 р/д в 8.00
3 (ХБП III), *n* = 25	1. Розувастатин 10 мг вечером в 20.00 2. Мельдоний 500 мг 2 р/д в 8.00

Блоктран, ОАО “Фармстандарт-Лексредства”, Россия

Дилтиазем Ланнахер ретард, “Ланнахер Хайльмиттель ГмбХ”, Австрия

Акорта, ОАО “Фармстандарт-Томскхимфарм”, Россия

Милдронат, АО “Гриндекс”, Латвия

Критериями для оценки антигипертензивного действия назначенной терапии у больных АГ являлись следующие:

1. Достижение целевых значений АД (<140/90 мм рт. ст.) – полный эффект
2. Снижение значений ДАД менее чем на 10 мм рт. ст. – неполный эффект
3. Недостижение целевых значений АД (≥140/90 мм рт. ст.) - неудовлетворительный эффект

Вследствие побочного действия или несоблюдения протокола исследования в процессе терапии, через 4 недели, из исследования выбыло 2 человека: 1 - из 1-й группы, 2 - из 2-й. Пациенты преимущественно предъявляли жалобы на усталость, головную боль, слабость, утомляемость, сердцебиение. Исследование в полном объеме завершило 67 пациентов.

При лечении статинами у больных не отмечался рост печеночных трансаминаз.

Результаты содержания ОХ (ммоль/л), ХС ЛПНП(ммоль/л), ХС ЛПВП (ммоль/л), ТГ (ммоль/л) отдельно у мужчин и женщин в группах представлены в таблицах 3-4.

Таблица 3 - Показатели ОХ, ХС ЛПНП , ХС ЛПВП, ТГ у в обследуемых группах (M±m) у женщин с дислипидемией

Показатель	1 группа	2 группа	3 группа	контрольная группа
N	12	13	12	10
ОХ, ммоль/л	5,49±1,1	5,9±0,9	5,75±1,0	3,5±0,8
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,31±0,6	2,87±0,7	3,21±0,6	1,5±0,6
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1±0,5	1,2±0,4	1,1±0,5	1,4±0,2
ТГ, ммоль/л	1,5±0,6	1,8±0,7	1,5±0,5	0,9±0,3

Примечание: различия показателей между группами больных АГ были недостоверны

Таблица 4 - Показатели ОХ, ХС ЛПНП , ХС ЛПВП, ТГ у в обследуемых группах (M±m) у мужчин с дислипидемией

Показатель	1 группа	2 группа	3 группа	контрольная группа
N	10	11	11	10
ОХ, ммоль/л	5,5±1,3	6,54±1,6	5,83±1,5	3,7±0,6
ХС ЛПНП	3,5±1,1	2,9±1,0	3,31±1,0	1,7±0,4
ХС ЛПВП	1,15±0,6	1,3±0,7	1,12±0,6	1,5±0,2
ТГ	1,6±0,9	2,1±0,7	1,8±0,5	0,9±0,3

Примечание: различия показателей между группами больных АГ были недостоверны

На базе ГБУЗ РКБ КБР пациентам (n=75), которые соответствовали критериям включения был проведен скрининговый анализ, включающий осмотр, электрокардиографию (ЭКГ), лабораторное обследование крови (общий и биохимический анализы крови, электрофорез белков) и мочи. Также был проведен анализ исходных параметров офисного АД. АГ диагностировалась выявлении повышенных значений АД: при офисном измерении - 140/90 мм рт.ст. и выше, или при СМАД - 135/85 мм рт.ст. и выше или при приеме АГТ [68, 111].

Целевыми уровнями АД считались значения ниже 140/90 мм рт.ст., достижение которых было оценено согласно интерпритации данных измерений офисного АД, СМАД, и его самоконтроля.

Средние значения длительности ХБП и АГ у обследованных лиц определяли по данным анализа историй болезни (медицинских карт стационарного больного). Данные о продолжительности АГ 1 и АГ 2 степени у обследованного контингента представлены в таблице 1. При этом, достоверных различий по продолжительности АГ 1 и АГ 2 степени среди пациентов между мужчинами и женщинами в группах не выявлялось.

Дислипидемия была установлена при увеличенных значениях липидных показателей [34, 35, 118, 147]. Пациентам выдавались рекомендации по коррекции факторов риска: отказ от курения (курящим пациентам), соблюдение гиполипидемической диеты, снижение риска падений, дозированная физическая активность. В исследование не были включены больные с обострением хронических заболеваний, а также с установленными (в т.ч. в ходе обследования) болезнями и факторами, соответствующими критериям исключения.

Все исследуемые, в соответствии с международными правилами, информировались о возможных побочных эффектах назначаемых в составе терапии лекарственных препаратов, были осведомлены о возможных осложнениях в ходе терапии.

Протокол исследования был одобрен на заседании кафедры факультетской терапии и этическим комитетом Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М. Бербекова.

2.3. Методы обследования

2.3.1. Общеклиническое обследование

При общеклиническом обследовании проводилась оценка факторов риска ССР. Всем обследуемым больным было проведено определение роста и веса с последующим расчетом индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кеттле (ИМТ = вес (кг)/квадрат роста (м)) [108, 113].

Измерение показателей офисных САД и ДАД производилось на правой руке методом осциллометрии в положении сидя, после 3-х минутного отдыха трижды, с последующим расчетом средних показателей между двумя последними измерениями [114, 115].

Расчет среднего АД (АДср) и ПАД проводился по формулам:

АД ср., мм рт.ст. = ДАД + 1/3 ПАД

ПАД, мм рт.ст. = САД – ДАД

2.3.2. Биохимическое исследование крови

Биохимическое исследование крови включало определение глюкозы, ОХ, ТГ, ЛПНП, ЛПВП, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, креатинфосфокиназы, альбумина, калия, кальция, фосфора, мочевины, мочевой кислоты, креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации по формулам:

1. MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) с использованием онлайн калькулятора:

http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cf

2. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) при помощи программы по автоматическому вычислению СКФ – номограммы (Приложение 1).

Уровень альбуминурии определялся альбуминокреатининовым соотношением в утренней порции мочи, с учетом соответствия альбуминурии >300 мг/г, уровню протеинурии > 0,5 г/л [211, 228].

Взятие крови осуществлялось утром на голодный желудок. Образцы полученной крови из вены, были подвергнуты центрифугированию для отделения

сыворотки и плазмы. Плазма впоследствии замораживалась и хранилась при температуре: 70С. При этом, размораживание образцов крови и/или их повторное замораживание не допускалось.

2.3.3. Инструментальное обследование

СМАД: на протяжении 24 часов посредстом автоматической амбулаторной системы СМ BPLab Мн СДП-2 (фирма ООО “Петр Телегин”, г. Нижний Новгород) было провелено всем больным до начала терапии и через 8 недель,.

Запись измерений АД осуществлялась с интервалом в 30 минут – в утренние и дневные часы, и 60 минут - ночью, так как этот режим мониторирования наиболее оптимален как для самих больных, так и для точной интерпритации полученных данных [114-117].

В ходе СМАД проводился анализ следующих показателей: среднесуточное САД и ДАД, параметры «нагрузки давлением» – индекса времени (ИВ) АД отдельно для САД и ДАД за сутки, в дневные и ночные часы, вариабельность САД и ДАД в дневные и ночные часы [25, 96-99]. О стойком характере гипертензии судили по значениям нагрузки давлением: ИВ САД и ДАД в дневное и ночное время [23, 24, 155].

Параметры ЦДА и артериальной жесткости: изучались с помощью аппарата для СМАД фирмы «Петр Телегин» (Россия) и комплекса програмного обеспечения BPLab. Кроме параметров АД(САД, ДАД, ПАД) и ЧСС, инструмент благодаря дополнительным опциям позволяет оценивать основные центральногемодинамические показатели и параметры жесткости сосудов.

Для оценки ЦДА анализировались такие показатели: САД в аорте (САДао), мм рт. ст.; ДАД в аорте (ДАДао), мм рт.ст.; среднее АД в аорте (СрАДао), мм рт. ст.; ПАД в аорте (ПАДао), мм рт.ст.; ИА в аорте (AIxao),%; амплификация пульсового давления (PPA), %.

Для анализа структурно-функционального состояния артерий оценивались показатели:

1. СРПВ (PWV, м/с) - скорость распространения пульсовой волны – выражалось как соотношение длины сосуда, которая определялась по формуле в зависимости от роста больного, ко времени распространения пульсовой волны.

2. PTT (Pulse Transit Time) - время распространения пульсовой волны - как один из методов оценки эластичности артерий, основанный на определении времени от момента открытия аортального клапана до начала пульсовой волны на определенном протяжении сосуда – времени распространения пульсовой волны, рассчитываемой по формуле:

PTT 100-80 = PTT –a • (САД – 100) – b • (ЧСС – 60),

где a и b – наклоны соответствующих регрессионных прямых.

3. (dP/dt)max - максимальная скорость нарастания АД, отражающая наибольшую скорость нарастания АД в плечевой артерии. Вычисляется как максимальная производная артериального давления по времени. Данный параметр выражается в мм рт. ст. в секунду и косвенно отражает также сократительную способность миокарда.

4. ASI - индекс ригидности – выражаеися формулой осциллометрического «колокола». Значение ASI представляеися формой «колокола» таким образом, что ширина вершины «колокола», взятая на уровне 0,8 от максимума, пропорциональна ASI.

5. AIx (Augmentation index) – индекс аугментации - выражается отношением амплитуд волн: прямой и отраженной от бифуркации аорты. Данный параметр измеряется в процентах отношения к ПАД.

Электрокардиография

ЭКГ регистрировалась посредством одноканального электрокардиографа SHILLER CARDIOVIT AT-1 фирмы «SHILLER AG» (Швейцария) в 12 стандартных отведениях.

Эхокардиография

Эхокардиографическое исследование проводилось при помощи ультразвуковго аппарата - HDI5000 Sono CT фирмы Philips (США).

Регитстрировались следующие величины:

1. Максимальная скорость раннего диастолического наполнения - Е, скорость наполнения в систолу предсердий - А, а также соотношение этих скоростей - Е/А,

2. Максимальная скорость диастолического подъема основания левого желудочка (ЛЖ) в раннюю диастолу - е’, а так же соотношение - Е/е’.

3. Индекс массы миокарда левого желудочка (ИИММЛЖ) выражается формулами: MI=M/H2,7; MI=M/S;

где MI – это ИИММЛЖ; M – масса миокарда ЛЖ, г; H – рост, м; S – площадь поверхности тела, м2 [231].

Масса миокарда ЛЖ вычислялась формулой:

0,8 [1,04(МЖП+КДР+ЗСЛЖ)3 – КДР3]+0,6

где МЖП – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, см; КДР – конечно - диастолический размер ЛЖ, см; ЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ в диастолу, см [195].

ИММЛЖ в норме: у мужчин 71-94 г/м2, у женщин 71-89 г/м2 [45, 195].

2.3.4. Оценка психологического статуса и качества жизни пациентов

Психологический статус и КЖ пациентов с ХБП и АГ в сочетании с дислипидемией осуществлялось посредством специальных опросников: САН (приложение 2), SF-36 (приложение 3).

Тест-опросник САН назван в соответствии с первыми буквами психо-состояний: самочувствие, активность и настроение, и предназначен для их быстрой оценки [15-17, 103]. В соответствии с техникой опрашиваемых просят сопоставить свое функциональное состояние с определенными признаками при помощи специальной шкалы, которая состоит из индексов - 3 2 1 0 1 2 3. Она располагается между 30 парами слов противоположных по смыслу, которые

отражают подвижность, скорость, активность (темп протекания функций), силу, здоровье, самочувствие (утомление), а также характеристики параметра - настроение- эмоционального состояния. Испытуемый выбирает и отмечает цифру, которая соответствует отражению его состояния на момент тестирования.

При интерпритации результатов тестирования, данные ответов перекодировываются так: индекс 3 - неудовлетворительное самочувствие, низкая активность, плохое настроение, принимается за 1 балл; индекс 2 – за 2 балла; индекс 1 – за 3 балла и так до индекса 3 с обратной стороны шкалы, который, соответственно, принимается за 7 баллов. Полюса шкал при этом все время меняются.

Таким образом, чем выше балл, тем положительнее состояния, а низкие баллы характеризуют отрицательные состояния. По результирующим баллам производится рассчет среднего арифметического, а также разотдельно по параметрам: активность, самочувствие и настроение.

При оценке функционального состояния опрашиваемых имеют важное значение как роль отдельных его показателей, так и и их соотношение. Например, у расслабленного человека значения активности, настроения и самочувствия как правило равны. Но по мере нарастания утомления данное соотношение меняется в сторону относительного снижения самочувствия и активности по сравнению с настроением [7, 75, 141, 222].

Другой опросник, используемый нами в ходе исследования - SF-36, включает в себя шкалы для определения физического и психического здоровья. При этом, показатели по шкале физического здоровья включают в себя: физическую активность (ФА), ролевое физическое функционирование (РФ), телесную боль (ТБ) и общее здоровье (ОЗ). Учитывались и параметры психического здоровья (ПЗ): жизнеспособность (ЖС), социальная активность (СА), ролевое эмоциональное функционирование (РЭ), а также сравнение самочувствия пациентов (СС) [103, 162, 222, 273].

Стандартизация ответов осуществлялась так, что 1 - характеризует наилучшее, а 5 – наихудшее КЖ. Результирующие баллы рассчитывались путем

суммации всех ответов с дальнейшим распределением в шкалу от 0 до 100. При этом. чем больше значение баллов тнм больше (лучше) КЖ.

2.4. Статистическая обработка данных

Статистическая обработка полученных в результате исследования данных осуществлялась посредством испольхования пакета прикладных программ Excel для Windows 7, пакета программ STATISTICA 9.0 (Statsoft, USA). Производился рассчет средне-арифметических и среднеквадратичных отклонений исследуемых величин, ошибки репрезентативности [139]. Нормальное распределение полученных данных было представлено как: M±m. На это указано в тексте диссертации в соответствующих таблицах. При этом, M – средняя арифметическая исследуемых величин, m – ошибка репрезентативности. Оценка разницы между групповыми величинами проводилась по критерию Манна-Уитни или t-критерию Стьюдента [140]. Достоверность различий (p) на все этапах статанализа принимали менее 0,05.

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Исследование периферического артериального давления, центральной гемодинамики, жесткости артерий и частоты сердечных сокращений у пациентов с хронической болезнью почек и артериальной гипертензией на фоне сочетанной терапии

3.1.1. Динамика офисного артериального давления и частоты сердечных сокращений у пациентов с хронической болезнью почек и артериальной гипертензией на фоне сочетанной терапии

В процессе анализа результатов измерения офисных параметров АД у больных в группах, были рассчитаны средние гемодинамические показатели.

По всем анализируемым показателям гемодинамики группы 1 и 2 исходно были сопоставимы (таблица 5), что дало возможность проведения сравнительного анализ изменений данных параметров (до и после оечения в 1 и во 2 группах).

В таблице 5 отражена динамика офисных значений САД у больных в группах до и после лечения.

На фоне 8-ми недельной терапии значения САД достоверно понизились у больных в обеих группах.

Из результатов следует, что на фоне лечения значение САД более значимо снизился во 2-й группе (лозартан+дилтиазем+мельдоний+розувастатин), со 154,5±7,5 до 122,6±4,8 мм рт. ст. **(на** 31,9±3,2 мм рт. ст.) ($p<0,001$**).**

Минимальный гипотензивный эффект был отмечен также у пациентов в 3-й группе больных с ХБП 3 стадии и гиперлипидемией (**мельдоний 1000 мг/сут. + розувастатин 10 мг**), где пациенты не получали АГТ. У этих больных значения САД снизились **с** 132,9±4,4 до 122,8±4,1 мм рт. ст. **(на** 10,1±3,9 мм рт. ст.) ($p<0,05$**)**.

Таблица 5 - Изменение САД у пациентов в группах на фоне терапии (M±m)

Группы	Получаемая терапия	САД исходно, мм рт. ст.	САД через 8 недель, мм рт. ст.	Δ мм рт. ст.	P
1 (ХБП III + АГ), *n* = 25	Л100мг+Д180 мг+М1000мг +Р10мг	155,7±6,8	129,9±6,1**	-25,8±3,9	<0,01
2 (АГ), *n* = 25	Л100мг+Д180 мг+М1000мг +Р10мг	154,5±7,5	122,6±4,8***#	-31,9±3,2	<0,001
3 (ХБП III), *n* = 25	М1000мг+ Р10мг	132,9±4,4	122,8±4,1*	-10,1±3,9	<0,05
Контрольная группа *n* = 20		122,8±9,8	-		

Примечание: Здесь и далее Л100мг+Д180мг+М1000мг+Р10мг – комбинированная терапия лозартаном (100мг в сутки), дилтиаземом (180мг в сутки), мельдонием (1000мг в сутки), розувастатином (10мг в сутки); М1000мг+Р10мг – комбинированная терапия мельдонием в суточной дозировке 1000 мг и розувастатином в суточной дозировке 10 мг

*- различия статистически значимы в сравнении с исходными показателями (р <0,05);

**- различия статистически значимы в сравнении с исходными показателями (р <0,01);

***- различия статистически значимы в сравнении с исходными показателями (р <0,001)

#- различия статистически значимы в сравнении с исходными показателями 3 группы (р <0,05)

В ходе сравнения результатов комбинированной терапии в 1-й и 2-й групп выявлено, что наибольшее понижения показателя САД отмечалось у больных с АГ без ХБП во 2-й группе (лозартан 100мг+дилтиазем 180мг+мельдоний1000 **мг** и розувастатин) (р<0,001**)**.

Помимо этого, в 3 группе сочетанной терапии у пациентов с ХБП 3 стадии с гиперлипидемией без АГ, получавших в составе лечения мельдоний в дозировке

1000 мг и розувастатин в дозировке 10 мг, уровень САД также достоверно снизился по сравнению с исходным показателем**.**

Изменения офисных значений ДАД представлены в таблице 6. При этом выявлено, что наиболее статистически значимое снижение показателя ДАД после 8-ми недель лечения отмечено у больных во 2-й группе (пациенты с АГ 1 и 2 степени без ХБП), получавшей сочетанную терапию лозартаном и дилтиаземом, в комбинации с мельдонием и статинами, по сравнению со значениями в контрольной группе (p<0,01).

Таблица 6 - Динамика ДАД у пациентов с АГ на фоне терапии (M±m)

Группы	Получаемая терапия	ДАД исходно, мм рт. ст.	ДАД через 8 недель, мм рт. ст.	Δ мм рт. ст.	P
1 (ХБП III + АГ), *n* = 25	Л100мг+Д180мг+ М1000мг+Р10мг	96,3±5,2#	80,4±4,2*	-15,9±2,5	<0,05
2 (АГ), *n* = 25	Л100мг+Д180мг+ М1000мг+Р10мг	95,5±3,7#	77,9±3,4**	-17,6±1,8	<0,01
3 (ХБП III), *n* = 25	М1000мг+ Р10мг	78,4±3,8	76,5±2,9	-1,9±0,8	н/д
Контрольная группа *n* = 20		76,4±3,3	-		

Примечание: *** - различия статистически значимы в сравнении с исходными показателями (p** <0,05);

****- различия статистически значимы в сравнении с исходными показателями (p** <0,01);

 # - различия статистически значимы в сравнении с показателями контрольной группы (p <0,01):

н/д **- различия статистически не достоверны**

При сравнении эффективности предложенных вариантов сочетанной терапии показано преимущество комбинации АГТ с мельдонием (в суточной

дозировке 1000 мг) и розувастатином (в суточной дозировке 10 мг) в группе пациентов с АГ 1 и 2 степени и гиперлипидемией (без ХБП) – во 2-й группе, в которой ДАД снизилось, соответственно с 95,5±3,7 до 77,9±3,4 (на 17,6±1,8 мм рт. ст.) (p<0,01).

В 1-й группе пациентов с сочетанной патологией (ХБП и АГ), получавших аналогичную терапию, показатели ДАД также снизились статистически значимо - с 96,3±5,2 до 80,4±4,2 (на -15,9±2,5 мм рт. ст.) (p<0,05).

В 3-й группе пациентов с ХБП 3 стадии, наблюдалось недостоверное снижение ДАД – на 1,9±0,8 мм рт. ст.

Изменения значений ЧСС на фоне терапии отражены в таблице.

При этом, статистически значимой динамики показателей ЧСС после 8-ми недель терапии у больных во всех группах отмечено не было.

Таблица 7 - Динамика ЧСС у пациентов с АГ на фоне терапии (M±m)

Группы	Получаемая терапия	ЧСС исходно, уд. в мин	ЧСС через 8 недель, уд. в мин	P
1 (ХБП III + АГ), *n* = 25	Л100мг+Д180мг+М1000мг+Р10мг	75,4±3,2	71,8±3,3	н/д
2 (АГ), *n* = 25	Л100мг+Д180мг+М1000мг+Р10мг	73,6±4,6	70,5±3,1	н/д
3 (ХБП III), *n* = 25	М1000мг+Р10мг	74,3±4,4	71,7±2,8	н/д
Контрольная группа *n* = 20		73,8±4,1	-	н/д

Примечание: н/д – недостоверные изменения в сравнении с исходными показателями.

Также был проведен анализ эффективности проводимой сочетанной терапии в 1-й и во 2-й группах через 4 недели терапии (рисунок 1а, 1б) и после 8-ми недельной терапии (рисунок 2). На рисунке 2 отражено, что максимальное

достижение целевых уровней АД после 8-ми недель терапии (89%) отмечалось у больных 2 группы, у пациентов с АГ 1 и 2 степени в сочетании с дислипидемией.

В получавшей аналогичную терапию 1-й группе также отмечалось достоверное гипотензивное действие. Так, **полного (**ДАД<89 и САД<139 мм рт. ст.) **гипотензивного эффекта** после 8 недель терапии достигло **19 (76%) пациентов, неполного – у 6 (24%). Неудовлетворительного** эффекта не отмечалось.

Во 2-й группе (лозартан+дилтиазем+мельдоний 1000 **мг/сут.**+ розувастатин) гипотензивная эффективность была выше, чем в 1-й. Так, полного эффекта здесь уже через 4 недели достигло 65,1 % пациентов, неполного- 28,7 %. Через 8 недель сочетанной терапии полный эффект наблюдался у 22 (89%) и неполный – у 3 (11%) больных, тогда как в 1-й группе, получавшей аналогичную терапию, полный эффект наблюдался у 19 (76%) и неполный – у 6 (24%) больных. **Неудовлетворительного** эффекта не отмечалось.

1а.

1б. Рис. 1. Процент достижения целевого АД (<140/90 мм рт. ст.) у пациентов в 1 и 2 группах через 4 недели сочетанной терапии (1а-1-я группа, 1б-2-я группа)

%

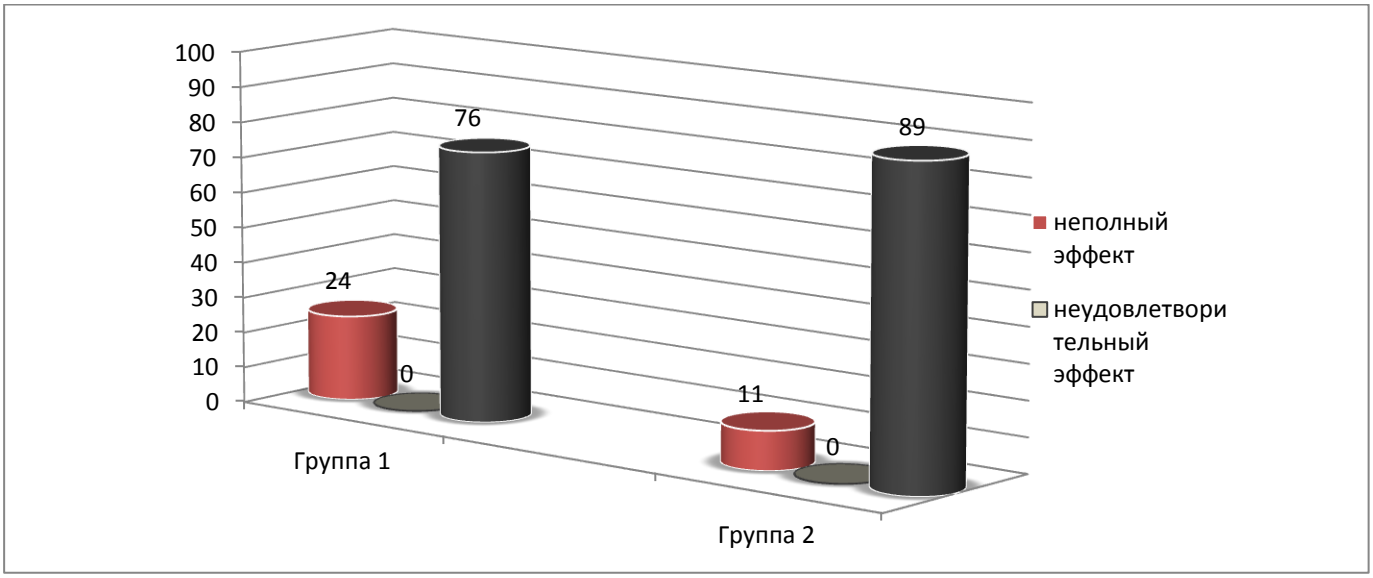


Рис.2. Процент достижения целевого АД (<140/90 мм рт. ст.) у пациентов в 1 и 2 группах через 8 недель сочетанной терапии

Таким образом, лозартан в комбинации с дилтиаземом обладают стойким пролонгированным 24-х часовым антигипертензивным эффектом как у пациентов с неосложненной АГ [66], так и у больных с сочетанной патологией (ХБП+АГ), в сочетании с мельдонием и розувастатином.

При сравнении групп обнаружено, что в группе с неосложненной АГ и гиперлипидемией, эффективность лечения была выше, чем в группе с **сочетанной патологией (ХБП+АГ)** и гиперлипидемией при назначении одинаковой терапии. Данные результаты можно объяснить этиопатогенетическими особенностями, лежащими в основе нарушений сосудистого тонуса больных АГ в сочетании с почечной дисфункцией [31, 57, 192-194]. Вместе с тем, в 3 группе пациентов с ХБП пациентов с ХБП 3 стадии с гиперлипидемией без АГ, получавших в составе лечения мельдоний в дозировке 1000 мг и розувастатин в дозировке 10 мг,

уровень периферического АД также снизился статистически значимо в сравнении с исходными показателями **[47, 280, 284].**

3.1.2. Сравнительный анализ воздействия сочетанного лечения на суточные показатели артериального давления у пациентов с хронической болезнью почек и артериальной гипертензией

Изменение показателя среднего САД на фоне лечения по результатам СМАД продемонстрирована в таблице 8. Так, показатели СМАД до терапии были ниже исходных данных офисных измерений АД. Это согласуется с литературными данными [23, 24, 114-117].

В ходе исследования было показано, что среднесуточные показатели САД (далее САД(24)) [114-117] составили в 1-й группе - 149,6±3,5 мм рт.ст., во 2-й - 147,5±3,4 мм рт.ст., в 3-й - 134,9±3,1 мм рт.ст. (p>0,05). Исходные же параметры среднего офисного САД составили: 156,1±6,6 мм рт.ст., 155,6±6,9 мм рт.ст. и 154,8±7,1 мм рт.ст., соответственно (p>0,05). В таблице 8 отражено, что после проведенной терапии во всех группах выявлялось снижений средних уровней САД за сутки - САД(24), день (САД(Д)) и ночь (САД(Н)). У больных в 1-й и 2-й группах выявлено достоверное понижение этих значений.

Таблица 8 – Динамика значений среднего САД на фоне терапии (M±m)

Группы	Получаемая терапия	САД среднее, мм рт.ст.	До лечения	После Лечения	Δ мм рт. ст.	P
1 (ХБП III + АГ), *n* = 25	Л100мг+Д180мг+М1000мг+Р10мг	САД(24)	149,6±3,5$^{\#\#}$	136,7±2,7	-12,9±1,4	<0,01
		САД(Д)	150,7±3,5$^{\#\#\#}$	136,3±2,8	-14,4±1,3	<0,01
		САД(Н)	143,9±3,5$^{\#\#\#}$	134,2±2,6	-9,7±1,6	<0,05
2 (АГ), *n* = 25	Л100мг+Д180мг+М1000мг+Р10мг	САД(24)	147,5±3,4$^{\#\#}$	131,8±2,6	-15,7±1,3	<0,01
		САД(Д)	148,2±3,6$^{\#\#}$	133,1±2,3	-15,1±1,5	<0,01
		САД(Н)	140,6±2,8$^{\#\#}$	125,4±1,7	-15,2±1,3	<0,01

3 (ХБП III), *n* = 25	М1000мг+ Р10мг	САД(24)	134,9±3,1	131,2±2,1	-3,7±0,5	н/д
		САД(Д)	136,7±2,5#	130,4±2,1	-6,3±0,9	<0,05
		САД(Н)	128,6±2,4	124,3±1,7	-4,3±0,4	н/д
Контрольная группа	-	САД(24)	130,9±2,5	-	-	-
		САД(Д)	129,3±2,3	-	-	-
		САД(Н)	122,6±1,6	-	-	-

Примечание: САД(24) – среднее систолическое АД за 24 часа, САД(Д) – среднее систолическое АД за день и САД(Н) – среднее систолическое АД за ночь;
- **различия статистически значимы в сравнении с показателями контрольной группы (р** <0,05);
- **различия статистически значимы в сравнении с показателями контрольной группы (р** <0,01);
- **различия статистически значимы в сравнении с показателями контрольной группы (р** <0,001);

Наибольшее снижение значения САД(24) было выявлено у больных АГ во 2-й группе - на 15,7±1,3 мм рт.ст. (р<0,01), затем, в порядке уменьшения значений, у пациентов в 1-й - на 12,9±1,4 мм рт.ст. (р<0,01), и в 3-й группе - на 3,7±0,5 мм рт.ст. (р>0,05). По дневному показателю выявлялась аналогичная картина понижения уровня САД в группах. При использовании сочетания лозартана, дилтиазема, мельдония (1000 мг) и розувастатина (10 мг), в 1-й группе больных с сочетанной патологией значение САД(Д) уменьшилось на 14,4±1,3 мм рт.ст. (р<0,01). При назначении такой же схемы лечения, у больных из 2 группы (с неосложненной АГ 1 и 2 степени) данный показатель снизился на 15,1±1,5 мм рт.ст. (р<0,01).

В 3-й группе, у пациентов с почечной патологией без АГ, при применении комбинации мельдония в дозировке 1000 мг и розувастатина (10 мг) отмечалось достоверное уменьшение САД(Д) – на 6,3±0,9 мм рт.ст. (р<0,05).

При анализе степени снижения ночных параметров САД, максимальное снижение показателей САД(Н) отмечалось у больных с сочетанной патологией - во 2-й группе - на 15,2±1,3 мм рт.ст. (р<0,01), затем в порядке убывания, у больных в 1-й группе - на 9,7±1,6 мм рт.ст. (р<0,05), в 3-й - на 4,3±0,4 мм рт.ст. (р>0,05).

Изменение показателя среднего ДАД на фоне сочетанной терапии по результатам СМАД отражена в таблице 9.

Таблица 9 – Динамика значений среднего ДАД под действием терапии (M±m)

Группы	Получаемая терапия	ДАД среднее, мм рт.ст.	До лечения	После лечения	Δ мм рт. ст.	P
1 (ХБП III + АГ), *n* = 25	Л100мг+ Д180мг+ М1000мг +Р10мг	ДАД(24)	95,9±1,6##	83,5±1,4	-12,4±1,3	<0,001
		ДАД(Д)	97,3±1,4##	85,7±1,4	-11,6±1,2	<0,001
		ДАД(Н)	88,9±1,5#	79,5±1,4	-9,4±1,2	<0,01
2 (АГ), *n* = 25	Л100мг+ Д180мг+ М1000мг +Р10мг	ДАД(24)	94,6±1,3##	82,1±1,3	-12,5±1,2	<0,001
		ДАД(Д)	96,4±1,5##	82,3±1,2	-14,1±1,3	<0,001
		ДАД(Н)	89,5±1,2##	77,2±1,1	-12,3±1,2	<0,001
3 (ХБП III), *n* = 25	М1000мг +Р10мг	ДАД(24)	84,6±1,3	83,8±1,2	-0,8±0,2	н/д
		ДАД(Д)	86,7±1,1	85,4±1,3	-1,3±0,4	н/д
		ДАД(Н)	82,7±1,3	80,1±1,2	-2,6±0,9	н/д
Контрольная группа	-	ДАД(24)	82,3±1,5	-	-	-
		ДАД(Д)	83,2±1,3	-	-	-
		ДАД(Н)	76,4±1,1	-	-	-

Примечание: ДАД(24) – среднее диастолическое АД за 24 часа, ДАД(Д) – среднее диастолическое АД за день и ДАД(Н) – среднее диастолическое АД за ночь

 # - различия статистически значимы в сравнении с показателями контрольной группы (р <0,01);

- различия статистически значимы в сравнении с показателями контрольной группы (р <0,001)

По ходу терапии у больных в 1-й и 2-й групп было выявлено статистически значимое снижение средних уровней ДАД за сутки - ДАД(24), день (ДАД(Д)) и ночь (ДАД(Н)). Как и при оценке значений САД наибольшее уменьшение показателей ДАД(24) выявлялось у больных с АГ - во 2-й группе - на 12,5±1,2 мм рт.ст. (р<0,001), затем у пациентов с сочетанной патологией (ХБП+АГ) - в 1-й группе - на 12,4±1,3 мм рт.ст. (р<0,001), 3-й группе – у больных с ХБП без АГ изменения были недостоверными.

Оценка уроней ДАД(Д) и ДАД(Н) показала наибольшие изменения после терапии у блольных во 2-й группе - на 14,1±1,3 мм рт.ст. (p<0,001) и на 12,3±1,2 мм рт.ст. (p<0,001), соответственно, затем у пациентов с сочетанной патологией (ХБП+АГ) - в 1-й группе - на 11,6±1,2 мм рт.ст. (p<0,001) и на 9,4±1,2 мм рт.ст. (p<0,01), соответственно. В 3-й группе – у больных с ХБП без АГ изменения были недостоверными.

На рисунке 3 показаны изменения значений «нагрузки давлением» или ИВ нагрузки систолическим и диастолическим давлением (ИВСАД и ИВДАД), в процентах отражающий время, при котором САД и ДАД превышают пороговые дневные и ночные уровни (140/90 мм рт.ст. днем и 120/80 мм рт.ст. ночью).

Уровни ИВ считались увеличенными, при превышении 20% - для САД и 15% - для ДАД в дневные часы, и 10% - для САД и ДАД - в ночные часы. Как продемонстрировано на рисунке 3, значения среднесуточной «нагрузки давлением» по ИВСАД(24) у пациентов 1-й и 2-й групп до лечения достоверно не различались (p>0,05): 88,2±1,8 % - у пациентов 1-й группы, 87,6±2,1 % - 2-й группы соответственно. Среднесуточное значение «нагрузки давлением» по ИВСАД(24) у пациентов 3-й группы не превышало пороговых уровней: 34,8±3,3 %.

Показатель ИВСАД(24) на фоне 8-ми недельного лечения статистически значимо понизился в 1-й и во 2-й группах, но не достиг целевых величин. Наибольшее понижение «нагрузки давлением» после лечения выявлялся у больных с сочетанной патологией - во 2-й группе - на 48,4±2,1% (p<0,01), в 1-й группе- у больных с АГ- на 36,7±2,4% (p<0,01). В 3-й группе – у больных с ХБП без АГ также было выявлено незначительное снижение значений ИВСАД(24) - на 7,2±1,1% (p>0,05).

Показанная на рисунке 4 динамика показателей «нагрузки давлением» в дневное и ночное время демонстрирует, что у больных 1-й и во 2-й групп уровни ИВСАД в дневное время понизились выраженнее, чем уровни ИВСАД в ночное время. Так, наибольшее снижение этих выявлялось в группе пациентов с АГ 1 и 2

степени (во 2-й группе). При этом, ΔИВСАД(Д) в 1-й группе составляло 35,4±3,2% (p<0,01), во 2-й - 41,7±3,3% (p<0,001). В 3-й группе – у больных с ХБП без АГ тоже выявлялось незначительное уменьшение показателя ΔИВСАД(Д) - на 6,5±1,2% (p>0,05).

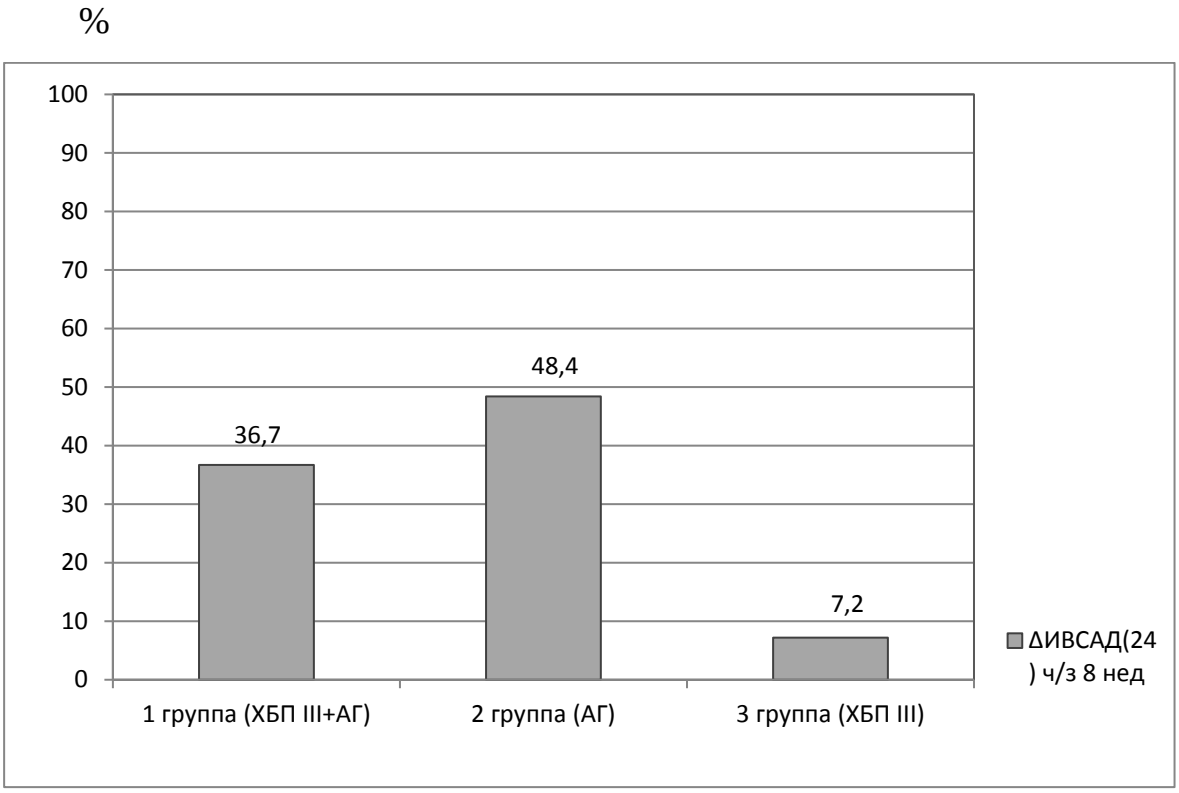


Рис. 3. Изменение уровней индекса времени для САД за 24 часа в группах под действием терапии

%

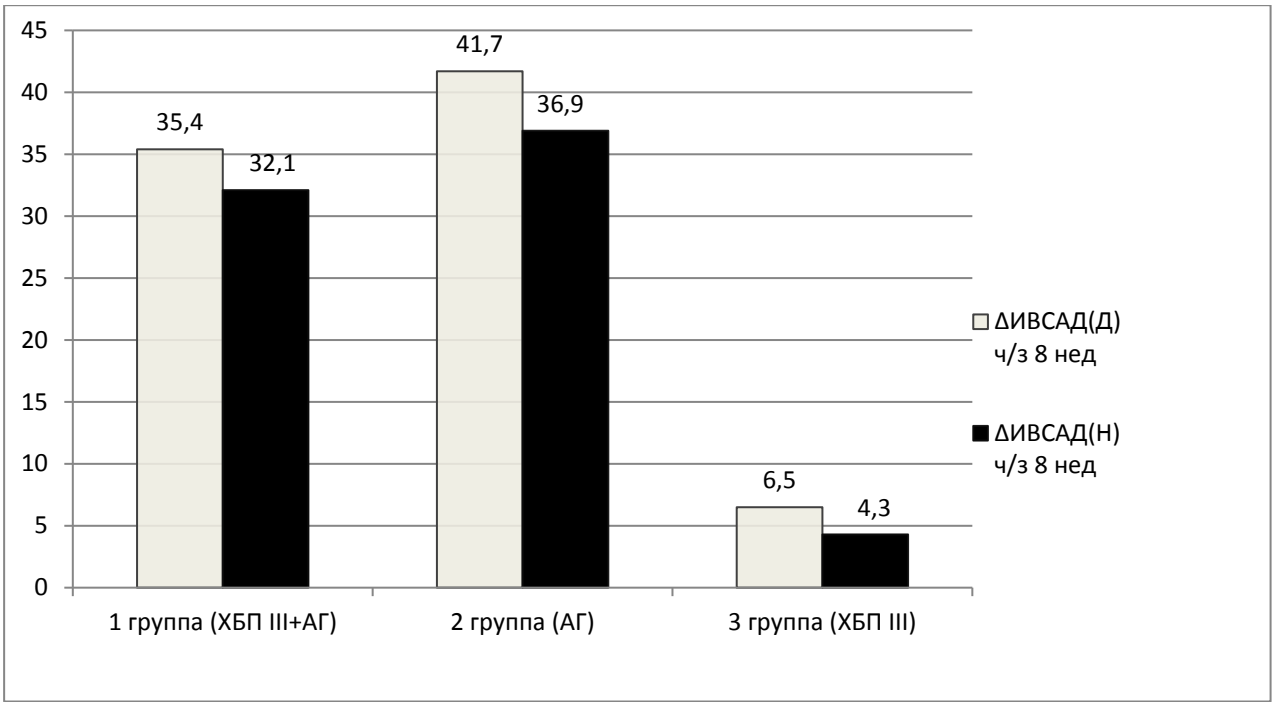


Рис. 4. Изменение уровней индекса времени для САД в дневное и ночное время в группах под действием терапии

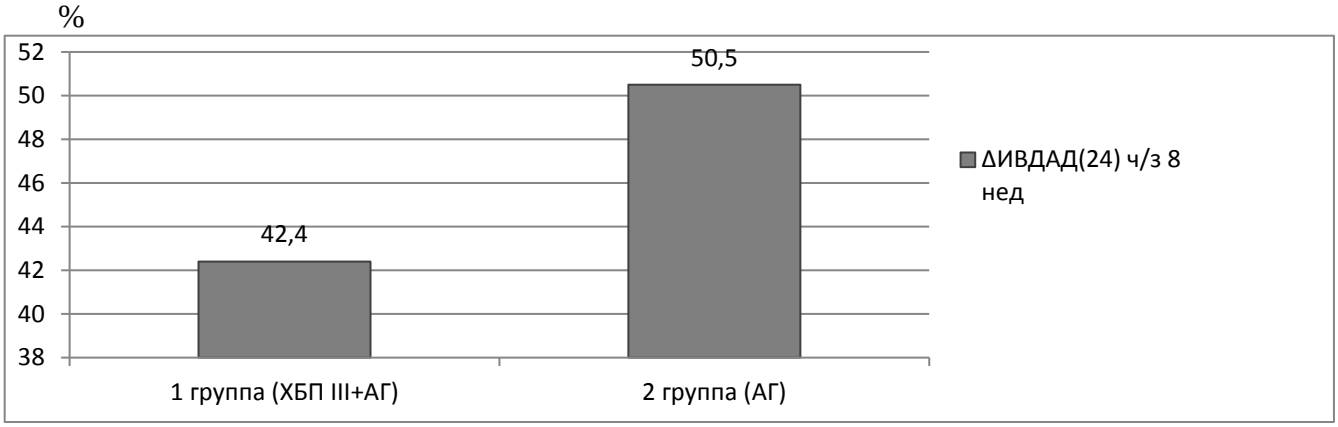
При этом, ΔИВСАД(Н) в 1-й группе составляла - 32,1±3,1% (p<0,01), во 2-й- 36,9±3,4% (p<0,01). В 3-й группе – у больных с ХБП без АГ тоже выявлялось незначительное понижение показателей ΔИВСАД(Н) - на 4,3±0,8% (p>0,05).

Динамика среднесуточных значений «нагрузки давлением» по ИВДАД(24) показана на рисунке 5, где показано, что в конце терапии уровень ИВДАД(24) статистически значимо снизился у пациентов в 1-й и 2-й группах. Максимальное понижение этого значения выявлялось у пациентов с сочетанной патологией - во 2-й группе - ΔИВДАД(24) составило - 50,5±2,4% (p<0,001), в 1-й - 42,4±2,6% (p<0,01). При этом не было отмечено достоверной динамики значений ИВДАД(24) у больных с ХБП (3-й группы), принимавшей мельдоний (1000мг) с розувастатином (10 мг).

Рисунок 6 отражает изменения значений «нагрузки давлением» для ИВДАД отдельно в дневной и ночное время. Как и ИВСАД, ИВДАД в дневное время у пациентов 1-й и 2-й групп понизился выраженнее, чем ИВДАД в ночное время.

При этом, ΔИВДАД(Д) в 1-й группе составил 44,1±2,9% (p<0,01), во 2-й - 54,6±3,1% (p<0,001). Тогда как, ΔИВДАД(Н) составила в 1-й группе – 31,7±2,3%

(p<0,01), во 2-й - 37,4±2,4% (p<0,01). При этом не было отмечено значимой динамики значений ΔИВДАД(Д) и ΔИВДАД(Н) у больных с ХБП (3-й группы), принимавшей мельдоний (1000мг) с розувастатином (10 мг).



)

Рис. 5. Изменение значений индекса времени для ДАД за 24 часа в группах под действием терапии

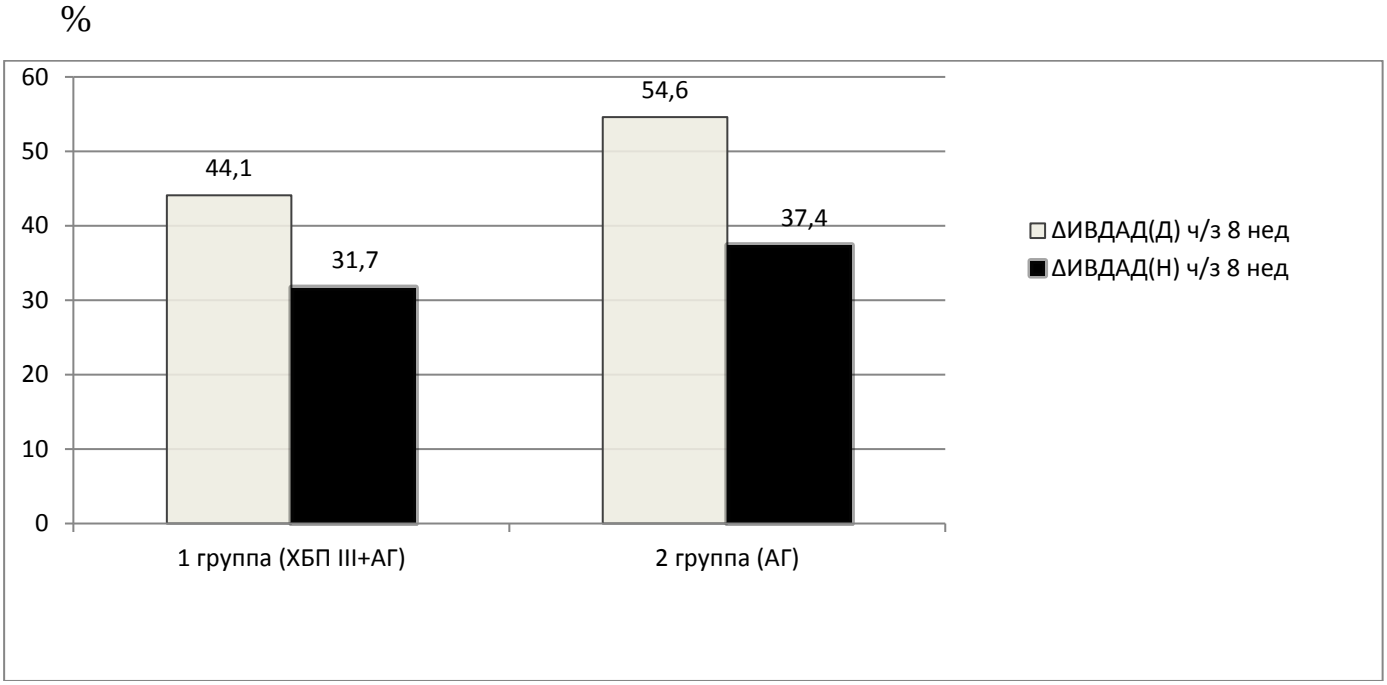


Рис.6. Изменение значений индекса времени для ДАД в дневное и ночное время в группах под действием терапии

В дневное и ночное время на фоне 8-ми недель лечения показатели вариабельности (STD) САД достоверно понижались только у больных с АГ в 1-й и 2-й группах (рисунок 7). При этом, STDСАД(Д) в 1-й группе исходно до терапии составляла 12,9±0,7 мм рт. ст, после терапии 8,9±0,6 мм рт. ст

(ΔSTDСАД(Д) = -4,0±0,5 мм рт. ст., p<0,01); во 2-й группе исходно до терапии 15,2±0,4 мм рт. ст, а после терапии 10,1±0,6 мм рт. ст (Δ STDСАД(Д) = - 5,1±0,3 мм рт. ст., p<0,01).

Наиболее значимо показатели вариабельности САД понизились в дневное время в сравнении с ночным.

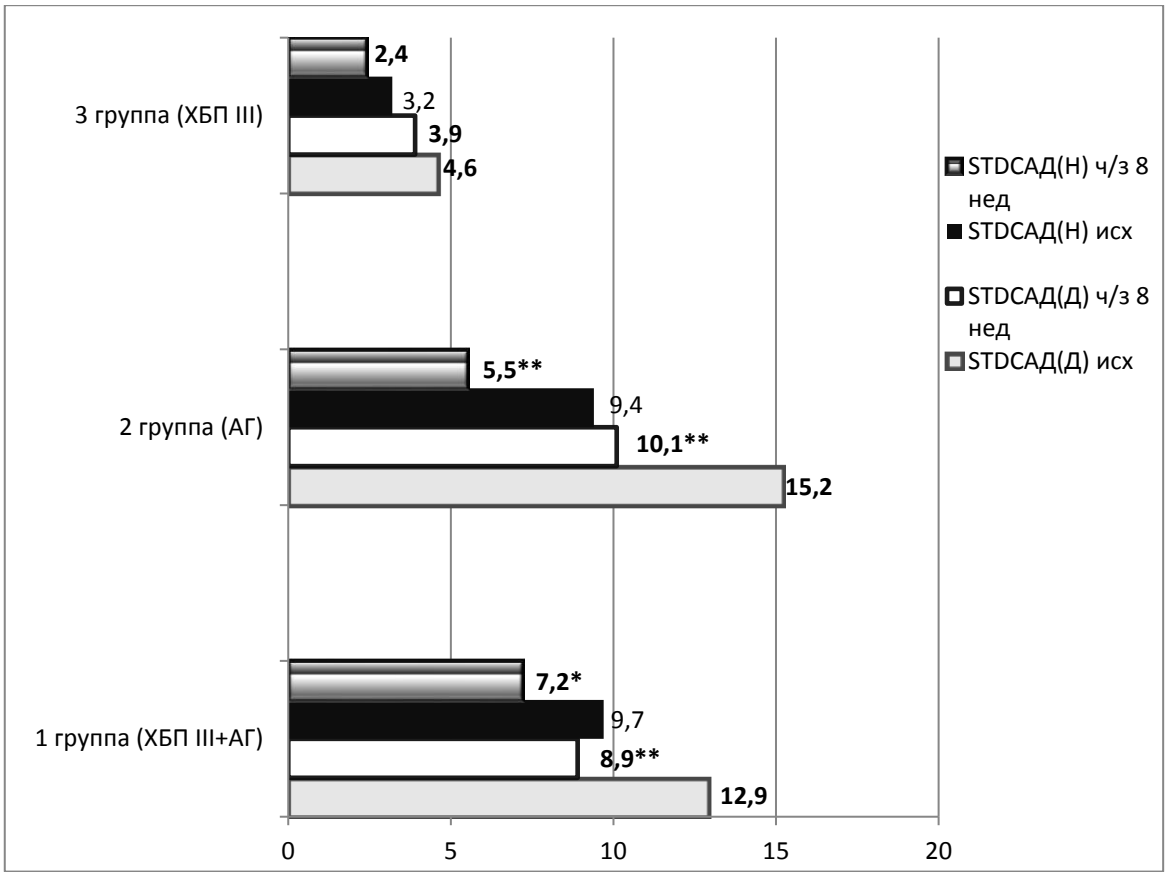
При этом, исходно показатели STDСАД(Н) в 1-й группе составляли 9,7±0,6 мм рт. ст, после терапии 7,2±0,5 мм рт. ст (ΔSTDСАД(Н) = -2,5±0,3 мм рт. ст., p<0,05); во 2-й группе исходно до терапии составляла 9,4±0,5 мм рт. ст, после терапии 5,5±0,7 мм рт. ст (Δ STDСАД(Н) = -3,9±0,3 мм рт. ст., p<0,01).

Оценивая показатели вариабельности ДАД на фоне терапии было выявлено, что динамика STDДАД в дневное время были сопоставима у пациентов 1-й и 2-й групп (рисунок 8). При этом, STDДАД(Д) в 1-й группе исходно до терапии составляла 9,1±0,6 мм рт. ст, после терапии 6,9±0,5 мм рт. ст (Δ STDДАД(Д) = -2,2±0,3 мм рт. ст., p<0,05); во 2-й группе исходно до терапии составляла 8,9±0,5 мм рт. ст, после терапии 5,4±0,5 мм рт. ст (Δ STDДАД(Д) = -3,5±0,2 мм рт. ст., p<0,01).

Аналогичные изменения наблюдались при сравнении показателя STDДАД(Н) до и после лечения. Так, STDДАД(Н) в 1-й группе до лечения составляла 6,9±0,4 мм рт. ст, после лечения 5,0±0,3 мм рт. ст (Δ STDДАД(Н) = -1,9±0,3 мм рт. ст., p<0,05); во 2-й группе до лечения составляла 7,1±0,5 мм рт. ст, после лечения 4,5±0,3 мм рт. ст (Δ STDДАД(Д) = -2,6±0,3 мм рт. ст., p<0,01).

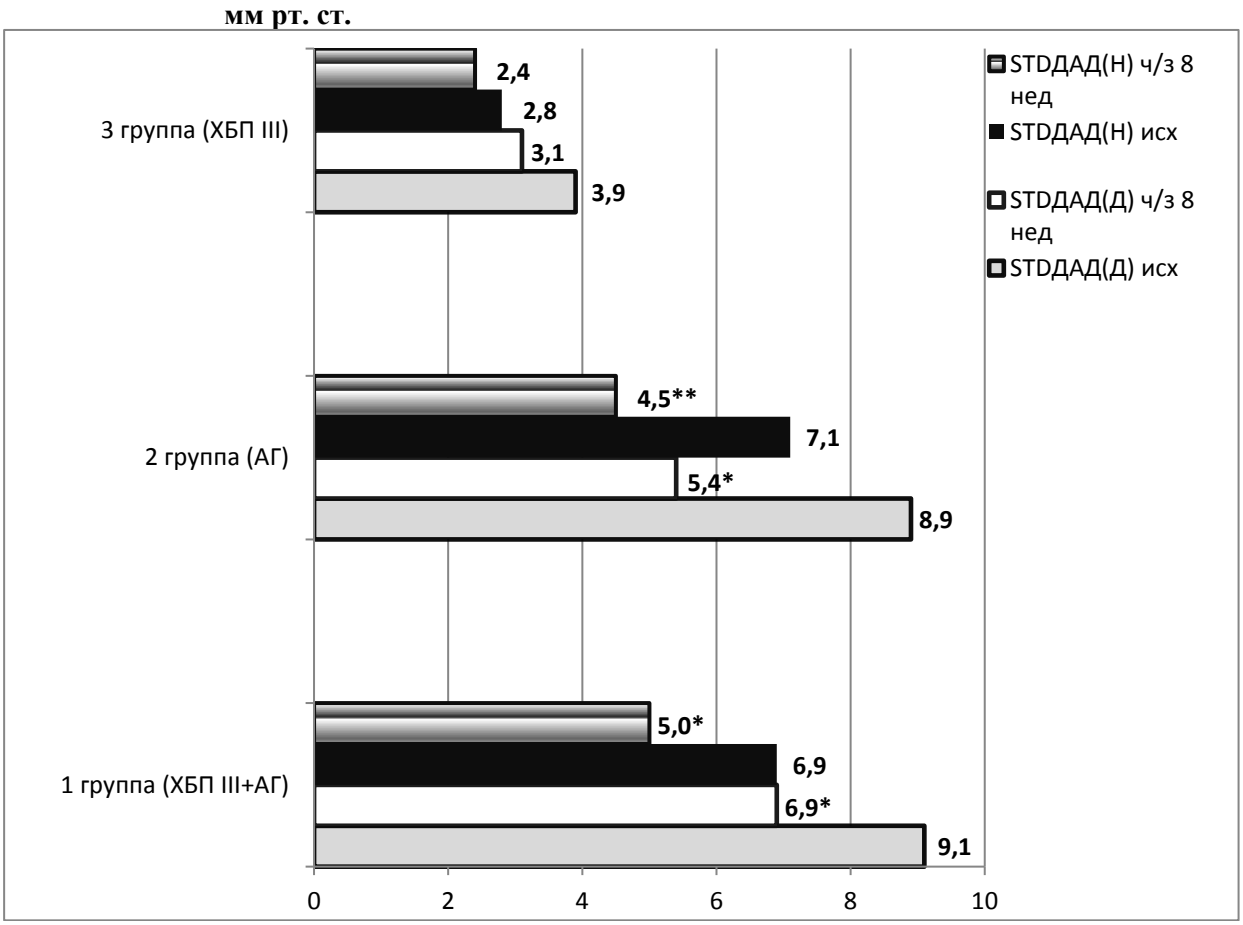
В дневное и ночное время динамика STDДАД у пациентов в 3-й группе была недостоверной (p>0,05).

мм рт. ст.



Примечание: ***- различия статистически значимы в сравнении с исходными показателями (р** <0,05); ****- различия статистически значимы в сравнении с исходными показателями (р** <0,01)

Рис.7. Динамика вариабельности САД в дневные и ночные часы в группах под действием терапии



Примечание: ***- различия статистически значимы в сравнении с исходными показателями (р** <0,05)

Рис.8. Динамика вариабельности ДАД в дневное и ночное время в группах под действием терапии

С учетом возросшей практической значимости суточной динамики хронобиологического ритма пациентов АГ и с сочетанной патологией (АГ+ХБП) (1-й и 2-й групп) [24, 48, 133, 155, 191], в ходе его анализа выявлено, что у больных в 39% наблюдался ночной тип ритма, а в 61 % дневной. В нашем исследовании патологическая синхронизация без нормального снижения значений САД, ДАД и среднего АД в ночное ремя и резкое увеличение уровня АД в утреннее время наблюдался у больных с ночным типом суточного ритма. Спустя 8 недель лечения во всех группах была выявлена положительная динамика хронобиологических показателей суточного ритма АД. При этом, набольшие изменения наблюдались у больных 1-й и 2-й групп.

В 1-й, 2-й и 3-й группах, получавших составе лечения мельдоний, при проведении повторного СМАД выявлялась динамика нормализации суточного

ритма САД, ДАД и среднего АД. На фоне терапии снизился процент ночного типа суточного ритма (с 44% до 25%), снижались подъемы значений АД в утренние часы.

Подводя итоги, можно выделить, что в ходе анализа данных СМАД было обнаружено:

1. Исходные изменения показателей СМАД были более выраженными у пациентов с сочетанной патологией (ХБП+АГ) – т.е. во 2-рой группе;
2. В 3-й группе, у пациентов с ХБП без АГ также наблюдалось незначительное повышение как офисных показателей САД и ДАД, так и таких параметров СМАД, как САД(24), САД(Д), САД(Н), ΔИВСАД(24), ΔИВСАД(Д), ΔИВСАД(Н).
3. Сочетание АГТ лозартаном и дилтиаземом с мельдонием и розувастатином оказывало выраженный статистически значимый антигипертензивный эффект и благоприятное влияние на показатели СМАД, Кроме того, на фоне предложенной схемы лечения выявлено, что у пациентов 1-й и 2- групп значения нагрузки давлением (ИВСАД, ИВДАД) и вариабельность АД в дневное время уменьшились достовернее, чем в ночное время. Результаты показателей СМАД перекликаются с данными литературы других авторов [23, 24, 114-117], где также было упомянуто о повышении эффекта от АГТ пациентов АГ при включении в ее состав БРА [13, 141, 290].
4. У пациентов 3-й группы (ХБП с дислипидемией без АГ), которым был назначен мельдоний с розувастатином на фоне исходно повышенных параметров СМАД, на фоне терапии также наблюдалось незначительное снижение параметров САД(24), САД(Д), САД(Н), ΔИВСАД(24), ΔИВСАД(Д), ΔИВСАД(Н).

3.1.3. Изменение центральногемодинамических параметров и показателей сосудистой жесткости у больных с хронической болезнью почек и артериальной гипертензией на фоне сочетанной терапии

Поскольку уже является доказанным, что увеличение уровней АД и дальнейшая прогрессия АГ воздействуют на повышение показателей ЦДА и сосудистой ригидности [141-143, 231, 301]. Для анализа воздействя лечения на центральногемодинамические показатели у всех больных измерялись и оценивались следующие величины: САДао, мм рт. ст.; ДАДао, мм рт. ст.; СрАДао, мм рт. ст.; ПАДао, мм рт. ст.; ИА в аорте (AIxao),%; PPA. Измерения проводились до и спустя 8 недель сочетанной (антигипертензивной, гиполипидемической и метаболической) терапии.

Оценивая показатели ЦДА было обнаружено, что значения до начала терапии у пациентов 1-й и 2-й групп были сопоставимы. У пациентов 3-й группы также наблюдалось повышение основных параметров ЦДА.

В таблице 10 отражены данные изменения средних показателей ЦДА на фоне сочетанной терапии по результатам СМАД (с дополнительной функцией определения значений ЦДА)**.** В процессе анализ было выявлено, значения мониторирования параметров ЦДА исходно были меньше, чем СМАД до терапии. До лечения показатели САДао в 1-й группе составляли: 132,6±2,24 мм рт. ст., во 2-й - 133,7±2,21 мм рт. ст., в 3-й - 131,7±2,22 мм рт. ст.

Таблица 10 – **Изменение параметров ЦАД на фоне лечения**

Показатели ЦАД	**1 группа (ХБП+АГ)**	**2 группа (АГ)**	**3 группа (ХБП)**	**4 группа (здоровые)**
САДао, мм рт.ст.- до лечения/ после лечения	138,1±5,32*/ 122,2±2,31##	136,3±2,24*/ 117,1±2,74###	123,4±2,23*/ 119,8±3,21	110,4±2,37

ДАДао, мм рт.ст. - до лечения/ после лечения	80,6±3,78*/ 75,1±1,92#	79,7±1,79*/ 72,2±1,03##	77,3±1,82/ 75,8±1,41	73,1±0,78
СрАДао, мм рт.ст. - до лечения/ после лечения	106,4±5,71**/ 87,9±1,59##	100,1±3,35*/ 85,7±2,29##	86,4±2,27*/ 85,7±1,87	83,4±1,12
ПАДао, мм рт.ст. - до лечения/ после лечения	68,1±4,22***/ 45,5±1,74###	61,2±3,42***/ 41,6±1,83###	45,8±1,74*/ 40,4±1,03#	37,7±1,36
Индекс аугментации в аорте (AIxao), %- до лечения- до лечения/ после лечения	36,2±4,43***/ 20,6±2,05##	27,8±3,60**/ 19,4±1,59#	23,8±2,09*/ 21,1±2,13	16,1±1,22
Индекс аугментации в аорте (AIxao), %, приведенное к ЧСС=75 уд./мин- до лечения/ после лечения	31,5±4,51**/ 21,7±2,69#	27,4±3,19**/ 20,6±3,16#	23,2±2,04*/ 21,9±2,81	17,6±1,86

Примечание: *- различия достоверны по отношению к показателям группы сравнения- здоровых (p<0,05) , ** - p<0,01, *** - p<0,001;

- различия достоверны по отношению к исходным показателям (p<0,05) , ## - p<0,01, ### - p<0,001

Анализируя результативные значения выявлено, что максимальная динамика показателей ЦАД (систолическое АД в аорте - САДао, среднее АД в аорте - СрАДао, центральное пульсовое АД - ПАДао, индекс аугментации в аорте - AIxao) наблюдались у пациентов в группе ХБП+АГ.

В группе пациентов с ХБП и дислипидемией, без АГ (3-я группа) исходно также отмечалось статистически значимое повышение таких центральногемодинамических параметров, как САДао, СрАДао, ПАДао, AIxao.

Под воздействием лечения у пациентов 1-й и 2-й групп наблюдалось статистическое значимое уменьшение параметров ЦАД (САДао, СрАДао, ПАДао, AIxao, PPA) (таблица 10).

Вместе с тем, у пациентов 3-й группы также отмечалось снижение САДао, СрАДао, ПАДао, AIxao на фоне приема мельдония (1000 мг) с розувастатином (10 мг).

Рисунке 9 отражает анализ воздействия сочетанной терапии на основные показатели ЦДА.

При этом, в 1-й группе САДао понизился на 11,5 % ($p<0,01$), во 2-й - на 14 % ($p<0,001$), в 3-й - на 2,9 % ($p>0,05$). СрАДао в 1-й группе снизилось на 17,4 % ($p<0,01$), во 2-й - на 14,4 % ($p<0,01$), в 3-й - на 0,8 % ($p>0,05$). ПАДао в 1-й группе понизился на 33,2 % ($p<0,001$), во 2-й- на 32 % ($p<0,001$), в 3-й - 11,8 % ($p<0,05$). AIxao в 1-й группе снизился на 43,5 % ($p<0,01$), во 2-й- на 30,3 % ($p<0,05$), в 3-й - 11,3 % ($p>0,05$).

Проводя анализ результативных значений по воздействия различных схем лечения выявлено, что основные центральногемодинамические параметры (САДао, СрАДао, ПАДао, AIxao) достоверно уменьшились у пациентов 1-й и 2-й групп, принимавших лечение лозартаном, дилтиаземом, мельдонием и розувастатином. При этом у пациентов в 1-ой группе (с сочетанной патологией) отмечалась максимальная антигипертензивная эффективность (рисунок 9).

Помимо этого, у пациентов с ХБП и дислипидемией - 3-й группы (мельдоний 1000 мг в сутки + розувастатин 10 мг в сутки), также наблюдалось статистически значимое снижение ПАДао, и незначительное снижение таких центрально-гемодинамических показателей как САДао, СрАДао, AIxao.

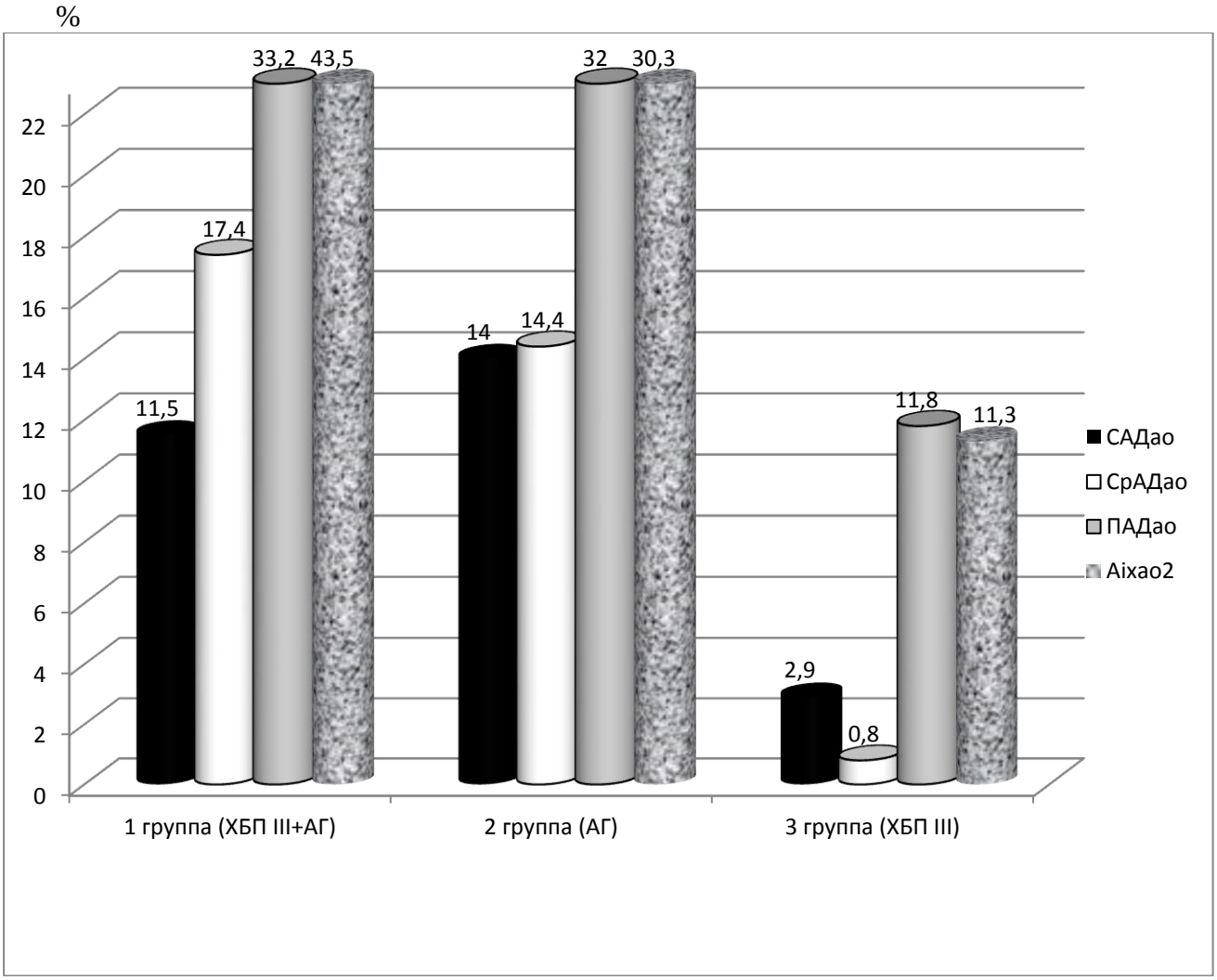


Рис. 9. Анализ эффективности воздействия терапии на основные показатели ЦДА в группах

Продолжая исследование воздействия лечения на параметры гемодинамики, нами была проведена оценка степени артериальной жесткости и сосудистой реактивности у пациентов в группах, в зависимости от показателей липидного профиля.

Оценивая показатели жесткости артерий у больных до лечения, достоверных различий между 1-й и 2-й группами не отмечалось ($p > 0,05$). У больных с ХБП (3-я группа) исходно наблюдалось повышение значений

артериальной ригидности. Эти данные достоверно отличались от значений в контрольной группе (таблица 11).

Таблица 11 – Параметры артериальной жесткости в группах до и после сочетанной терапии

Параметры ригидности артерий	**1 группа (ХБП+АГ)**	**2 группа (АГ)**	**3 группа (ХБП)**	**4 группа (здоровые)**
PTT, сек - до лечения/ после лечения	154.6±5.4***/ 127,4±4,1##	145.2±4.7***/ 119,6±3,5###	128,4±3.3**/ 118,3±3,5#	115.2±2,3
ASI, мм рт.ст. - до лечения/ после лечения	189.4±8.5***/ 149,4±4,5###	176.4±4.6***/ 145,2±3,8###	148.6±5.5*/ 141,3±4,7	132.1±4.1
SSY, мм рт.ст. - до лечения/ после лечения	22.3±2.7***/ 7,5±42,9##	17.3±1.9**/ 5,6±1,8##	8.1±1.8*/ 4,9±1,4#	3.9±1.7
PWV (СРПВ), м/с- до лечения/ после лечения	17.4±1.7**/ 9,2±1,5##	15.5±1.6**/ 8,4±1,8##	10.5±1.5*/ 7,8±1,5	6.7±1.2

Примечание: PTT – время распространения пульсовой волны, ASI – индекс ригидности, SSY – систолический индекс площади, PWV (СРПВ) – скорость распространения пульсовой волны;

* - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001 – различия достоверны по отношению к показателям группы сравнения;

- p<0,05) , ## - p<0,01, ### - p<0,001 – различия достоверны по отношению к исходным показателям

У пациентов, получавших сочетанную терапию (1-я и 2-я группы) отмечалось достоверное снижение показателей сосудистой жесткости. В 3-й группе на фоне метаболической и гиполипидемической терапии наблюдалось

достоверное снижение времени распространения пульсовой волны (PTT) и систолического индекса площади (SSY) (табл. 11).

В таблице 11 отражено, что у пациентов 1-й и 2-й групп выявлялось статистически значимое уменьшение таких параметров жесткости артерий, как PTT, ASI, SSY, PWV.

Таким образом, сочетание лозартана и дилтиазема с мельдонием и розувастатином оказывало статистически значимое положительное воздействяе на показатели жесткости артерий. У пациентов 3-й группы на фоне лечения мельдонием и розувастатином также отмечалось достоверное снижение таких параметров артериальной жесткости, как PTT и SSY (рисунок 10).

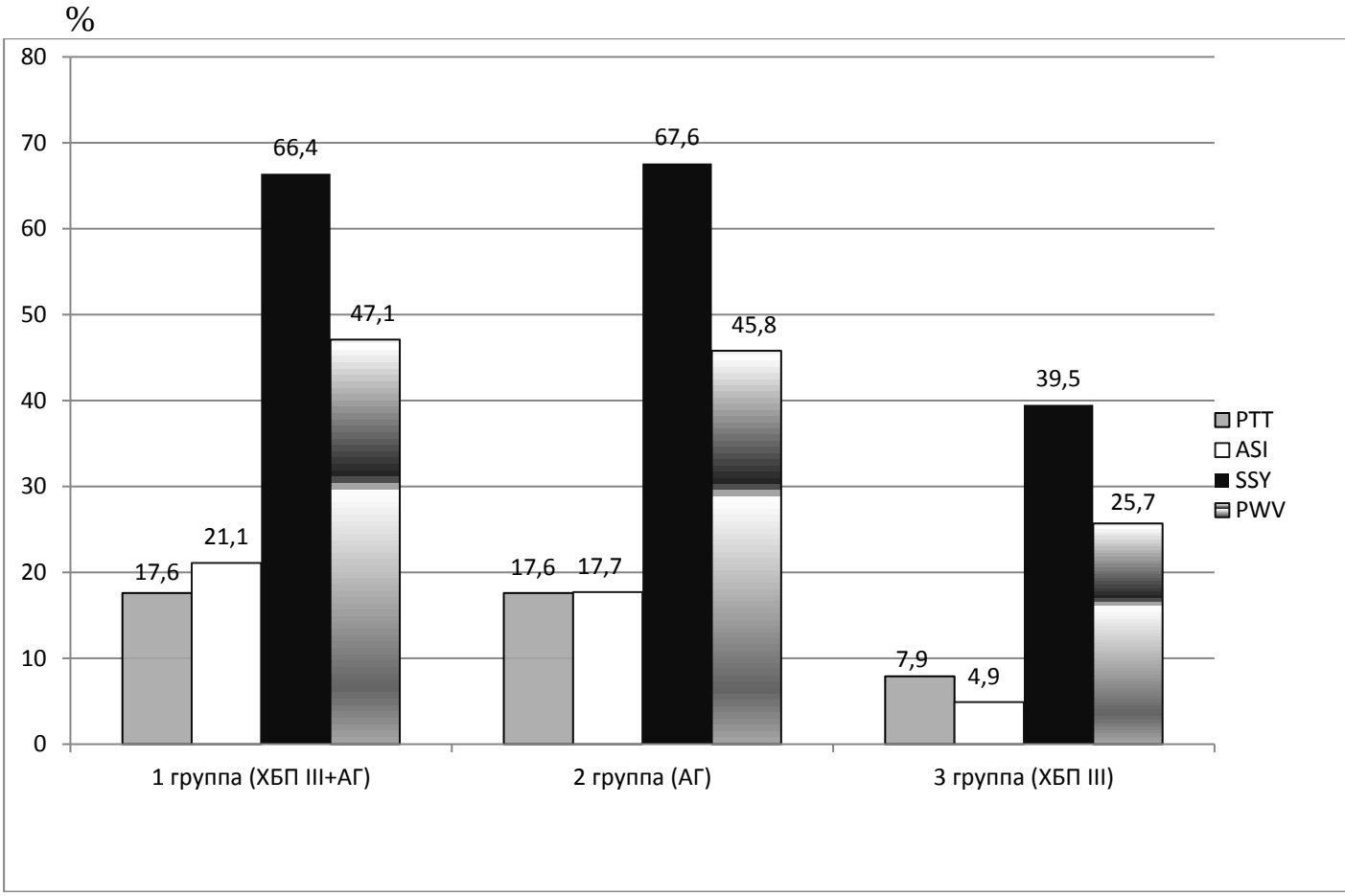


Рис.10. Анализ эффективности воздействия лечения на основные показатели жесткости артерий в группах

Результативные значения СМАД с определением жесткости сосудов перекликаются с данными работ других авторов [92, 107, 114-117], где было отмечено положительное воздействие АГТ на параметры ригидности артерий при включении в схему лечения БРА .

3.2. Сравнительная оценка влияния розувастатина на липидные показатели пациентов с хронической болезнью почек и артериальной гипертензией в сочетании с гиперхолестеринемией

В целях коррекции дислипидемии, больным 1-й, 2-й, 3-й групп был назначен розувастатин в дозе 10 мг. По окончании 8-ми недельной терапии больным повторно был проведен анализ уровня липидов крови. При этом, целевыми показателями липидов считались знгачпения: для больных со средним (умеренным) риском: уровень ОХ≤ 5,0 ммоль/л, ХС ЛПНП ≤ 3,0 ммоль/л, ХС ЛПВП > 1,0 ммоль/л (у мужчин), ХС ЛПВП >1,2 ммоль/л (у женщин), ТГ < 1,7 ммоль/л; для пациентов с высоким риском: уровень ОХ≤ 4,5 ммоль/л, ХС ЛПНП ≤ 2,5 ммоль/л, ХС ЛПВП > 1,0 ммоль/л (у мужчин), ХС ЛПВП >1,2 ммоль/л (у женщин), ТГ < 1,7 ммоль/л (РМОАГ/ВНОК, 2010) [118].

В дополнение все больные принимали вышеописанную сочетанную терапию. По возрасту, полу и ССР, достоверных различий не наблюдалось.

При лечении розувастатином у пациентов были достигнуты целевые липидные значения.

В таблице 13 отражены данные исследования уровней липидов (исходно и после статинотерапии). Было выявлено, что использование розувастатина в дозировке 10 мг (у больных 1-й, 2-й ,3-й групп) после 8-ми недель терапии достоверно ($p < 0,05$) снизило показатели ОХ, ХС ЛПНП, ТГ и повысило уровень ХС ЛПВП.

У больных, которые принимали розувастатин в сочетании с АГТ и мельдонием, отмечено снижение показателей ОХ, ХС ЛПНП и ТГ, соответственно на 30,3; 33,2 и 33,3% ($p<0,05$) - в 1-й группе, на 41,8; 39,1 и 29,4% ($p<0,05$) - во 2-й группе, на 46,8; 50,3 и 41,2% ($p<0,05$) - в 3-й группе. Увеличение

значений ХС ЛПВП зафиксировано: на 33,3% - в первой группе, на 29,4% - во второй группе, на 41,2% в третьей группе (рисунок 11).

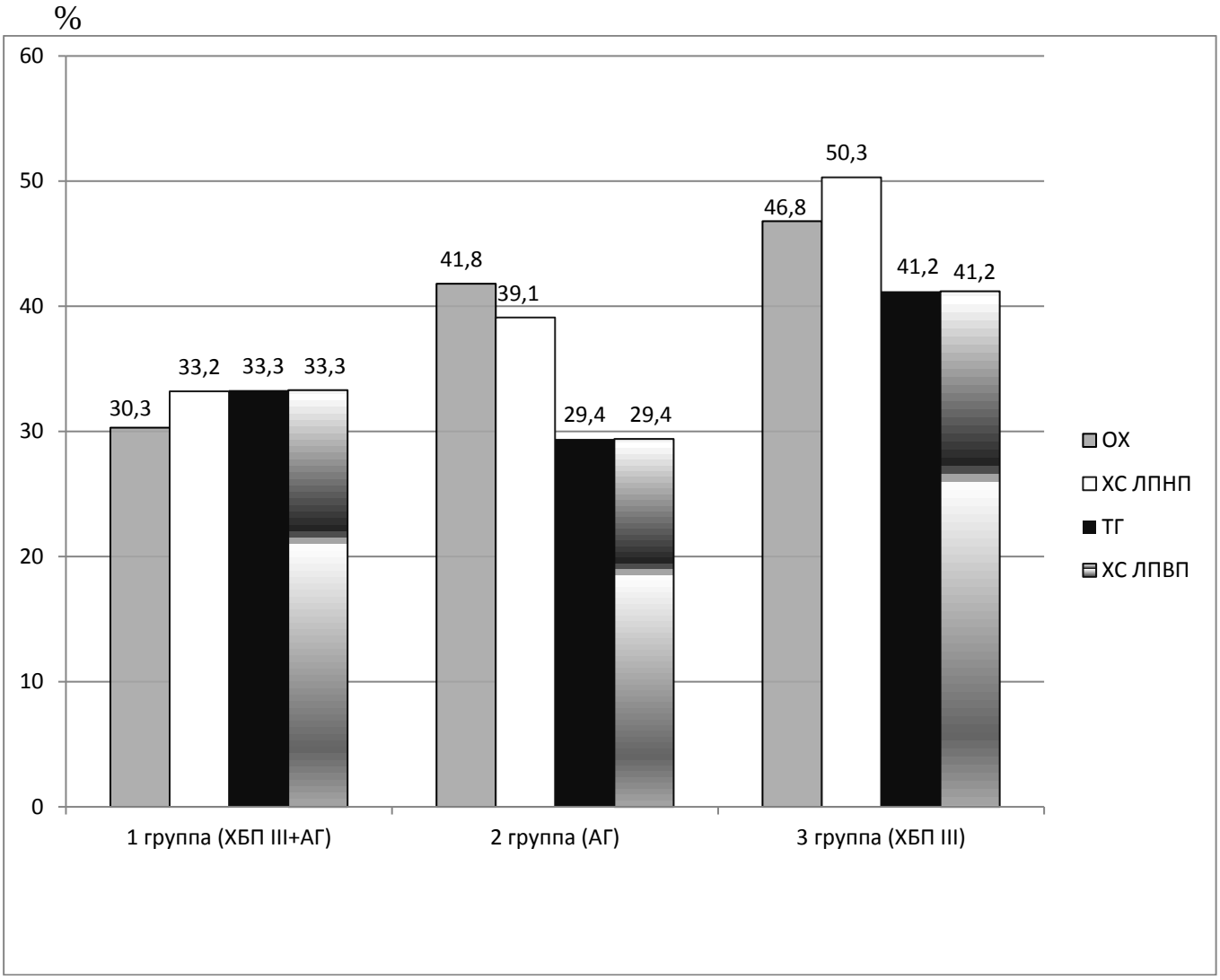


Рис.11. Анализ эффективности розувастатина у пациентов в группах

Тактим образом, использование 10 мг розувастатина в течение 8 недельной сочетанной терапии лозартаном, дилтиаземом и мельдонием привело к значимому уменьшению значений ОХ, ХС ЛПНП и ТГ, что перекликается с литературными данными работ других авторов [45, 67, 80, 99, 268].

При этом, динамика изменений липидных показателей была наименьшей у пациентов 1-й группы (с сочетанной патологией - ХПБ+АГ), тогда как наиболее достоверные изменения были отмечены у больных в 3-й группе (с ХБП без АГ) (таблица 12).

Таблица 12 - Динамика липидных показателей в группах на фоне терапии розувастатином

До терапии		**1 группа (ХБП+АГ)**	**2 группа (АГ)**	**3 группа (ХБП)**	**4 группа (здоровые)**	**P**
ОХ, ммоль/л	До лечения	5,88±0,9*	5,91±0,8*	5,96±0,9*	4,0±0,5	<0,05
	После лечения	4,1±0,7#	3,44±0,6#	3,17±0,3##		<0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	До лечения	3,31±0,7*	3,07±0,6*	3,24±0,7*	2,1±0,6	<0,05
	После лечения	2,21±0,5#	1,87±0,6#	1,61±0,4#		<0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	До лечения	1,2±0,6	1,1±0,5	1,2±0,5	1,9±0,4	н/д
	После лечения	1,35±0,3	1,89±0,2#	1,92±0,2#		<0,05
ТГ, ммоль/л	До лечения	1,8±0,5	1,7±0,5	1,7±0,4	1,9±1,2	н/д
	После лечения	1,2±0,4	1,2±0,3	1,0±0,2#		<0,05

Примечание: н/д – недостоверные изменения между сравниваемыми группами

* - различия достоверны в сравнении с контрольной группой (p<0,05)

- различия достоверны по отношению к исходным показателям (p<0,05)

- различия достоверны по отношению к исходным показателям (p<0,01)

3.3. Изменение показателей микроальбуминурии, скорости клубочковой фильтрации, мочевой кислоты и креатинина крови на фоне терапии

Оценивая показатели МАУ, СКФ, креатинина и мочевой кислоты крови было обнаружено, что их значения до начала терапии у пациентов 1-й и 3-й групп были сопоставимы (таблица 13).

Таблица 13 — Динамика показателей МАУ, СКФ, креатинина крови и мочевой кислоты на фоне терапии

Показатель	**1-ая группа (ХБП III + АГ) n=25**	**2-ая группа (АГ) n=25**	**3-ая группа (ХБП III) n=25**	**4-ая группа (здоровые) n=20**
Альбуминурия, (мг/сут) до лечения/ после лечения	8,32± 2,5*/4,84± 0,7*#	3,47± 1,9 /3,17± 1,2	7,31± 2,0*/5,23± 0,9*#	3,07± 0,3
СКФ по CKD-EPI, (мл/мин/1,73м2) до лечения/ после лечения	47,3±11,1**/46,7± 8,6**	95,4±7,6/94,5± 6,9	45,7±11,8**/ 44,9± 10,1**	106,8±14,3
Креатинин крови, (мг/дл) до лечения/ после лечения	1,43± 0,2*/1,08± 0,1*#	0,84±0,1/0,81± 0,1	1,41± 0,2*/1,25± 0,1*	0,78± 0,2
Мочевая кислота, мкмоль/л	443±61*/331± 19*#	334±31/272± 22#	390±34*/372± 45*	267±38

Примечание: *- **различия статистически значимы** в сравнении с контрольной группой - p<0,05, ** - p<0,01;
- **различия статистически значимы в сравнении с исходными показателями (p** <0,05)

Исходя из полученных данных видно, что сочетание лозартана и дилтиазема с мельдонием и розувастатином статистически значимо снижало уровни МАУ, креатинина крови и мочевой кислоты у пациентов 1- группы с ХБП и АГ. У пациентов с ХБП (3-я группа), также наблюдалось статистически значимое снижение уровня альбуминурии на фоне терапии мельдонием и розувастатином. В группе больных с АГ на фоне терапии наблюдалось достоверное снижение уровня мочевой кислоты, возможно связанное с гипоурикемическим действием лозартана.

3.4. Изменение показателей психологического статуса у больных с хронической болезнью почек и артериальной гипертензией на фоне терапии

В целях определения воздействия сочетанной терапии на психологический статус больных был применен тест для дифференцированной самооценки функционального состояния – САН, заполняемый пациентами до и после лечения. Сравнивая показатели теста «САН» пациентов со значениями лиц из группы контроля (n=20; 10 мужчин и 10 женщин), мы выявили, что у последних показатели и отдельно по шкалам, и суммарно, были достоверно выше ($p<0,05$). В таблицы 14 отражено, что данные тестирования по методу «САН» продемонстрировали достоверные ($p<0,05$) изменения психологического статуса после терапии у пациентов во всех группах, причем у пациентов с сочетанной патологией из 1-й группы (получавшей лозартан 100 мг, дилтиазем 180 мг, мельдоний в дозировке 1000 мг и розувастатин в дозе 10 мг) эти изменения были наименьшими, тогда как в группе больных с ХБП без АГ (3 группа, получавшая мельдоний в дозировке 1000 мг и розувастатин в дозе 10 мг) - наиболее достоверными (таблица 14).

Доказательством этого является факт достоверного увеличения суммарного балла в группах после тестирования с 14,1±1,1($p<0,05$) до 16,1±1,5 ($p>0,05$) – в 1-й группе, с 14,8±1,3($p<0,05$) до 18,9±1,4 ($p<0,05$) – во 2-й группе, с 14,8±1,4 ($p<0,05$) до 19,5±1,5 ($p<0,05$) – в 3-й группе.

При этом нельзя не отметить, что суммарный параметр тестирования максимально повысился у пациентов в 3-й группе (ХБП без АГ), где пациенты принимали мельдоний и розувастатин, и в меньшей, в 1-й группе (ХБП+АГ), где пациенты также принимали мельдоний и розувастатин наряду с АГТ.

Анализируя динамику отдельных значений теста «САН» было выявлено, что у пациентов в 1-й группе статистически значимые изменения после 8-ми недельной терапии были отмечены лишь по параметру - «Настроение» с 4,3±0,4 до 5,7±0,5 ($p<0,05$).

Таблица 14 - Динамика показателя теста «САН» у больных АГ на фоне

терапии (M±m, в бах)

Группы	Получаемая терапия	Самочувствие		Активность		Настроение		Суммарно	
		исходно	через 8 нед	исходно	через 8 нед	исходно	через 8 нед	исходно	через 8 нед
1 (ХБП III + АГ), *n* = 25	Л100мг +Д180 мг+ М1000 мг+Р10 мг	4,4±0,6**	4,8±0,5	5,4±0,7**	5,6±0,5	4,3±0,4**	5,7±0,5*	14,1±1,1**	16,1±1,5
2 (АГ), *n* = 25	Л100мг +Д180 мг+М1 000мг+ Р10мг	4,5±0,5**	6,2±0,5*	5,6±0,5**	6,5±0,4*	4,7±0,2**	6,2±0,5*	14,8±1,3**	18,9±1,4*
3 (ХБП III), *n* = 25	М1000 мг+Р10 мг	4,7±0,5**	6,5±0,5*	5,5±0,5**	6,7±0,4*	4,6±0,5**	6,3±0,4*	14,8±1,4**	19,5±1,5*
Контрольая группа		4,4±0,5**	6,2±0,6*	5,2±0,7**	6,5±0,4	4,4±0,4**	5,98±0,5*	3,7±1,4**	8,6±1,4*

Примечание:* p<0,05 в сравнении с показателями до лечения,

** p<0,05 в сравнении с показателями контрольной группы.

Во 2-й и в 3-й группах значимые изменения наблюдались по всем трем показателям, причем в больных в 3-й группе динамика была максимальной: «Самочувствие» - с 4,7±0,5 до 6,5±0,5 (p<0,05), «Активность» с 5,5±0,5 до 6,7±0,4 (p<0,05) и «Настроение» с 4,6±0,5 до 6,3±0,4 (p<0,05). У больных во 2-й группе также обнаруживались положительные статистически значимые изменения по всем трем шкалам: «Самочувствие» - с 4,5±0,5 до 6,2±0,5 (p<0,05), «Активность» с 5,6±0,5 до 6,5±0,4 (p<0,05) и «Настроение» с 4,7±0,2 до 6,2±0,5 (p<0,05).

Анализируя динамику внутригрупповых показателей тестирования по методике «САН», выявлено, что наибольшие изменения отмечались у пациентов с пониженными до лечения параметрами (76%) и недостоверные - у больных с высокими значениями (24%).

Подводя итоги по результатам психологического тестирования по методу САН, наиболее положительные изменения были отмечены (в порядке убывания) у пациентов из 3-й 2-й групп (все три параметра теста), где назначалась сочетанная с мельдонием и розувастатином терапия. И только по одному показателю наблюдались достоверные изменения в 3-й группе (ХБП без АГ с дислипидемией), где больным назначалось лечение мельдонием и розувастатином.

Полученные результаты возможно объясняются позитивным воздействием цитопротектора мельдония на показатели психологического статуса обследуемого контингента пациентов, связанное с улучшением микроциркуляции головного мозга, усилением энергетического обмена и баллансом внутримозговых окислительно-восстановительных процессов [43, 126].

3.5. Воздействие сочетанного лечения на параметры качества жизни пациентов с хронической болезнью почек и артериальной гипертензией

Для изучения и оценки КЖ пациентов и влияния на нее сочетанной терапии была применена русскоязычная версия тест-опросника SF-36 (36-Item MOS Short-Form Health Survey), содержащая 36 вопросов.

Пациентам предлагалось пройти опрос перед началом терапии, спустя 4 недели и спустя 8-мь недель лечения. При этом, параметры КЖ между группами до терапии были сопоставимы (таблица 15).

В ходе терапии была проведена сравнительная оценка параметров КЖ пациентов в группах, и с КЖ здоровых лиц их контрольной группы (n=20; 10 мужчин и 10 женщин).

Таблица 15 - Показатели качества жизни у пациентов в группах до лечения в сравнении с таковыми в группе контроля (по данным опросника SF-36)

Критерии	Контроль, здоровые лица, n=20	1 группа (ХБП III + АГ), *n* = 25	2 группа (АГ), *n* = 25	3 группа (ХБП III), *n* = 25
ФА	88,24±2,8	64,7±3,7**	64,6±3,6**	65,3±3,6**
РФ	78,3±2,7	47,3±2,6***	47,8±2,6***	45,7±2,8***
ТБ	77,3±3,1	35,4±2,4***	36,6±2,2***	35,9±2,4***
ОЗ	90,1±2,7	52,7±3,4***	54,5±3,3***	53,7±3,4***
ЖС	69,6±2,2	62,5±2,5*	61,4±2,7*	60,9±2,6*
СА	82,5±3,2	66,8±3,4*	67,3±3,1*	65,8±3,3*
РЭ	70,1±3,5	40,6±3,1***	41,5±3,1***	42,2±2,7***
ПЗ	74,2±3,8	57,5±2,6*	57,3±2,7*	58,4±2,5*
СС	62,3±3,1	62,2±3,4	62,9±3,2	61,3±3,5

Примечания

ФА – физическая активность, РФ – роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности, ТБ – телесная боль, ОЗ – общее восприятие здоровья, ЖС – жизнеспособность, СА – социальная активность, РЭ – роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности, ПЗ – психическое здоровье, СС – сравнение самочувствия с предыдущим годом.

* - различия с показателем контрольной группы статистически значимы, p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001.

Анализируя результаты опроса пациентов и лиц из контрольной группы по SF-36 было отмечено достоверное уменьшение всех исследуемых показателей КЖ у пациентов с ХБП, с неосложненной АГ и с АГ в сочетании с ХБП (3-я, 2-я и 1-я группы соответственно) в сравнении со здоровыми лицами (таблица 15).

Примечательно, что у пациентов 3-й группы (пациенты с ХБП) исходные показатели КЖ достоверно не отличались от таковых в 1-й (ХБП+АГ) и во 2-й (АГ) группах.

При этом, максимальное уменьшение показателей наблюдалось по шкалам ФЗ, более чем на 30% были понижены значения шкал ТБ и ЖС, и почти на 40% - шкалы ПЗ.

Выраженные ограничения в повседневной жизнедеятельности больные ассоциировали и с понижением ФА, и с нарушениями в психоэмоциональной сфере.

Значительное понижение повседневной ролевой деятельности (РФ статистически ниже, чем в группе контроля, $p < 0,001$) определяло физическое состояние пациентов.

Помимо этого, были выявлены достоверные различия параметров по шкале ТБ ($p < 0,001$). Очевидно, это связано с цефалгией, возникающей из-за дисбалланса окислительно-восстановительных механизмов и мозговой микроциркуляции [55, 78, 190, 257].

Вероятно снижение СА до терапии у больных с АГ, и в сочетании с ХБП, обусловлено понижением двигательной деятельности и работоспособности [7, 37, 58, 192-194]. Это доказывают также изменения значений шкалы ПЗ у пациентов в группах, которые отражают значительную роль неблагоприятных психических факторов исходно до лечения.

Показатели КЖ у больных 1-й, 2-й и 3-й групп до начала лечения были сопоставимы. При оценке параметров КЖ, по методу SF-36, отмечено достоверно значимое увеличение значений КЖ у больных в 2-й и 3-й группах по шкалам: физическое функционирование, жизненная активность, социальное функционирование, ролевое эмоциональное функционирование, психическое здоровье, и психологический компонент здоровья (рис. 2а, 2б).

У больных из 1-й группы статистически значимое улучшение КЖ было выявлено только по шкалам физического здоровья. А по шкалам, определяющим ПЗ, динамика была хоть и положительной, однако недостоверной (рис. 2в).

Причем наиболее статистически значимые улучшения параметров КЖ наблюдались у больных в 3-й группе (ХБП без АГ), где пациенты принимали мельдоний и розувастатин, наименее значимые - в 1-й группе (ХБП+АГ), где пациенты также принимали мельдоний и розувастатин наряду с сочетанной гипотензивной терапией.

Подводя итоги, отметим, что максимальные изменения параметров КЖ были отмечены у больных во 2-й группе, получавшей мельдоний в дозе 1000 мг и розувастатин в дозе 10 мг наряду с АГТ лозартаном и дилтиаземом, и 3-й группы, где пациенты получали мельдоний в дозе 1000 мг и розувастатин в дозе 10 мг (рис. 2а, 2б).

Анализ изменений параметров КЖ больных с сочетанной патологией ХБП и АГ в первой группе (таблица 16), получавшей мельдоний в дозе 1000 мг и розувастатин в дозе 10 мг наряду с АГТ лозартаном и дилтиаземом, продемонстрировал достоверное улучшение только по 3 показателям (ТБ, ОЗ, РЗ) из 9 через 4 недели , и по 5 - через 8 недель АГТ, а именно по шкалам: ФА, РФ, ТБ, ОЗ, РЭ. (рисунок 12).

Анализ динамики показателей КЖ пациентов 2-й группы (таблица 17), принимашей аналогичное с 1-й лечение, продемонстрировал достоверное повышение значений по 7 шкалам опросника КЖ из 9 спустя 4 недели, и далее через 8 недель лечения, а именно по шкалам: ФА, РФ, ТБ, ОЗ, СА, РЭ, ПЗ (рисунок 13).

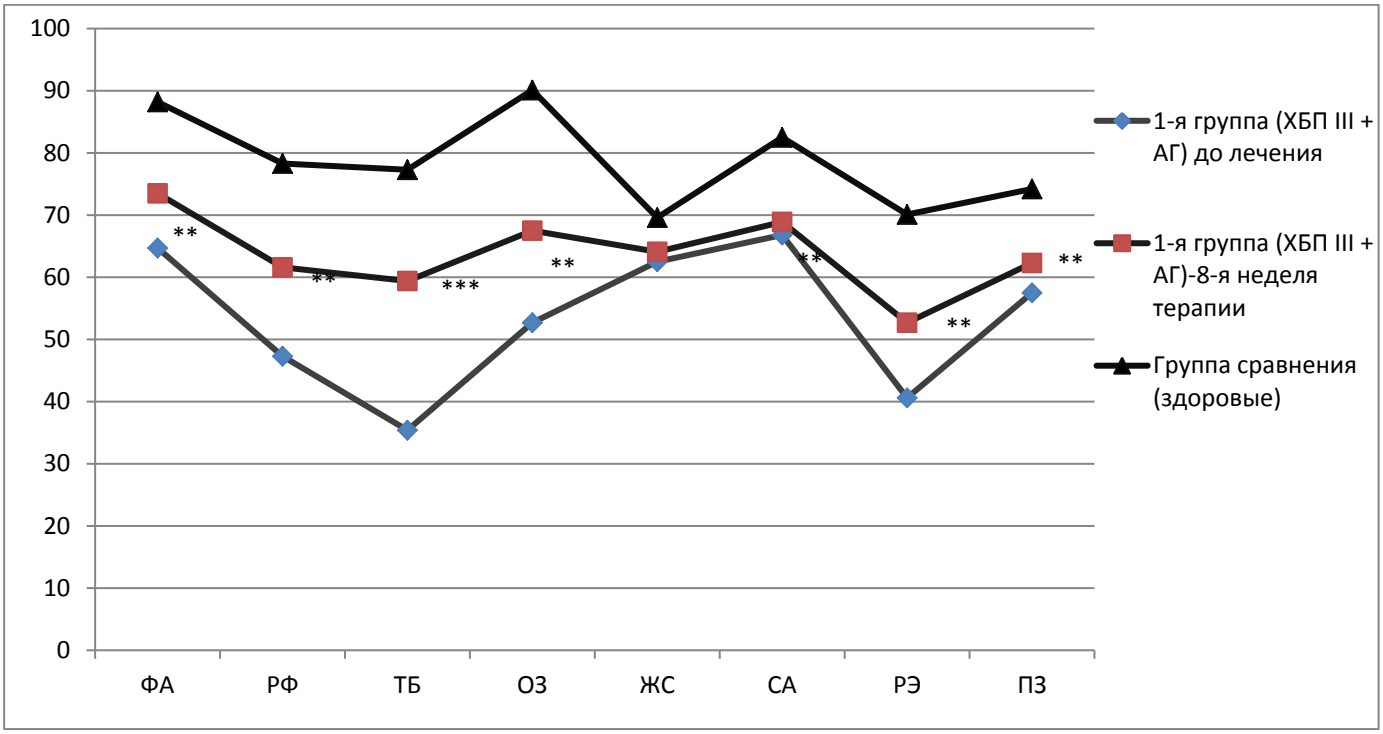
Таблица 16 - Динамика параметров КЖ пациентов в 1-й группе на фоне сочетанной терапии (M±m)

Шкалы вопросника SF-36	Контрольная группа, n=20, баллы,	1 группа (ХБП III + АГ), *n* = 25		
		До лечения, баллы	4 недель после АГТ, баллы	8 недель после АГТ, баллы
ФА	88,24±2,8	64,7±3,7**	68,8±3,4**	73,5±2,6 *#
РФ	78,3±2,7	47,3±2,6***	51,9±3,5**	61,6±2,5*##

ТБ	77,3±3,1	35,4±2,4***	48,9±2,2**#	59,4±2,1**##
ОЗ	90,1±2,7	52,7±3,4***	60,2±3,2**#	67,5±2,6**##
ЖС	69,6±2,2	62,5±2,5*	63,6±2,4	64,1±2,5
СА	82,5±3,2	66,8±3,4*	67,5±3,4*	68,9±3,5*
РЭ	70,1±3,5	40,6±3,1***	48,8±2,6**#	52,7±2,4**#
ПЗ	74,2±3,8	57,5±2,6*	60,1±3,4*	62,3±2,4*
СС	62,3±3,1	62,2±3,4	63,4±3,4	62,9±3,2

Примечания:
* - различия с показателем контрольной группы статистически значимы, p<0,05, ** - p<0,01, ***- p<0,001
# - различия с исходным показателем статистически значимы, p<0,05,## - p<0,01, ### - p<0,001

Баллы



* - различия с исходным показателем статистически значимы, p<0,05,** - p<0,01, *** - p<0,001

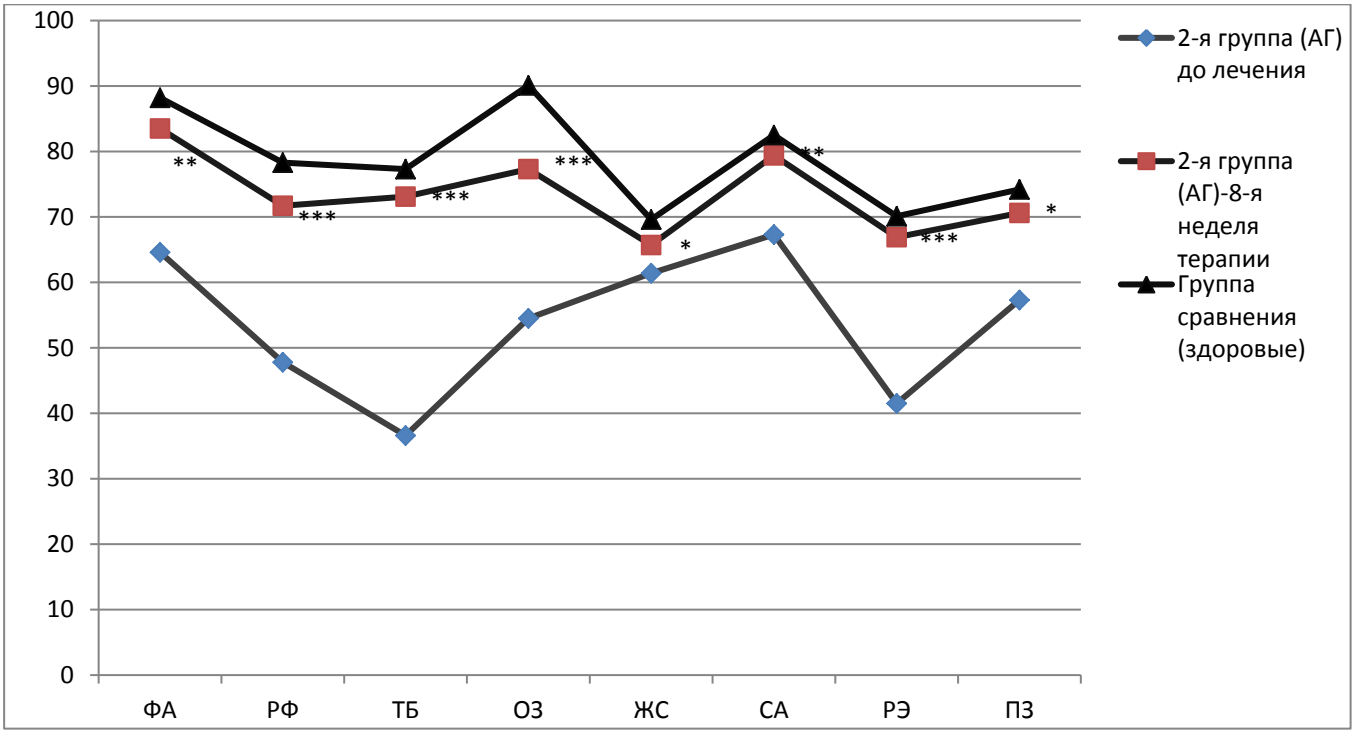
Рис.12. Динамика показателей КЖ больных в 1-й группе на фоне сочетанной терапии

Таблица 17 - Динамика параметров КЖ пациентов во 2-й группе на фоне сочетанной терапии (M±m)

Шкалы вопросника SF-36	Контрольная группа, n=20,баллы,	2 группа (АГ), *n* = 25		
		До лечения, баллы	4 недель после АГТ, баллы	8 недель после АГТ, баллы
ФА	88,24±2,8	64,6±3,6**	72,9±3,2*#	83,5±2,7 ##
РФ	78,3±2,7	47,8±2,6***	61,1±3,3**##	71,7±2,4##
ТБ	77,3±3,1	36,6±2,2***	58,7±2,2**##	73,1±1,8###
ОЗ	90,1±2,7	54,5±3,3***	67,2±3,1*#	77,3±2,6##
ЖС	69,6±2,2	61,4±2,7*	63,1±2,4	65,7±2,2
СА	82,5±3,2	67,3±3,1*	77,6±3,4#	79,4±3,2##
РЭ	70,1±3,5	41,5±3,1***	53,6±2,5**##	66,9±2,3##
ПЗ	74,2±3,8	57,3±2,7*	64,8±3,1*#	70,6±2,7##
СС	62,3±3,1	62,9±3,2	63,3±3,4	63,2±3,2

Примечания:
* - различия с показателем контрольной группы статистически значимы, p<0,05, ** - p<0,01, ***- p<0,001
# - различия с исходным показателем статистически значимы, p<0,05,## - p<0,01, ### - p<0,001

Баллы



* - различия с исходным показателем статистически значимы, p<0,05,** - p<0,01, *** - p<0,001

Рис.13. Динамика показателей КЖ больных во 2-й группе на фоне сочетанной терапии

Анализ динамики показателей КЖ пациентов в 3-й группе (таблица 18) продемонстрировал достоверное улучшение по 8 шкалам опросника уже через 4 недели лечения.

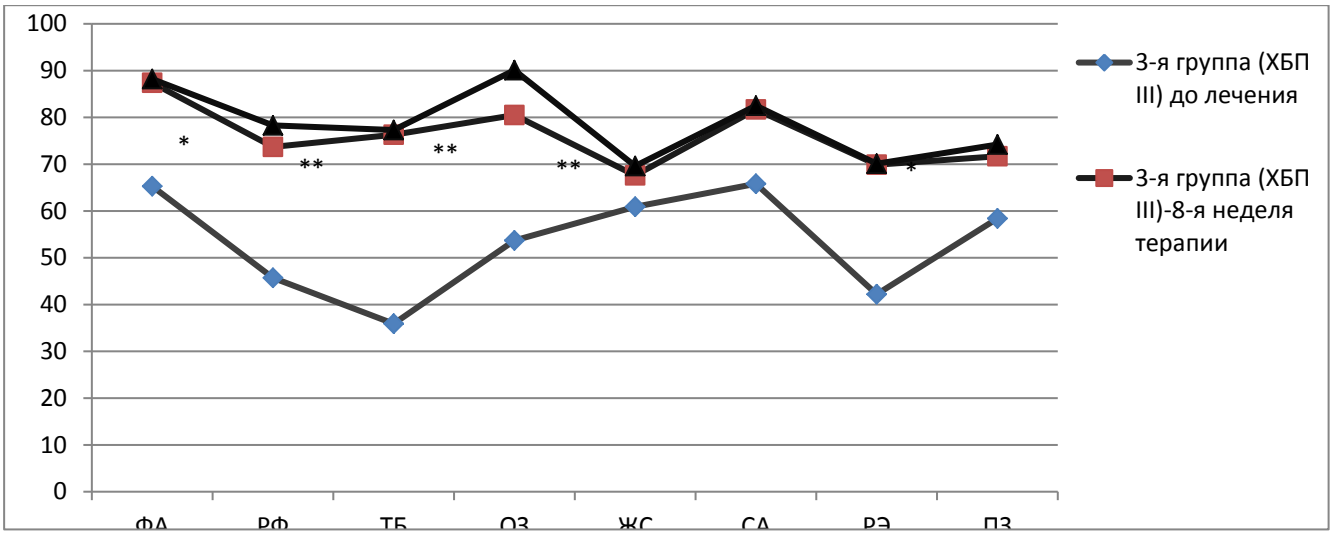
Спустя 8 недель терапии у больных в 3-й группе отмечались максимальные улучшения (наивысшие баллы, по сравнению с другими группами пациентов) по всем шкалам опросника КЖ (рисунок 14).

Таблица 18 - Динамика параметров КЖ пациентов в 3-й группе на фоне сочетанной терапии (M±m)

Шкалы вопросника SF-36	Контрольная группа, n=20,баллы,	3 группа (ХБП III), *n* = 25		
		До лечения, баллы	4 недель после АГТ, баллы	8 недель после АГТ, баллы
ФА	88,24±2,8	65,3±3,6**	77,9±3,1*#	87,4±2,7 ##
РФ	78,3±2,7	45,7±2,8***	68,3±3,2*##	73,7±2,4###
ТБ	77,3±3,1	35,9±2,4***	65,5±2,1*###	76,3±2,4###
ОЗ	90,1±2,7	53,7±3,4***	74,9±3,3*##	80,5±2,7###
ЖС	69,6±2,2	60,9±2,6*	66,7±2,3#	67,6±2,4#
СА	82,5±3,2	65,8±3,3*	80,5±3,4#	81,7±3,1##
РЭ	70,1±3,5	42,2±2,7***	58,9±2,4**##	69,9±2,5###
ПЗ	74,2±3,8	58,4±2,5*	67,8±3,1*#	71,7±2,6#
СС	62,3±3,1	61,3±3,5	63,4±3,4	63,5±3,3

Примечания:
* - различия с показателем контрольной группы статистически значимы, p<0,05, ** - p<0,01, ***- p<0,001
# - различия с исходным показателем статистически значимы, p<0,05,## - p<0,01, ### - p<0,001

Баллы



* -различия с исходным показателем статистически значимы, $p<0,05$,** - $p<0,01$, *** - $p<0,001$

Рис.14. Динамика показателей КЖ больных с АГ в 3-й группе на фоне сочетанной терапии

Подводя итоги, отметим, что в процессе обработки полученных в результате опроса пациентов данных, показано, что у пациентов во 2-й, и в 3-й группах на фоне лечения отмечалось статистически значимое улучшение показателей КЖ практически по всем параметрам, определяющим состояние физического и психического здоровья. При этом, достоверно увеличилось ПЗ, физическое функционирование, повысились значения параметров ОЗ и ТБ. Наивысшие значения на фоне лечения были отмечены у больных в 3-й группе, где уже спустя 4 недели сочетанной терапии достоверно повысились показатели по всем параметрам опросника. У больных 1-й группы статистически значимо повысились лишь значения параметров физического здоровья (ФА, РФ, ТБ, ОЗ), и положительная, но недостоверная динамика выявлялась по шкалам определяющим ПЗ (ЖС, СА, ПЗ).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты многих крупных исследований доказали высокий рост ХБП, который можно сравнить с ростом ИБИ и СД. В ходе ряда работ по изучению прогноза ХБП была показана значимая корелляция между расчетной рСКФ и альбуминурией как с общей летальностью, так и со смертностью от ССЗ,

развитием ХБП и риском возникновения острого повреждения почек [31]. Повышение артериальной ригидности является отличительным признаком ХБП и ассоциируется с неблагоприятными изменениями структуры и функции сердца, которые могут предрасполагать к увеличению риска смерти от сердечно-сосудистых причин [196-198].

Помимо этого, в механизмах развития множества ССЗ, важную роль играет повышение параметров ЦДА, артериальной ригидности, а также уменьшение эластичности артерий крупного калибра [84, 301]. ЦДА представляет собой наиболее комплексный, системный показатель гемодинамики [93, 99]. Этот параметр напрямую зависит от величины сердечного выброса, ОПСС, ригидности средне- и крупнокалиберных артерий, и показателя волны отражения. Характер пульсирующих, импульсных колебательных движений в аорте определяется тем, что каждое сердечное сокращение сопровождается попаданием в нее объема крови, равного значению ударного выброса [40-42].

О степени прогностической важности определения показателей жесткости артерий говорят Европейские рекомендации по АГ последнего пересмотра, где каротидно-феморальная скорость пульсовой волны входит в перечень признаков поражения органов-мишеней [113].

Важнейшей проблемой как медицинской, так и социально-экономической является АГ. Это заболевание было и остается предиктором многих ССР. Осложнения АГ наносят невосполнимый экономический ущерб приводя к увеличению инвалидизации и летальности работоспособного населения развитых стран Европы, среди которых наша страна отличается одними из самых высоких показателей летальности от кардио-васкулярных причин [108, 109-111, 113].

В последние годы наблюдается интенсивный рост числа пациентов, стадающих АГ [109-111, 113]. В этой связи значимую роль в дальнейшем определении исходов у пациентов с АГ играет приверженность их к терапии. В данном аспекте, имеют значение кратность и количество принимаемых пациентами медикаментозных препаратов, и их влияние на показатели КЖ больных [75, 94, 95].

Таким образом, подбор АГП и их дозировок должен осуществляться с учетом их способности к обеспечению действенного пролонгированного уменьшения уровней АД в течении суток у наибольшего числа больных.

В последние годы ведется интенсивная разработка новых высокоэффективных АГП, а также их сочетаний. По современным меркам гипотензивное лекарство должно обладать широким терапевтическим действия, иметь минимум побочных эффектов, быть безопасным и метаболически нейтральным [8, 12, 21, 150].

Отдельные АГП имеют неоднозначное влияние на величину пульсовой волны и центральногемодинамические показатели, хотя и способны снижать системное периферическое АД [34, 35, 43, 45, 271, 279].

В последние годы рядом авторов были предложены различные методики по измерению и оценке параметров центральной гемодинамики и сосудистой ригидности, роль которых в современной диагностике остается не конца изученной [18, 99]. В настоящее время во многие приборы СМАД начали встраивать дополнительные опции по измерению ЦДА и жесткости артерий, суточная динамика показателей которых продолжает выясняться [119]. Помимо этого, еще не совсем ясны аспекты взаимосвязей между значениями СМАД, ССР и параметрами ЦДА и сосудистой ригидности у пациентов с сочетанием АГ и ХБП.

Необходимо обозначить, что ранее не было проведено испытаний по изучению воздействия сочетанной антигипертензивной, метаболической и липидкорригирующей терапии на показатели ЦДА, артериальной жесткости, липидный профиль, параметры психологического статуса и КЖ больных с ХБП в сочетании с АГ 1 и 2 степени.

Вышеописанное дало основание для постановки цели и задач нашего исследования.

Целью данной научно-исследовательской работы явилось изучение воздействия сочетанной антигипертензивной, липидкорригирующей и метаболической терапии на параметры центральной гемодинамики, сосудистой

жесткости, липидного профиля, функции почек и показатели качества жизни пациентов с хронической болезнью почек и артериальной гипертензией 1 и 2 степени в сочетании с дислипидемией.

В соответствие с целью исследования, одной из задач было оценить гипотензивное действие сочетанной терапии лозартаном, дилтиаземом, мельдонием и розувастатином (в 1-й и во 2,-й группах) у пациентов с ХБП 3 стадии с дислипидемией в сочетании с АГ 1 и 2 степени (1 группа), и без АГ (3 группа), а также у пациентов в сочетании с неосложненной АГ и дислипидемией (2 группа).

В ходе сравнительного анализа различных схем лечения на уровни офисного АД было продемонстрировано, что после 8-ми недельной терапии САД достоверно ($p<0,01$) уменьшились у больных всех 3 групп. Было показано, что комбинация лозартана с дилтиаземом оказывает пролонгированное суточное гипотензивное действие у больных с ХБП 3 стадии и АГ 1 и 2 степени с дислипидемией (1 группа), у пациентов с ХБП без АГ (3 группа), а также у больных с АГ и дислипидемией без ХБП (2 группа).

Отдельно проводился анализ эффективности проводимой сочетанной терапии в 1-й и во 2-й группах спустя 4 недели и спустя 8 недель терапии. В результате было показано, что максимальное достижение целевых значений АД спустя 8-ми недельного курса терапии отмечалось во 2 группе, у больных с АГ 1 и 2 степени в сочетании с гиперлипидемией (89%).

В 1-й группе, получавшей аналогичную терапию, также наблюдалось статистически значимое антигипертензивное действие. При этом **полный** антигипертензивн**ый эффект (**ДАД<89 и САД<139 мм рт. ст.) после 8-ми недельной терапии выявлялся **у 19 (76%) больных, неполный – у 6 (24%). Неудовлетворительного** эффекта не отмечалось.

В группе пациентов, получавших лозартан, дилтиазем, мельдоний и розувастатин (2 группа), антигипертензивное действие было более выраженным, чем в 1-й. При этом полного гипотензивного действия здесь уже после 4 недель терапии достигли 65,1 % больных, неполного- 28,7 %.

После 8 недель сочетанной терапии полного гипотензивного действия достигли 22 (89%) и неполного – 3 (11%) пациентов, тогда как в 1-й группе, получавшей аналогичную терапию, полный эффект наблюдался у 19 (76%) и неполный – у 6 (24%) больных. **Неудовлетворительного** эффекта не отмечалось.

На основании полученных результатов, правомерно предположить, комбинация АГТ лозартаном и дилтиаземом в сочетании с мельдонием (в дозировке 1000 мг) и розувастатином, обладают стойким пролонгированным 24-х часовым антигипертензивным эффектом как у пациентов с неосложненной АГ, так и у больных с сочетанной патологией (ХБП+АГ), в сочетании с мельдонием и розувастатином.

При сравнении групп обнаружено, что в группе с неосложненной АГ и гиперлипидемией, эффективность лечения была выше, чем в группе с сочетанной патологией (ХБП+АГ) и гиперлипидемией при назначении одинаковой терапии. Данные результаты можно объяснить этиопатогенетическими особенностями, лежащими в основе нарушений сосудистого тонуса больных АГ в сочетании с почечной дисфункцией.

Вместе с тем, в 3 группе пациентов с ХБП пациентов с ХБП 3 стадии с гиперлипидемией без АГ, получавших в составе лечения мельдоний в дозировке 1000 мг и розувастатин в дозировке 10 мг, уровень периферического АД также снизился статистически значимо в сравнении с исходными показателями**.**

При анализе динамики средних уровней САД под действием лечения по результатам СМАД, было выявлено, что исходные значения СМАД оказались ниже офисных параметров АД до терапии, что перекликается с работами других авторов [114-117, 243].

Выявлено, что после курса сочетанной терапии у пациентов всех групп наблюдалось снижение средних уровней САД по суточному, дневному и ночному показателям - САД(24), САД(Д) и САД(Н), соответственно. У пациентов 1-й и 2-й групп снижение данных показателей было достоверным.

При этом наибольшее понижение показателя САД(24) наблюдалось у больных с неосложненной АГ (2-й группа), затем, в порядке убывания, у пациентов 1-й и 3-й групп.

Аналогичная тенденция уменьшения значений САД в группах наблюдалась по дневным уровням САД. Так, в 3-й группе, у пациентов с почечной патологией без АГ, при приеме сочетания мельдония (1000 мг) и розувастатина (10 мг) было выявлено статистически значимое снижение САД(Д).

При анализе степени снижения ночных параметров САД, наибольшее понижение значений САД(Н) выявлялось у пациентов с сочетанной патологией - во 2-й группе, затем (в порядке убывания), у пациентов в 1-й группе, далее в 3-й - на 4,3±0,4 мм рт.ст. ($p>0,05$).

Относительно уровня ДАД в группах, обнаружено, что **в ходе** терапии у больных в 1-й и 2-й группах было выявлено статистически значимое понижение средних уровней ДАД по суточному, дневному и ночному показателям - ДАД(24), ДАД(Д) и ДАД(Н), соответственно. Аналогично динамике значений САД, наибольшее понижение уровней ДАД(24) отмечалось у больных с АГ 1 и 2 степени - во 2-й, затем у больных с сочетанной патологией (ХБП+АГ) - в 1-й группе. В 3-й группе – у пациентов с ХБП без АГ изменения носили недостоверный характер.

Анализируя и оценивая показатели ДАД(Д) и ДАД(Н) максимальная динамика на фоне терапии была отмечена у больных во 2-й группе, затем у больных с сочетанной патологией (ХБП+АГ) - в 1-й группе. В 3-й группе – у пациентов с ХБП без АГ изменения носили недостоверный характер.

Изучение значения «нагрузки давлением» или ИВ нагрузки систолическим и диастолическим давлением (ИВСАД и ИВДАД, соответственно), выявило что значение среднесуточной «нагрузки давлением» по ИВСАД(24) у больных в 1-й и во 2-й группах до лечения статистически значимо не различались. Среднесуточный показатель «нагрузки давлением» по ИВСАД(24) у больных в 3-й группе не превышал пороговых значений.

Через 8 недель сочетанной терапии показатели ИВСАД(24) статистически значимо уменьшились у пациентов 1-й и 2-й групп. Но целевых значений здесь

достигнуто не было. Наибольшее понижение показателей «нагрузки давлением» спустя 8 недель терапии наблюдалось у больных с сочетанной патологией - во 2-й группе, в в 1-й группе- у пациентов с неосложненной АГ. В 3-й группе – у пациентов с ХБП без АГ также отмечалось незначительное снижение значений ИВСАД(24).

Анализ изменений показателя «нагрузки давлением» в дневное и ночное время продемонстрировал, что у больных 1-й и 2-й групп значения ИВСАД в дневные часы уменьшились более выражено, чем показатели ИВСАД в ночные часы. Причем, максимальное уменьшение данныъ показателей отмечалось в группе больных с неосложненной АГ (2 группа). В 3-й группе – у пациентов с ХБП без АГ также отмечалось незначительное снижение значений ΔИВСАД(Д).

Анализ изменений среднего показателя «нагрузки давлением» за сутки по ИВДАД(24) показал, что после терапии отмечалось статистически значимое понижение ИВДАД(24) у пациентов в 1-й и во 2-й группах. Максимальное уменьшение параметра выявлялось у пациентов с сочетанной патологией - во 2-й группе. Значимой динамики показателей ИВДАД(24) у пациентов с ХБП (3-й группы), получашей мельдоний (1000мг) с розувастатином (10 мг) не отмечалось.

Изменения значений «нагрузки давлением» для ИВДАД в дневное и ночное время выявили, что аналогично ИВСАД, дневные показатели ИВДАД у пациентов в 1-й и во 2-й группах понизились наиболее значимо, чем ночные ИВДАД. Значимой динамики показателей ΔИВДАД(Д) и ΔИВДАД(Н) у пациентов с ХБП (3-й группы), получашей мельдоний (1000мг) с розувастатином (10 мг) не отмечалось.

Значения вариабельности (STD) САД в дневное и ночное время после 8-ми недель сочетанной терапии достоверно снизились только у больных с АГ в 1-й и 2-й группах. При этом, показатели вариабельность САД понизились наиболее значимо в дневное время по сравнению с ночным.

Изменение показателей вариабельности ДАД после терапии выявил, что динамика STDДАД в дневное времы была сопоставима у пациентов 1-й и 2-й групп.

При сравнительном анализе значений STDДАД(Н) до и после терапии, отмечалась такая же динамика.

Динамика показателей STDДАД в дневное и ночное время у пациентов 3-й группы носила недостоверный характер (p>0,05).

Обобщая результаты данных, при проведении СМАД было выявлено, что:

1. Исходные изменения показателей СМАД были более выраженными у пациентов с сочетанной патологией (ХБП+АГ) – т.е. во 2-рой группе;

2. В 3-й группе, у пациентов с ХБП без АГ также наблюдалось незначительное повышение как офисных показателей САД и ДАД, так и таких параметров СМАД, как САД(24), САД(Д), САД(Н), ΔИВСАД(24), ΔИВСАД(Д), ΔИВСАД(Н).

3.Сочетание АГТ лозартаном и дилтиаземом с мельдонием и розувастатином оказывало выраженный статистически значимый антигипертензивный эффект и благоприятное влияние на показатели СМАД, Кроме того, на фоне предложенной схемы лечения выявлено, что у пациентов 1-й и 2-й групп значения «нагрузки давлением»: ИВСАД, ИВДАД, и вариабельности АД в дневное время понижались достовернее, чем в ночное время. Таким образом, результаты СМАД в проведенном нами исследовании соответствуют результатам работ других авторов, где также отмечалась высокая гипотензивная эффективность лечения при использовании БРА в схеме терапии пациентов с АГ [75, 202-204].

4. У пациентов 3-й группы (ХБП с дислипидемией без АГ), которым был назначен мельдоний с розувастатином на фоне исходно повышенных параметров СМАД, на фоне терапии также наблюдалось незначительное снижение параметров САД(24), САД(Д), САД(Н), ΔИВСАД(24), ΔИВСАД(Д), ΔИВСАД(Н)..

При изучении показателей ЦДА было выявлено, что значения СМ ЦДА до терапии были ниже, чем исходные уровни СМАД.

Максимальная динамика значений ЦАД (систолического АД в аорте - САДао, среднего АД в аорте - СрАДао, центрального пульсового АД - ПАДао,

индекса аугментации в аорте - AIxao) наблюдалась в группе пациентов с сочетанной патологией (ХБП+АГ).

В группе пациентов с ХБП и дислипидемией, без АГ (3-я группа) исходно также отмечалось статистически значимое повышение таких центральногемодинамических параметров, как САДао, СрАДао, ПАДао, AIxao.

После лечения у пациентов в 1-й и во 2-й группах выявлялось статистически значимое понижение значений ЦДА, таких как: САДао, СрАДао, ПАДао, AIxao, PPA.

Вместе с тем, у пациентов 3-й группы также отмечалось снижение САДао, СрАДао, ПАДао, AIxao при приеме пациентами мельдония (1000 мг) с розувастатином (10 мг).

Таким образом, при анализе эффективности воздействия сочетанной терапии на центральную гемодинамиаку выявлено, что такие параметры ЦДА, как: САДао, СрАДао, ПАДао, AIxao, снижались статистически значимо в 1-й и во 2-й группах, получающих сочетанную терапию лозартаном, дилтиаземом, мельдонием и розувастатином. Причем у больных в 1-ой группе также наблюдалась наибольшая антигипертензивная эффективность.

Помимо этого, у пациентов 3-й группы с ХБП и дислипидемией, получавших мельдоний (1000 мг в сутки) и розувастатин (10 мг в сутки), отмечалось аналогичное достоверное уменьшение ПАДао, и незначительное понижение таких значений ЦДА, как: САДао, СрАДао, AIxao.

Продолжая анализировать воздействие лечения на параметры гемодинамики, была проведена оценка степени артериальной ригидности и сосудистой реактивности в группах пациентов.

У пациентов, получавших сочетанную терапию (1-я и 2-я группы) отмечалось достоверное снижение показателей сосудистой жесткости. В 3-й группе на фоне метаболической и гиполипидемической терапии выявлялось статистически значимое уменьшение уровня времени распространения пульсовой волны (PTT), а также систолического индекса площади (SSY). В 1-й и во 2-й

группах наблюдалось статистически значимое уменьшение параметров жесткости артерий (PTT, ASI, SSY, PWV).

Таким образом, было доказано, что комбинация лозартана и дилтиазема с мельдонием и розувастатином достоверно улучшала параметры сосудистой ригидности. В 3-й группе при лечении мельдонием и розувастатином также наблюдалось достоверное понижение таких показателей артериальной жесткости, как PTT и SSY.

Проводя оценку влияния розувастатина на липидный профиль пациентов с ХБП и АГ в сочетании с гиперхолестеринемией было выявлено, что после лечения розувастатином удалось достичь целевых липидных показателей.

В ходе исследования липидных показателей (до и после терапии статинами) обнаружено статистически значимое снижение уровней ОХ, ХС ЛПНП, ТГ, а также увеличение уровня ХС ЛПВП.

Таким образом, результаты анализа продемонстрировали, что использование розувастатина в дозе 10 мг (у больных в 1-й, во 2-й, 3-й групп) на протяжении 8-ми недель привело к достоверному понижению значений липидов. При этом, в 1-й группе пациентов с сочетанной патологией (ХПБ+АГ) изменения липидов были наименьшими, а в группе больных с ХБП без АГ (3 группа) - наиболее достоверными.

Особо надо отметить, что данные 3-го крупномасштабного исследования Heart Outcomes Prevention Evaluation-3, HOPE-3 («Изучение профилактики кардиологических исходов») продемонстрировали, что наряду с антигипертензивным лечением, гиполипидемическая терапия способна также предотвращать риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с риском развития ИБС. Но АГТ не будет столь эффективной, если начальные показатели АД не слишком высокие. Результаты этих испытаний впервые были доложены на ежегодном научном конгрессе Американской коллегии кардиологов, проходившем в Чикаго со 2 по 4 апреля 2016 года, а также опубликованы в журнале - New England Journal of Medicine. При этом, было доказано, что статины сами по себе хотя и не обладают сколь нибудь значимым

антигипертензивным действием, однако, они способны предотвращать клинические события у пациентов с АГ.

Оценивая воздействие терапии на показатели МАУ, СКФ, мочевой кислоты и креатинина крови было обнаружено, что сочетание лозартана и дилтиазема с мельдонием и розувастатином статистически значимо снижало уровни МАУ, креатинина крови и мочевой кислоты у пациентов 1- группы с ХБП и АГ. У пациентов с ХБП (3-я группа), также наблюдалось снижение альбуминурии на фоне терапии мельдонием и розувастатином.

Таким образом, подтверждена способность лозартана снижать уровень мочевой кислоты, показано, что сочетание лозартана и дилтиазема с мельдонием и розувастатином достоверно снижает значение альбуминурии и креатинина крови у пациентов с ХБП 3 стадии и АГ.

Оценивая воздействие сочетанной терапии на показатели психологического статуса больных, с использованием теста для оценки функционального состояния – САН, пациентов с АГ с параметрами лиц из группы контроля мы выявили следующее:

1. Статистически значимо выше показатели и отдельно по шкалам, и в сумме наблюдались у лиц группы контроля ($p<0,05$).

2. Данные по опроснику «САН» продемонстрировали достоверную ($p<0,05$) динамику показателей психологического статуса после 8-ми недель терапии у бальных в группах 1 и 2, т.е. кроме пациентов, получавших мельдоний и розувастатин (3 группа).

3. Общий параметр теста повысился в максимально (по всем трем параметрам) у пациентов 1-й 2-й групп, которым в схему терапии доьавлялся мельдоний (1000 мг) и розувастатин (10 мг) и в меньшей степени – у 3-й группы больных с ХБП без АГ не получавших АГТ.

4. Наименьшие, но статистически знгачимые изменения (по двум параметрам) наблюдались в 3-й группе, где больные принимали мельдоний и розувастатин. Очевидно, объяснением этому служит позитивное воздействие мельдония на показатели психологического статуса пациентов с АГ, которые

можно связать с улучшением внутримозгового кровообращения, энергетического балланса и положительным влиянием на мозговые окислительно-восстановительные процессы [34, 43, 126].

Обеспечение целевых значений АД в немаловажной степени зависит от приверженности пациента к назначенной врачом терапии. А степень этой приверженности зависит от воздействия методов терапии на показатели КЖ пациента [7, 15-17].

Оценивая результаты по опроснику SF-36 показано следующее:

1. Достоверное уменьшение показателей КЖ у пациентов во всех 3-х группах по сравнению со здоровыми лицами группы контроля.

2. У больных из 1-й группы статистически значимое улучшение выявлялось только по шкалам физического здоровья, а по шкалам, определяющим ПЗ, динамика была положительной, но недостоверной.

3. Наиболее статистически значимые улучшения параметров КЖ наблюдались у больных в 3-й группе (ХБП без АГ), где пациенты принимали мельдоний и розувастатин, наименее значимо - в 1-й группе (ХБП+АГ), где пациенты также принимали мельдоний и розувастатин наряду с АГТ.

Анализ изменений параметров КЖ больных с сочетанной патологией ХБП и АГ в 1-й группе, получавшей мельдоний в дозе 1000 мг и розувастатин в дозе 10 мг наряду с АГТ лозартаном и дилтиаземом, показал достоверное улучшение только по 3 шкалам (ТБ, ОЗ, РЗ) из 9 спустя 4 недели, и по 5 шкалам спустя 8 недель лечения, а именно по следующим параметрам: ФА, РФ, ТБ, ОЗ, РЭ.

Изменения показателей КЖ пациентов с АГ во 2-й группе, получавшей аналогичное с 1-й лечение, продемонстрировал достоверное улучшение по 7 шкалам опросника КЖ из 9 спустя 4 недели, и спустя 8 недель сочетанной терапии, а именно по следующим шкалам: ФА, РФ, ТБ, ОЗ, СА, РЭ, ПЗ.

Изменения показателей КЖ пациентов с ХБП в 3-й группе, получавшей мельдоний с розувастатином, продемонстрировал достоверное улучшение по 8 шкалам опросника уже после 4 недель терапии.

Резюмируя вышесказанное, нужно отметить, что использование мельдония в сочетании с АГТ лозартаном и дилтиаземом, а также гиполипидемической терапией розувастатином, при лечении больных, страдающих ХБП в сочетании с АГ 1 и 2 степени и дислипидемией, наряду с потенцированием гипотензивного эффекта, позволяет ускорить нормализацию суточных показателей АД, ЦДА, сосудистой жесткости, оказывает позитивное воздействие на параметры психологического статуса и КЖ.

ВЫВОДЫ

1. Лозартан в комбинации с дилтиаземом, мельдонием и розувастатином обладает стойким пролонгированным 24-х часовым антигипертензивным эффектом как у пациентов с неосложненной АГ, так и у больных с сочетанной патологией (ХБП+АГ). В группе с неосложненной АГ и гиперлипидемией, эффективность лечения была выше, чем в группе с сочетанной патологией (ХБП+АГ) при назначении одинаковой терапии.

2. Антигипертензивная, гиполипидемическая и цитопротективная терапия с использованием лозартана, дилтиазема, мельдония и розувастатина достоверно снижает исходно повышенные показатели центрального давления в аорте и сосудистой жесткости у больных с хронической болезнью почек 3 стадии в сочетании с артериальной гипертонией и у лиц с изолированной АГ.

3. Комбинированная терапия мельдонием и розувастатином у лиц с изолированной ХБП достоверно снижает уровень альбуминурии, а в сочетании с лозартаном и дилтиаземом у больных с хронической болезнью почек 3 стадии в сочетании с артериальной гипертонией нефропротективное действие потенцируется.

4. На фоне комбинации гипотензивной, метаболической и липидкорригирующей терапии были достигнуты целевые цифры показателей липидного профиля в группах больных с хронической болезнью почек 3 стадии в сочетании с артериальной гипертонией, у лиц с изолированной АГ и изолированной ХБП.

5. У пациентов с артериальной гипертонией 1 и 2 степени, а также у больных с хронической болезнью почек 3 стадии в сочетании с артериальной гипертонией, получавших лозартан, дилтиазем, мельдоний и розувастатин наблюдалась значимая позитивная динамика показателей психологического статуса и качества жизни.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В целях контроля эффективности и безопасности лечения, всем больным с хронической болезнью почек в сочетании с артериальной гипертензией целесообразно проведение суточного мониторирования артериального давления, с определением показателей центрального давления в аорте и жесткости артерий, липидного профиля, функции почек и психологического тестирования, с оценкой параметров качества жизни.

2. В целях обеспечения достоверного антигипертензивного, гиполипидемического и нефропротективного эффекта у больных артериальной гипертонией 1 и 2 степени со средней и высокой степенью риска сердечно-сосудистых осложнений в сочетании с гиперлипидемией и хронической болезнью почек, рекомендуется схема комбинированной терапии лозартаном, дилтиаземом, мельдонием и розувастатином.

3. У пациентов с хронической болезнью почек в сочетании с артериальной гипертензией, имеющих исходно низкие параметры психологического статуса и качества жизни целесообразным является добавление мельдония в схему лечения.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дальнейшее продолжение исследования подразумеает продолжение изучения влияния сочетанной гипотензивной, липидкорригирующей и метаболической терапии с приминением блокатора рецепторов ангиотензина II лозартана, антагониста кальция дилтиазема, цитопротектора мельдония, статина – розувастатина, на параметры системного артериального давления, центральной гемодинамики, сосудистой жесткости, качества жизни и липидный профиль больных с хронической болезнью почек в сочетании с артериальной гипертензией и дислипидемией.

Перспективым является изучение корреляций между параметрами центральной гемодинамики, жесткости артерий, и показателями суточного мониторирования артериального давления у больных с хронической болезнью почек в сочетании с артериальной гипертензией и дислипидемией.

Кроме того, дальнейшая разработка темы работы предполагает проведение катамнестического исследования по выявлению результативности применения предложенных рекомендаций, а также составление новых алгоритмов ведения изученного контингента пациентов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертония

АГТ – антигипертензивная терапия

АГП – антигипертензивный препарат

АД – артериальное давление

β-адреноблокатор – блокатор бета-адренорецепторов

БРА – блокатор рецепторов ангиотензина II

ВНОК – Всероссийское научное общество кардиологов

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДАД (24) – диастолическое артериальное давление за сутки

ДАД (Д) – диастолическое артериальное давление за день

ДАД (Н) – диастолическое артериальное давление за ночь

ДАДао – диастолическое артериальное давление в аорте

ЖС – жизнеспособность

иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

ИА – индекс аугментации

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИВ – индекс времени

ИМТ – индекс массы тела

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ОЗ – общее восприятие здоровья

ОХ – общий холестерин

ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов

ПАД – пульсовое артериальное давление

ПАДао – пульсовое артериальное давление в аорте

ПЗ – психическое здоровье

РМОАГ – Российское медицинское общество по артериальной гипертонии

РФ – роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности

РЭ – роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности

СА – социальная активность

САД – систолическое артериальное давление

САД (24) – систолическое артериальное давление за сутки

САД (Д) – систолическое артериальное давление за день

САД (Н) – систолическое артериальное давление за ночь

САДао – систолическое артериальное давление в аорте

СД – сахарный диабет

СМ – суточное мониторирование

срАД – среднее артериальное давление

срСАД – среднее систолическое артериальное давление

срДАД – среднее диастолическое артериальное давление

СС – сравнение самочувствия с предыдущим годом

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

ССР – сердечно-сосудистый риск

ТБ – телесная боль

ТГ – триглицериды

ФА – физическая активность

ХБП – хроническая болезнь почек

ХПН– хроническая почечная недостаточность

ХС – холестерин

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦДА – центральное давление в аорте

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ASI – индекс ригидности артерий

AIX – индекс аугментации

PTT– время распространения пульсовой волны

PWV (СРПВ) – скорость распространения пульсовой волны

SSY – систолический индекс площади

STD – вариабельность

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеев, Ф.Т. Распространенность артериальной гипертонии в европейской части Российской Федерации: данные исслед. ЭПОХА [Текст] / Ф.Т. Агеев, В.Ю. Фомин, Ю.Н. Мареев // Кардиология. — 2004. — № 11. — С. 50–54.
2. Антагонисты ионов кальция в лечении артериальной гипертензии: результаты многоцентровых исследований / А.И. Мартынов, О.Д. Остроумова, В.И. Мамаев [и др.] // Российские медицинские вести. – 2000. – № 1. – С. 25-27.
3. Антиоксиданты-цитопротекторы в кардиологии / Голиков, В.Ю. Полумисков, В.П. Михин [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – № 6, Ч. 2. – С. 66-74.

4. Арабидзе, Г.Г. Клиническая иммунология атеросклероза - от теории к практике / Г. Г. Арабидзе // Атеросклероз и дислипидемии. – 2013. – №1. – С.4-19
5. Аронов, Д.М. Каскад терапевтических эффектов статинов / Д.М. Аронов // Кардиология. – 2004. – № 10. – С. 85–94.
6. Аронов, Д.М. Плейотропные эффекты статинов / Д.М. Аронов // Кардиология. – 2008. – № 8. – С. 60–68.
7. Аронов, Д.М. Методики оценки качества жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями / Д.М. Аронов, В.П. Зайцев // Кардиология. – 2002. – №5. – С.92-95.
8. Артериальная гипертензия и приверженность терапии [Текст] / С.А. Шальнова [и др.] // Врач. — 2009. — № 12. — С. 39–42.
9. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации [Текст] / С.А. Шальнова [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2006. — № 4. — С. 45–50.
10. Арутюнов, Г.П. Клинические исследования, завершившиеся в 2002 году, в свете кардиологического континуума / Г.П. Арутюнов, А.В. Розанов // Клиническая фармакология. – 2003. – № 12. – С. 20-24.
11. Бикбов, Б.Т. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2007 гг. (Аналитический отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии) [Текст] / Б.Т. Бикбов, Н.А. Томилина // Нефрология и диализ. — 2009. — № 3. — С. 144–233.
12. Бойцов, С.А. Сосуды как плацдарм и мишень артериальной гипертонии / С.А. Бойцов // Болезни сердца и сосудов . – 2006. – Т.1, №3. – С. 36.
13. Бойцов, С. А. Особенные органопротективные свойства блокаторов рецепторов ангиотензина II / С.А. Бойцов // Сердце. – 2007. – Т.6, №4. – С. 39–47.

14. Бритов, А.Н. Профилактика артериальной гипертонии на популяционном уровне: возможности и актуальные задачи / А.Н. Бритов // Рус. мед. журнал. – 1997. – № 5. – С. 571-576.
15. Влияние длительной монотерапии препаратами из четырех основных групп антигипертензивных средств на качество жизни больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией. Многоцентровое исследование «Каптоприл и качество жизни» / В.И. Метелица, Т.П. Островская, С.Г. Дуда [и др.] // Тер. Архив. – 1995. – №9. – С.45-50.
16. Влияние монотерапии нифедипином и гидрохлортиазидом на психологические особенности и качество жизни больных гипертонической болезнью / Е.М. Маношкина, В.И. Метелица, Т.А. Айвазян [и др.] // Кардиология. – 1993. – №11. – С.7-9.
17. Влияние монотерапии пропранололом и нифедипином на качество жизни и психологический статус больных гипертонической болезнью / Е.М. Маношкина, В.И. Метелица, Т.А. Айвазян [и др.] // Тер. Архив. – 1993. – №9. – С.43-47.
18. Влияние различных групп лекарственных препаратов на жесткость магистральных сосудов / В.В. Коптева, Н.В. Милягина, И.В. Макарова, А.А. Алексеева // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. – СПб., 2007. – № 2 (2). – С. 82.
19. Влияние уровня мочевой кислоты в сыворотке крови на сердечно-сосудистые события по результатам исследования LIFE / Consilium Medicum // Приложение Системные гипертензии. – 2005. – №2. – С.52-55.
20. Возможности милдроната в коррекции когнитивных расстройств у пациентов с артериальной гипертензией пожилого возраста / М.Е. Стаценко, С.В. Недогода, С.В. Туркина [и др.] // РКЖ. – 2011. – №4. – С. 45—51.
21. Всероссийское научное общество кардиологов. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии: Российские рекомендации. – М., 2008. – С. 558.

22. Галушкин, А.А. Пути повышения эффективности прогнозирования и профилактики гипертонической нефропатии при артериальной гипертензии [Текст] : дис. … канд. мед. наук / Галушкин А.А. ; [Ростовский гос. мед. ун-т]. — Ростов н/Д., 2012. С. 3–5.
23. Горбунов, В.М. Значение 24-часового мониторирования в выявлении и лечении артериальной гипертензии / В.М. Горбунов // Кардиология. – 1995. – № 6. – С.64-69.
24. Горбунов, В.М. Сравнительная информативность различных способов анализа результатов суточного мониторирования артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии / В.М. Горбунов, Р.Г. Оганов, А.Д. Деев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2003. – №1. – С.17-25.
25. Громнацкий, Н.И. Оценка качества жизни кардиологических больных / Н.И. Громнацкий, В.И. Вишневский, Т.Ю. Лебедев. – Курск. –1994. – 46с.
26. Гурылева, М.Э. Критерии качества жизни в медицине и кардиологии / М.Э. Гурылева, М.В. Журавлева, Г.Н. Алеева // РМЖ, Кардиология. – 2006. – Т. 14. – №10. – С. 761-764.
27. Дзяк, Г.В. Современные представления о роли бета-адреноблокаторов в лечении хронической сердечной недостаточности: особенности клинического применения карведилола / Г.В. Дзяк, А.А. Ханюков // Укр. мед. часопис. — 2009. — № 4. – С. 17-23.
28. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов (третий пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – №6. – С. 1-32.
29. Диденко, В.А. Особенности патогенеза, клинического течения и терапии артериальной гипертонии, ассоциированной с метаболическим синдромом: автореф. дис. … д-ра мед. наук : 14.00.05 / Диденко Владимир Андреевич. – М., 2001. – 42 с.

30. Добровольский, А.В. Розувастатин – эффективный и безопасный современный гиполипидемический препарат / А.В. Добровольский // РМЖ. – 2012. – № 14. – С. 718–732.
31. Дралова, О.В. Активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных артериальной гипертензией и хронической болезнью почек и возможности ее фармакологической коррекции [Текст] : дис. … канд. мед. наук / Дралова О.В. ; [Московская мед. акад. им. И.М. Сеченова]. — М., 2011. С. 3–4.
32. Драпкина, О.М. Как продлить жизнь пациентам высокого сердечно–сосудистого риска? Возможности розувастатина / О.М. Драпкина, О.Н. Корнеева // Кардиология. – 2012. – Т. 52, №8. – С. 89–92.
33. Жалсараев, Т.Ж. Эффективность антигипертензивной терапии антагонистами рецепторов ангиотензина по влиянию на качество жизни и состояние эндотелиальной функции : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.04 / Жалсараев Тимур Жаргалович. – Москва, 2011. – 8 с.
34. Жернакова, Ю.В. Влияние числа одновременно встречающихся компонентов метаболического синдрома на тяжесть артериальной гипертонии, распространенность и выраженность поражения органов-мишеней у данных больных [Текст] / Ю.В. Жернакова, И.Е. Чазова // Системные гипертензии. — 2011. — № 3. — С. 47–51.
35. Задионченко, В.С. Антигипертензивная терапия у больных артериальной гипертонией с метаболическими факторами риска / В. С. Задионченко, С.Б. Хруленко // Клиническая фармакология и терапия. – 2001. – Т. 10, № 3. – С. 5-8.
36. Задионченко, В.С. Психологические особенности и качество жизни больных артериальной гипертонией с метаболическими факторами риска / В. С. Задионченко, С.Б. Хруленко, О.И. Петухов // Кардиология. – 2002. – № 8. – С. 15-19.
37. Земченков, А.Ю. Жизнь с хронической болезнью почек. Беседы с пациентом / А.Ю. Земченков, Р.П. Герасимчук, Т.Г. Костылева [и др.]. – СПб. – Ай-Пи.

– 2013. –174 с.

38. Значение сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний для здоровья населения России / Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова, С.А. Шальнова, А.Д. Деев // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2002. – № 2. – С. 3-7.
39. Иваненко, В. В. Взаимосвязь показателей жесткости сосудистой стенки с различными сердечно-сосудистыми факторами риска / В.В. Иваненко, О.П. Ротарь, А.О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2009. – № 15 (3). – С. 290-295.
40. Изменение скорости распространения пульсовой волны при артериальной гипертензии / С. В. Недогода, Ю.М. Лопатин, Т.А. Чаляби [и др.] // Южно-Российский медицинский журнал. –2002. –№ 3. – С. 39-43.
41. Информативность показателя скорости распространения пульсовой волны, определенного посредством анализа синхронной записи электрокардиограммы и волны давления / Н.А. Верлов, И.А. Леонова, Л.А. Носкин [и др.] // Вестник восстановительной медицины. – 2010. – № 4. – С. 22-23.
42. Исследование скорости распространения пульсовой волны и эндотелиальной функции у здоровых и пациентов с сердечно-сосудистой патологией / Ю.И. Гурфинкель, Н.В. Каце, Л.М. Парфенова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2009. – № 2. – С. 38-43.
43. Исследование цереброваскулярной реактивности у больных пожилого возраста с эссенциальной артериальной гипертензией / В.И. Шмырев, О.Д. Остроумова, В.Е. Гажонова [и др.] // Жур. неврол. и психиатрии. – 2002. – № 7. – С. 48-53.
44. Кальвиньш, И.Я. Милдронат - механизм действия и перспективы его применения / И.Я. Кальвиньш. – Рига, 2002. – 39 с.
45. Капелько, В.И. Сократительная функция миокарда при артериальной гипертонии / В.И. Капелько // Кардиология. – 2006. – №4. – С. 225.

46. Кардиология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2012. – С. 235-321.
47. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек [Текст] / Н.А. Мухин [и др.] // Тер архив. — 2004. — № 6. — С. 39–46.
48. Карпов, Ю.А. Исследование ПРОРЫВ 2: влияние фиксированной комбинации периндоприл/амлодипин на артериальное давление, измеренное в кабинете врача с помощью суточного мониторирования и самоконтроля, у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертонией [Текст] / Ю.А. Карпов, В.М. Горбунов, А.Д. Деев // Атмосфера. Новости кардиологии. —
2014. — № 1. — С. 1–7.
49. Качество жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями: современное состояние проблемы / Н.В. Погосова, И.Х. Байчоров, Ю.М. Юферева, И.Е. Колтунов // Кардиология. – 2010. – №4. – С. 66-78.
50. Качество жизни больных с эссенциальной артериальной гипертензией / А.И. Мартынов, О.Д. Остроумова, В.И. Мамаев, М.В. Нестерова // Международный медицинский журнал. –1999. – Т.2, №14. – С. 11-15.
51. Кисляк, О.А. Значение определения артериальной жесткости и центрального давления для оценки сердечно-сосудистого риска и результатов лечения пациентов с артериальной гипертензией [Электронный ресурс] / О.А. Кисляк, А.В. Стародубова // Consilium Medicum. – 2009. – Т.11, №10. – Режим доступа:
http://www.consilium-medicum.com/article/18501.
52. Киякбаев, Г.Г. Клинико-патогенетические особенности фибрилляции предсердий у больных хронической болезнью почек II-IV стадий: дис. … канд. мед. наук : 14.01.04 / Киякбаев Гайрат Гайратович. – Москва, 2016. – 14 с.

53. Клиническое значение новых показателей жесткости сосудов / И.В. Милягина, В.А. Милягин, К.В. Шпынев [и др.] // Вестник Смоленской медицинской академии. – 2010. – № 1. – С. 37-41.

54. Кобалава, Ж.Д. Комбинированная терапия артериальной гипертонии с использованием фиксированной комбинации периндоприла аргинина/амлодипина в реальной клинической практике: организация и основные результаты программы КОНСТАНТА [Текст] / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, Е.А. Лукьянова // Кардиология. — 2013. — Т. 53, № 6. — С. 25–34.

55. Комитет экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийское научное общество кардиологов. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации. (Третий пересмотр) [Текст]. — М., 2008.- 64 с.

56. Кононович, Ю.К. Стру ктурно-функциональная характеристика миокарда левого желудочка у практически здоровых лиц и у больных гипертонической болезнью [Текст] / Ю.К. Кононович, О.С. Остапущенко, М.Л. Нанчикеева // Материалы V съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики, 18–21 сентября 2007 г. — М., 2007. — С. 58.

57. Кравцова, О.А. Значение активности ренина плазмы для профилирования и оптимизации лечения артериальной гипертонии [Текст] : дис. … канд. мед. наук / Кравцова О.А. ; [Российский ун-т дружбы народов]. — М., 2014. С. 3–5.

58. Кузьмин, О.Б. Хроническая болезнь почек и состояние сердечно-сосудистой системы [Текст] / О.Б. Кузьмин // Нефрология. — 2007. — Т. 11, № 1. С. 28–37.

59. Кукес, В.Г. Проблемы взаимодействия лекарственных средств в кардиологической практике: антигипертензивные и гиполипидемические препараты / В.Г. Кукес, А.В. Семенов, Д.А. Сычев // РМЖ №20. – 2006. – С.1419-1436.

60. Кулев, Б.Д. Влияние различных подходов терапии статинами у пациентов высокого риска с точки зрения сосудистого эндотелия / Б.Д. Кулев, Ф.Т. Агеев // Кардиология. –2009. – № 5. – С. 4–10.
61. Либис, Р.А. Качество жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями: автореф. дис. … д-ра. мед. наук : 14.00.06 / Либис Роман Аронович. – Оренбург, 1998. – С.7-17.
62. Литвин, А. Микроальбуминурия: клиническое значение [Текст] / А. Литвин // Врач. — 2011. — № 9. — С. 7–13.
63. Маслякова, Г.Н. Эпителиально-мезенхимальная трансформация как фактор прогрессирования хронической болезни почек [Текст] / Г.Н. Маслякова, А.Н. Россловский, А.М. Напшева // Бюллетень медицинских интернет-конференций (ISSN 2224-6150). — 2014. — Т. 4, № 1. — С. 81.
64. Мамедов, М.Н. Артериальная гипертония в клинической практике врача: современная стратегия диагностики и лечения / М.Н. Мамедов, Р.Г. Оганов // Качество жизни. –2005. –№3. – С. 10-16.
65. Маношкина, Е.М. Антигипертензивные препараты и качество жизни больных гипертонической болезнью / Е.М. Маношкина // Кардиология. – 1993. – № 9. – С.68-72.
66. Мельдоний: эффективные точки применения / А. Л. Верткин, Н. О. Ховасова, В. В. Пшеничникова, М. А. Алексеев, А.У. Абдулаева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. –2013. – Т. 12, № 2. – С. 90–96.
67. Место мельдония в метаболической цитопротекции / В. С. Задионченко, Г. Г. Шехян, А. А. Ялымов, Э. У. Асымбекова, Э. Ф. Тугеева, О. М. Шерстянникова // РМЖ. – 2013. – № 9. – С. 441–451.
68. Мешков, А. Н. Гиполипидемическая эффективность розувастатина в сравнении с другими статинами / А. Н. Мешков // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2012. – Т. 8, №5. – С. 690–693.
69. Микроальбуминурия: диагностическое, клиническое и прогностическое значение (часть первая) [Текст] / Д.В. Преображенский [и др.] // Рус. карди ол. журн. — 2000. — № 3. — С. 79–86.-

70. Микроальбуминурия: диагностическое, клиническое и прогностическое значение (часть вторая) [Текст] / Д.В. Преображенский [и др.] // Рос. кардиол. журн. — 2000. — № 4. — С. 78–85.

71. Микроальбуминурия и пути ее медикаментозной коррекции [Текст] / Г.П. Арутюнов [и др.] // Клин. фармакол. и тер. — 1999. — № 3. — С. 23–28.

72. Милдронат в кардиологической практике – итоги, новые направления, перспективы / В.П. Михин, Ю.М. Поздняков, Ф.Е. Хлебодаров, О.Н. Кольцова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – Т.1, № 11 . – С. 96-103.

73. Михин, В.П. Кардиоцитопротекторы - новое направление клинической кардиологии / В.П. Михин // Архив внутренней медицины. – 2011. – № 1. – С. 21-28.

74. Моисеев, В.С. Кардиоренальный синдром (почечный фактор и повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний) [Текст] / В.С. Моисеев, Ж.Д. Кобалава // Клин. фармак. тер. — 2002. — № 11(3). — С. 16–8.

75. Мусиева, Х. З. Влияние медикаментозной и магнито-инфракрасно-лазерной терапии на суточный профиль артериального давления и качество жизни больных артериальной гипертонией: дис. … канд. мед. наук : 14.00.06 / Мусиева Хядий Закреевна. – Нальчик, 2008. – 12 с.

76. Мухин, Н.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации — общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза [Текст] / Н.А. Мухин // Тер. архив. — 2007. — № 6. — С. 5–10.

77. Нанчикеева, М.Л. Поражение органов сердечно-сосудистой системы и метаболические нарушения у пациентов с ранними признаками гипертониче-
ской нефропатии [Текст] / М.Л. Нанчикеева, Л.В. Козловская // Актуальные проблемы современной нефрологии : материалы Российской науч.-практич. конф. (Москва 17–18 октября 2007 г.). — М. : Печатный Двор, 2007. — С. 52–54.

78. Назарова, О.А. Оценка эластических свойств сосудов в клинике внутренних болезней / О.А. Назарова, О.М. Масленникова, Ф.Ю. Фомин. – Иваново, 2007. – 96 с.

79. Напалков, Д. А. Цитопротекция в кардиологии: миф или реальность? / Д. А. Напалков, А. В. Жиленко // Фарматека. – 2013. – № 6. – С. 111-115.

80. Национальные рекомендации по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией (Российский согласительный документ). Ч. 1. Периферические артерии [Текст]. — М. : Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2010. — 176 с.

81. Национальные рекомендации по сердечно-сосудистому риску и хронической болезни почек: стратегии кардио-нефропротекции [Текст]. — М., 2008. — С. 1–20.

82. Новый автоматизированный метод определения скорости распространения пульсовой волны / В.А. Милягин, И.В. Милягина, М.В. Грекова [и др.] // Функциональная диагностика. – 2004. – №1. – С.33-39.

83. Недогода, С.В. Почему в исследовании CAFE одна комбинация оказалась эффективнее другой? / С. В. Недогода // Consilium medicum. Системные гипертензии . –2007. – Т. 9, № 5. – С. 98–103.

84. Недогода, С.В. Пульсовое АД – важная мишень для антигипертензивной терапии / С. В. Недогода // Актуальные вопросы артериальной гипертензии. – 2005. – № 12. – С. 7–10.

85. Нефрология [Текст] : руководство для врачей / под ред. И.Е. Тареевой. — М. : Медицина, 2000. — 688 с.

86. Оганов, Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: возможности практического здравоохранения / Р.Г. Оганов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2002. – № 1. – С. 5-9.

87. Оганов, Р.Г. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в России и некоторые влияющие на нее факторы / Р.Г. Оганов // Кардиология. – 1999. – № 4. – С. 80-83.

88. Оганов, Р.Г. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России / Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2002. – №3. – С.4-8.
89. Оганов, Р.Г. Совершенствование профилактики неинфекционных заболеваний в России / Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова // Врач. – 2004. – № 9. – С.4-6.
90. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания / Е.Б. Меньщикова, Н.К. Зенков, В. З. Ланкин [и др.] – Новосибирск: АРТА, 2008. – 21 с.
91. Ольбинская, Л.И. Блокаторы рецепторов ангиотензина II при лечении артериальной гипертонии / Л.И. Ольбинская // Consilium Medicum. – 2005. – №2. – С.27-28.
92. Ольбинская, Л.И., Мониторирование артериального давления в кардиологии / Л.И. Ольбинская, А.И. Мартынов, Б.А. – М.: Русский врач, 1998. –
32 с.
93. Орлова, Я.А. Жесткость артерий как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска: физиология, методы оценки и медикаментозной коррекции / Я.А. Орлова, Ф.Т. Агеев // Сердце. – 2006. – Т. 5, №2. – С. 65–69.
94. Остроумова, О.Д. Влияние гипотензивной терапии на качество жизни / О.Д.Остроумова, В.И. Мамаев. – Кардиология. – 2003. – № 3. – С.99-102.
95. Панина, И.Ю. Кардеоренальные взаимоотношения у больных с ХБП [Текст] : автореф. дис. … д-ра мед. наук / Панина И.Ю. — СПб., 2009. С. 3–39.
96. Папаян, А.В. Маркеры функции почек и оценка прогрессирования почечной недостаточности [Текст] / А.В. Папаян, В.В. Архипов // Терапевт. арх. — 2004. — № 4. — С. 83–90.

97. Парахонский, А. П. Качество жизни – новая парадигма медицины / А. П. Парахонский // Фундаментальные исследования. – 2006. – № 12. – 34с.

98. Парахонский, А. П. Оценка качества жизни больных артериальной гипертонией / А. П. Парахонский // Фундаментальные исследования. – 2006. –

№ 12. – 33с.

99. Перспективы медикаментозного лечения эндотелиальной дисфункции / Г.А. Романовская, Е.В. Акатова, Г.Н. Гороховская [и др.] // Фарматека. – 2005. – №9. – С. 31-37.

100. Петров, В.И. Ретроспективный клинико-экономический анализ результатов клинических исследований гипотензивных препаратов / В.И. Петров, С.В. Недогода, А.В. Сабанов // Клинические исследования. – 2004. – № 3. – С. 36–43.

101. Платонов, А.Е. Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы / А.Е. Платонов. – М.: Издательство РАМН. – 2000. – 51 с.

102. Показатели внутрипочечной гемодинамики у больных с впервые выявленной артериальной гипертонией [Текст] / М.Н. Буланов [и др.] // Эхография. — 2002. — № 3. — С. 42–46.

103. Полякова, А. Г. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации / А. Г. Полякова. – М.: Медицина, 2002. – С. 81–83.

104. Поражение почек при эссенциальной артериальной гипертензии [Текст] / М.М. Батюшин [и др.] // Нефрология. Национальное руководство ; под ред. Н.А. Мухина. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. — С. 434–446.

105. Похильченко, М.В. Хроническая болезнь почек у пациентов с артериальной гипертензией 1–2 степени молодого возраста: дис. … канд. мед. наук : 14.01.04 / Похильченко Мария Викторовна. – Москва, 2015. – 9 с.

106. Пучиньян, Н.Ф. Современные статины в первичной и вторичной профилактике сердечно–сосудистых заболеваний / Н.Ф. Пучиньян, Я.П.

Довгалевский, А.В. Панина // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2012. – Т.4, № 8. – С. 539–547.

107. Пшеницин, А. И. Суточное мониторирование артериального давления / А. И. Пшеницин, Н. А. Мазур. – Москва: Медпрактика - М, 2007. – 216 с.

108. Рабочая группа Европейского общества гипертензии. Пересмотр Европейских рекомендаций по ведению артериальной гипертензии: документ рабочей группы Европейского общества гипертензии // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т.1, №9. – С. 9-28.

109. Распространенность артериальной гипертонии в России. Информированность, лечение, контроль / С.А. Шальнова, А.Д. Деев, О.В. Вихирева [и др.] // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. - 2001. - №2. – С. 3-7.

110. Распространенность факторов, влияющих на прогноз больных артериальной гипертонией, оценка общего сердечно-сосудистого риска / Т.Н. Тимофеева, С.А. Шальнова, В.В. Константинов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005. – №6. – С.15-24.

111. Рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Международного общества гипертонии (МОГ) // Артериальная гипертония. – М., 1999. – С. 13-14.

112. Рекомендации ЕОК/ЕОА по лечению дислипидемий [Текст]. — 2012. — С. 40–45.

113. Рекомендации ЕКО/ЕОГ 2013 г. по лечению артериальной гипертонии // Journal of Hypertension. – 2013. – Т.31, №7. – С. 1281-1357.

114. Рогоза, А.Н. К вопросу о точности измерения АД автоматическими приборами / А. Н. Рогоза // Функциональная диагностика. – 2003. – №1. – С.56-64.

115. Рогоза, А. Н. Современные методы оценки состояния сосудов у больных артериальной гипертонией / А. Н. Рогоза, Т. В. Балахонова, Н. М. Чихладзе. – Москва: Атмосфера, 2008. – 72 с.

116. Рогоза, А.Н. Суточное мониторирование АД (по материалам методических рекомендаций ESH 2003) / А. Н. Рогоза // Функциональная диагностика. – 2003. – №4. – С.29-44.
117. Роль систолического и диастолического артериального давления для прогноза смертности от сердечно-сосудистых заболеваний / С.А. Шальнова, А.Д. Деев, Р.Г. Оганов, Д.Б. Шестов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2002. – № 1. – С.10-15.
118. Российское медицинское общество по артериальной гипертонии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) // Системные гипертензии. – 2010. – №3. – С.5.
119. Рябиков, А.Н. Жесткость артериальной стенки и отражение пульсовой волны: связь с установленными и обсуждаемыми детерминантами сердечнососудистых заболеваний / А.Н. Рябиков, С.К. Малютина, С.В. Иванов // Новые возможности оценки артериальной ригидности – раннего маркера развития сердечно-сосудистых заболеваний: Материалы симпозиума. – М: Издательский дом «Русский врач». – 2007. – С. 15-30.
120. Савустьяненко, А.В. Некоторые аспекты терапевтического применения лозартана / А.В. Савустьяненко // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 3, № 1. – С. 6–14.
121. Сальников, С.Н. Применение цитопротектора милдроната в терапевтической клинике / С.Н. Сальников, В.Н. Буторов, А.С. Бугаев / Актуальные вопросы клинической транспортной медицины: научные труды // ЦКБ МПС РФ. – 2002. – Т.6. – С. 469–490.
122. Сафронова, Н.С. Влияние милдроната и тренировок аэробной направленности на адаптационные резервы кардиореспираторной системы лиц с низким уровнем соматического здоровья / Н.С. Сафронова, Ю.А. Буков // Спортивна медицина. – 2009. – №1-2. – С. 96-100.

123. Селиванова, Г.Б. Антигипертензивная терапия на основе антагонистов рецепторов ангиотензина. История и перспективы / Г.Б. Селиванова, Т.Ж. Жалсараев // Артериальная гипертензия. – 2011. – Т. 17, № 1. – С. 5-11.
124. Сигитова, О.Н. Микроальбуминурия — диагностическое и прогностическое значение при артериальной гипертонии [Текст] / О.Н. Сигитова, Э.И. Бикмухамметова, Р.А. Надеева // Артериальная гипертензия. — 2009. — Т. 15, № 6. — С. 628–632.
125. Сидоренко, Г.И. Вопросы риска при клиническом применении диуретиков / Г.И. Сидоренко // Кардиология. – 2000. – № 4. – С. 77-78.
126. Скворцова, В.И. Артериальная гипертония и цереброваскулярные нарушения / В.И. Скворцова // Consilium Medicum (Приложение). – 2005. – №2. – С.3-10.
127. Смирнов, А.В. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной кардиологии [Текст] / А.В. Смирнов, В.А. Добронравов // Нефрология. — 2005. — Т. 9, № 3. С. 7–15.
128. Сравнительный анализ антигипертензивной эффективности лозартана и эналаприла (исследование ЭЛЛА) / Н. М. Чихладзе, О. А. Сивакова, Х. Ф. Самедова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. –2008. – № 1. – С.44–48.
129. Среднесуточное пульсовое артериальное давление как маркер ремоделирования сосудов и миокарда у больных гипертонической болезнью / А.А. Дзизинский, К.В. Протасов, Д.А. Синкевич, С.Г. Куклин // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2006. – №5. – С. 69–72.
130. Сусеков, А.В. Ингибиторы ГМГ-Ко-А-редуктазы при вторичной профилактике атеросклероза: 30 лет спустя / А.В. Сусеков // Consilium medicum. – 2005. – №11. – С. 896-903.
131. Сусеков, А.В. Первый опыт применения розувастатина (Крестора) в российской клинической практике. Клинические случаи / А.В. Сусеков // Атмосфера. Кардиология. – 2005. – №2. – С. 35-38.

132. Сусеков, А.В. Программа клинических исследований розувастатина / А.В. Сусеков // GALAXY Сердце. – 2005. – Т.4, №4. – С. 214-219

133. Суточное мониторирование артериального давления при гипертонии (методические вопросы) / А.Н. Рогоза, В.П. Никольский, Е.В. Ощепкова [и др.]. – М.: Практика, 1997. — 45 с.

134. Творогова, М.Г. Диагностически значимые уровни холестерина в сыворотке крови: современная точка зрения / М.Г. Творогова // Лабораторная медицина. – 2002. – №5. – С. 236-354.

135. Томилина, Н.А. Механизмы нефросклероза и фармакологическая ингибиция внтурипочечной ренин-ангиотензиновой системы как основа нефропротективной стратегии при хронических заболеваниях нативных почек и почечного трансплантата [Текст] / Н.А. Томилина, А.Р. Багдасарян // Нефрология и диализ. — 2004. — Т. 6, № 3. С. 226–234.

136. Тюриков, П.Ю. Влияния Милдроната на показатели липидного профиля и функции эндотелия у больных стабильной стенокардией напряжения / П.Ю. Тюриков // Фундаментальные исследования. – 2004. – №4. – С. 42-43.

137. Тюриков, П.Ю. Кардиопротективное действие метаболического препарата Милдронат / П.Ю. Тюриков, О.Н. Зуева, В.Г. Шарова // Успехи современного естествознания. – 2004. – №10. – С. 131—132.

138. Хлебодаров, Ф.Е. Влияние Милдроната на функцию эндотелия, суточный профиль артериального давления и внутрисердечную гемодинамику у больных артериальной гипертензией / Ф.Е. Хлебодаров, В.П. Михин // Человек и его здоровье. – 2009. – №2. – С. 125-129.

139. Хоконова, М.З. Роль статистики в медико-биологических исследованиях / М.З. Хоконова, Т.М. Хоконова // Материалы научно - практической конференции, посвященной 150- летию образования в России Центрального статистического комитета. – Нальчик, 2013. – С.59-61.

140. Хоконова, Т.М. Роль непараметрических методов статистики в медико-биологических исследованиях [Электронный ресурс] / Т.М. Хоконова, М.З.

Хоконова // APRIORI. Серия: естественные и технические науки. – 2014. – № 4. –
Режим доступа:
http://apriori-journal.ru/seria2/4-2014/Hokonova-Hokonova.pdf

141. Хоконова, Т.М. Особенности центральной гемодинамики и качество жизни больных с артериальной гипертонией на фоне сочетанной терапии: дис. … канд. мед. наук: 14.01.04 / Хоконова Тамара Муратовна. – Нальчик, 2016. – 13 с.
142. Хоконова, Т.М. Исследование параметров ЦАД у больных с артериальной гипертонией на фоне комбинированной антигипертензивной терапии / Т.М. Хоконова, М.А. Уметов, С.Х. Сижажева // Материалы V научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа. Специальный выпуск журнала «Кардиоваскулярная терапия и профилактика».– Нальчик, 2015.– №4.– С.56-57.
143. Хоконова Т.М. Исследование параметров центрального аортального давления и жесткости сосудов у больных с сахарным диабетом 2 типа и артериальнои гипертонией / Т.М. Хоконова, М.А.Уметов, С.Х. Сижажева // Известия Кабардино-Балкарского государственного университета. – Нальчик, 2015. – Т.5, №4. – С.16-19.
144. Цитопротекция в общетерапевтической практике / В. С. Задионченко, Г. Г. Шехян, Н.Ю. Тимофеева, А.А. Снеткова, А.А. Ялымов // Участковый терапевт. – 2012. – № 4. – С. 37.
145. Чазова, И.Е. Блокаторы рецепторов к ангиотензину II – осознанный выбор пациента / И.Е. Чазова, Л.Г. Ратова, И.П. Колос // Consilium Medicum. – 2005. – №2. – С.29-33.
146. Чазова, И.Е. Значение микроальбуминурии у больных с артериальной гипертензией и возможности ее лечения [Текст] / И.Е. Чазова, Л.Г. Ратова, Л.Г. Амбатьелло // Системные гипертензии. — 2011. — Т. 8, № 2. — С. 17–21.

147. Чазова, И.Е. Метаболический синдром и артериальная гипертония [Текст] / И.Е. Чазова, В.Б. Мычка // Consilium medicum. — 2002. — № 11. — С. 587–590.

148. Чазова, И.Е. От имени исследователей ИРИС, артериальная гипертония, курение, почки — что общего? [Текст] / И.Е. Чазова, Л.Г. Ратова // Системные гипертензии. — 2008. — № 2.— С. 60–64.

149. Чазова, И.Е. Результаты реализации программы по борьбе с артериальной гипертонией в России в 2002–2012 годах [Текст] / И.Е. Чазова, Е.В. Ощепкова // Терапевтический архив. — 2013. — № 1. — С. 4–10.

150. Шальнова, С.А. Проблемы лечения артериальной гипертонии / С.А. Шальнова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2003. – № 2 (3). – С.17-21.

151. Шальнова, С.А. Тенденции смертности в России в начале XXI века (по данным официальной статистики) / С.А. Шальнова, А.Д. Деев // Кардио-васкулярная терапия и профилактика. – 2011. – №6. – С. 5-10.

152. Языкова, Т.А. Факторы, влияющие на уровень психологических резервов у больных, страдающих хроническими соматическими заболеваниями / Т.А. Языкова, Т.А Айвазян., В.П. Зайцев // Вопросы курортологии. – 2011. – №4. – С. 11–15.

153. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum cretinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group [Text] / A.S. Levey [et al.] // Ann Intern Med. — 1999. — Vol. 130. — P. 461–70.

154. A comparison of indapamide SR 1.5 mg, with both amlodipine 5 mg and hydrochlorothiazide 25 mg in elderly hypertensive patients: a randomized double-blind controlled study / J.P. Emeriau, H.Knauf, J.O. Pujadas [et al.] // J. Hypertens. – 2001. – Vol.19. – P.343-350.

155. A short standardized protocol for measuring the QKD interval: comparison with 24 h monitoring and reproducibility / D. Mas, P. Gosse, V.V. Julien, P. Jarnier, P. Lemetayer, J. Clementy // Blood Press. Monit. – 1998. – Vol.3. – P.227–231.

156. Acute effects of renin-angiotensin system blockade on arterial function in hypertensive patients / K.A. Aznaouridis, K.S. Stamatelopoulos, E.N. Karatzis [et al.] // J. Hum. Hypertens. – 2007. – Vol.21, №8. – P. 654–663.

157. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study [Text] / K. Wachtell [et al.] // Ann. Intern. Med. — 2003. — Vol. 139, № 11. — P. 901–906.

158. Albuminuria and renal insufficiency prevalence guides population screening; results from the NHANES III [Text] / X. Amit [et al.] // Kidney Int. — 2002. — Vol. 61. — P. 2165–2175.

159. Albuminuria and renal insufficiency prevalence guides population screening: results from the NHANES III [Text] / A.X. Garg [et al.] // Kidney Int. — 2002. —

Vol. 61. — № 6. — P. 2165–2175.

160. Alderman, M. H. Uric acid: role in cardiovascular disease and effects of losartan / M. H. Alderman, K. J.Aiyer // Curr. Med. Res. Opin. – 2004. – Vol. 20, № 3. – P. 360-377.

161. Ambulatory arterial stiffness index and renal abnormalities in primary hypertension / E. Ratto, G. Leoncini, F. Viazzi [et al.] // J. Hypertens. – 2006. – Vol. 24, № 10. — P. 2033-2038.

162. Antihypertension therapy and quality of life. Influence of blood pressure reduction, adverse events, and prior antihypertension therapy / M.R. Wrir, L.M. Prisant, V. Papademetiou [et al.] // Am. J. Hypertens. – 1996. – Vol.9. – P.854-859.

163. Angiotensin II Blockade and Aortic-Root Dilation in Marfan's Syndrome / B.S. Brooke, P. Habashi, D.P. Judge [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358. – P. 2787-2795.

164. Aortic Blood Pressure and Survival Study Group Pulsatile but not steady component of blood pressure predicts cardiovascular events in coronary patients / P. Jankowski, K. Kawecka-Jaszcz, D. Czarnecka [et al.] // Hypertension. – 2008. – Vol.51, №4. – P.848–855.

165. Arterial stiffnes and cardiovascular risk factors in a populationnbased study / J. Amar, J. B. Ruidavets, B. Chamontin [et al.] // J. Hypertens. –2001. – Vol.19. – P. 381–387.

166. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study [Text] / G.F. Mitchell [et al.] // Circulation. — 2010. — Vol. 4 (121). — P. 505–11.

167.Arterial pulse wave velocity and heart rate / C.S. Hayward, A.P. Avolio, M.F. O`Rourke [et al.] // Hypertension. – 2002. – Vol. 40. – P. 8-9.

168. Assessing kidney Function — Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate [Text] / A.L. Stevens [et al.] // N Engl J. Med. — 2006. — Vol. 40. — P. 221–6.

169. Association between local pulse pressure, mean blood pressure, and large-artery remodeling / P. Boutouyrie, C. Bussy, P. Lacolley [et al.] // Circulation. – 1999. – Vol.100, №13. – P. 1387–1393.

170. Biomarkers of acute renal injury and renal failure [Text] / R.J. Trof [et al.] // Shock. — 2006. — Vol. 26. — P. 245–53.

171.Brachial blood pressure but not carotid arterial waveforms predict cardiovascular events in elderly female hypertensives / A.M. Dart, C.D. Gatzka, B.A. Kingwell [et al.] // Hypertension. – 2006. – Vol. 47, №4. – P. 785–790.

172. Bock, J.S. Cardiorenal syndrome: new perspectives [Text] / J.S. Bock, S.S. Gottlieb // Circulation. — 2010. — Vol. 121. — P. 2592–600.

173. CAFE Investigators. 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. S. Lacy, S.M. Thom [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 1213-1225.

174. Calcium Antagonist vs a Non–Calcium Antagonist Hypertension Treatment Strategy for Patients With Coronary Artery Disease The International Verepamil SR/Trandolapril Study (INVEST): A Randomized Controlled Trial / C.J. Pepine, E.M. Handberg, M. Rhonda, A. Cooper [et al.] // JAMA. – 2003. – Vol.290, №21. – P. 2805–2861.

175. Campese, V.M. Salt sensitivity in hypertension. Renal and cardiovascular implications [Text] / V.M. Campese // Hypertension. — 1994. — Vol. 23. — P. 531–550.

176. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative [Text] / C. Ronco [et al.] // Eur Heart J. — 2010. — Vol. 31. P. 703–11.

177. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol / Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. [et al.] // Lancet. – 2002. – Vol. 359. – P. 995-1003.

178. Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy: a consensus document / E. Agabiti-Rosei, G. Mancia, M.F. O'Rourke [et al.] // Hypertension. – 2007. – Vol.50, №1. – P. 154–160.

179. Central but not brachial blood pressure predicts cardiovascular events in an unselected geriatric population: the ICARe Dicomano Study / R. Pini, M.C. Cavallini, V. Palmieri [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol.51, №25. – P. 2432–2439.

180. Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best relates to target organs and future mortality? / K.L. Wang, H.M. Cheng, S.Y. Chuang [et al.] // J. Hypertens. – 2009. – Vol.27, №3. – P. 461–467.

181. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study / M.J. Roman, R.B. Devereux, J.R. Kizer [et al.] // Hypertension. – 2007. – Vol.50, №1.– P.197–203.

182. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study / G.F. Mitchell, H. Parise, E.J. Benjamin [et al.] // Hypertension. – 2004. – № 43. – P.1239-1245.

183. Chen, C.H. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure: validation of generalized transfer function / C.H. Chen, E. Nevo, B. Fetics // Circulation. – 1997. – Vol.95. – P.1827–1836.

184. Chillon, J.M. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a beta-blocker on cerebral arteriolar dilatation in hypertensive rats / J.M. Chillon, G.L. Baumbach // Hypertension. – 2001. – Vol.37. – P.1388-1393.

185.Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review [Text] / M. Tonelli [et al.] // J. Am Soc Nephrol. — 2006. — Vol. 17. — P. 2034–47.

186. Clinical usefulness of novel measurement device for pulse wave velocity in human (Abstract) / M. Munakata, T. Nunokawa, N. Ito, K. Yoshinaga // J. Hypertens. –2001. – Vol.19 (Suppl. 2). – P.23.

187. Comparative effects of chronic ACE inhibition and AT1 receptor blocked losartan on cardiac hypertrophy and renal function in hypertensive patients / M.L. De Rosa, P. Cardace, M. Rossi [et al.] // J. Hum Hypertens. – 2002. – Vol.16, №2. – P.133-140.

188. Comparative effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricemia and gout / G. Wurzner, J.C. Gerster, A. Chiolero [et al.] // J. Hypertens. – 2001. – Vol.19. – P.1855-1860.

189. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial) / P.H. Jones, M.H. Davidson, E.A. Stein [et al.] // Am. J. Cardiol. –2003. – Vol.92. – P.152–160.

190. CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure / J. Kjekshus, E. Apetrei, V. Barrios [et al.] // N. Engl J. Med. – 2007. – Vol.357, №22. – P.2248–2261.

191. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension /R.H. Fagard, H. Celis, L. Thijs [et al.] //Hypertension. – 2008. – Vol.51, №l. – P.41– 42.

192.Devarajan, P. Emerging biomarkers of acute kidney injury [Text] / P. Devarajan // Contrib Nephrol. — 2007. — Vol. 156. — P. 203–12.

193.Development of chronic kidney disease and cardiovascular prognosis in essential hypertensive patients [Text] / J. Segura [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. —

2004. — Vol. 15. — P. 1616–1622.

194. Differential effects of carvedilol and metoprolol on renal function in patients with heart failure / H. Ito, Y. Nagatomo, T. Kohno [et al.] // Circ. J. – 2010. – Vol. 74. – P. 1578-1583.

195. Echocardiographic definition of left ventricular hypertrophy in the hypertensive: which method of indexation of left ventricular mass? / P. Gosse, V. Jullien, P. Jarnier, P. Lemetayer, J. Clementy // J. Hum. Hypertens. – 1999. – Vol.13. – P.505–509.

196. Eddy, A.A. Chronic kidney disease progression [Text] / A.A. Eddy, E.G. Neilson // J. Am Soc Nephrol. — 2006. — Vol. 17. — P. 2964–66.

197. Eddy, A.A. Molecular basis of renal fibrosis [Text] / A.A. Eddy // Pediatr. Nephrol. — 2000. — Vol. 15. — P. 290–301.

198. Eddy, A.A. Plasminogen activator inhibitor-1 in chronic kidney disease: evidence and mechanisms of action [Text] / A.A. Eddy, A.B. Fogo // J. Am. Soc. Nephrol. — 2006. — Vol. 17. — P. 2999–3012.

199. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure / T. Morgan, J. Lauri, D. Bertram, A. Anderson // Am. J. Hypertens. –2004. – Vol. 17, №2. – P.118–123.

200. Effect of Intensive Compared With Moderate Lipid-Lowering Therapy on Progression of Coronary Atherosclerosis. A Randomized Controlled Trial / S.E. Nissen, E.M. Tuzcu, P. Schoenhagen [et al.] // JAMA. – 2004. – Vol.291. – P.1071–1080.

201. Effect of very high–intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. / S.E. Nissen, S.J. Nicholls, I. Sipahi [et al.] // JAMA. – 2006. – Vol.295. – P. 1556–1565.

202. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: Systematic review and meta-analysis / J.P. Casas, W. Chua, S. Loukogeorgakis [et al.] // Lancet. – 2005. – Vol. 366. – P. 2026-2033.

203. Effects of losartan and atenolol on the left ventricular mass and neurohormonal profile in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy /

B. Dahlf, A. Zanchetti, J. Diez [et al.] // J. Hypertens. – 2002. – Vol. 20. – P.1855-1864.

204. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy / B.M. Brenner, M.E. Cooper, D. de Zeeuw [et al.] // N.Engl. J. Med. – 2001. – Vol.345. – P.858-869.

205. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial / L.Y. Agodoa, L. Appel, G.L. Bakris [et al.] // JAMA. – 2001. – Vol.285. – P. 2719–2728.

206. Efficacy and Tolerability of Losartan in Patients with Essential Hypertension: a Multicentre, Double-Blind Comparison of Losartan with Metoprolol / J. Dobovisek, V. Kanic, J. Niegowska [et al.] // Journal of Clinical and Basic Cardiology. – 2005. – Vol. 8 (Issue 1–4). – P. 43-46.

207. Efficacy, tolerability and quality of losartan alone or with hydrochlorothiazide, versus nifedipine GITS in patients with essential hypertension / M.R. Weir, M. Elkins, Ch. Liss [et al.] // Clin. Ther. – 1996. – Vol.18. – P.411-428.

208. Electrocardiographic strain pattern during antihypertensive treatment: the Losartan Intervention for End-Point Reduction in Hypertension Study [Text] (LIFE) // Circulation. — 2009. — Vol. 119. — P. 1883–1891.

209. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease / T. Heitzer, T. Schlinzig, K. Krohn [et al.] // Circulation. – 2001. – Vol.104. – P.2673-2678.

210. Enhanced blood pressurelowering effect of olmesartan in hypertensive patients with chronic kidney diseaseassociated sympathetic hyperactivity: HONEST study / K. Kario, I. Saito, T. Kushiro, S. Teramukai, Y. Mori, K. Hiramatsu, F. Kobayashi, K. Shimada // J. Clin. Hypertens (Greenwich). – 2013. – Vol. 15. – P. 555-561.

211. Epstein, M. Aldosterone as a mediator of progressive renal dysfunction: evolving perspectives [Text] / M. Epstein // Intern Med. — 2001, Jul. — Vol. 40 (7). — P. 573–83.

212.ESCAPP Investigators (2004) Aortic pulse pressure is related to the presence and extent of coronary artery disease in men undergoing diagnostic coronary angiography: a multicenter study / N. Danchin, A. Benetos, M. Lopez-Sublet [et al.] // J. Hypertens. – 2004. – Vol. 17, №2. – P.129–133.

213. ESH-ESC Guidelines committee. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension [Text] // J. Hypertens. — 2007. — Vol. 25. — P. 1105–87.

214. ESH/ESC 2013 Guidelines for the management of arterial hypertension [Text] // Eur Heart J. — 2013. — Vol. 34. — P. 2159–2219. doi:10.1093/eurheartj/eht151.

215. Ferrario, C.M. Use of angiotensin II receptor blockers in animal models of atherosclerosis / C.M. Ferrario // Am. J. Hypertens. – 2002. – Vol. 15. – P.9-13.

216. Filipovsky, J. Predictive value of central blood pressure and arterial stiffness for cardiovascular events / J. Filipovsky // in: Laurent S., Cockroft J. Central aortic blood pressure. – 2008. – P.61-67.

217. Fletcher, A.E. Measuring the anthihypertensive therapy upon the quality of life / A.E. Fletcher // Current Opinion in Nephrology & Hypertension. – 1995. – Vol.4. – P.538-542.

218. Fluvastatin prevents development of arterial stiffness in haemodialysis patients with type 2 diabetes mellitus / A. Ichihara, M. Hayashi, M. Ryuzaki, M. Handa, T. Furukawa, T. Saruta // Nephrol Dial Transplant. – 2002 – Vol.17, №8. – P.1513-1517.

219. For the LIFE study group Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol / B. Danlof, R. B. Devereux, S. E. Kieldsen [et al.] // Lancet. – 2002. – Vol. 359. – P. 995–1003.

220. Forman, J.P. Hypertension and microalbuminuria: the bell tolls for thee [Text] / J.P. Forman, B.M. Brenner // Kidney Int. — 2006. — Vol. 69. — P. 22–28.

221. Fractional diastolic and systolic pressure in the ascending aorta are related to the extent of coronary artery disease / P. Jankowski, K. Kawecka-Jaszcz, L. Bryniarski [et al.] // Am. J. Hypertens. – 2004. – Vol.17, №8. – P.641–646.

222. Grujic, V. Quality of life and Measurement / V. Grujic, B. Legetic, B. Hacko // Med. Pregl. – 1998. – Vol.51. – P.37-40.

223. Grundy, S.M. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines / S.M. Grundy, J.I. Cleeman, C.N. Merz // Circulation. – 2004. – Vol.110. – P. 227–239.

224. Guidelines for the management of arterial hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the ESH and ESC // J. Hypertens. – 2007. – Vol. 25, № 6. – P. 1105–1187.

225. Hemodynamic effects of amlodipine, bisoprolol, and lisinopril in hypertensive patients after liver transplantation / D.A. Neal, M.J. Brown, I.B. Wilkinson [et al.] // Transplantation. – 2004. – Vol. 77, №5. – P. 748–750.

226. Herget-Rosenthal, S. One step forward in the early detection of acute renal failure [Text] / S. Herget-Rosenthal // Lancet. — 2005. — Vol. 365. — P. 1205–6.

227. Hermida, R.C. Circadian variation of blood pressure: the basis for the chronotherapy of hypertension / R.C. Hermida, D.E. Ayala, F. Portaluppi // Adv. Drug Deliv. Rev. – 2007. – Vol.59, №9-10. – P.904-922.

228. Hewitson, T.D. Interstitial myofibroblasts in experimental renal infection and scarring [Text] / T.D. Hewitson, H.L. Wu, G.J. Becker // Am. J. Nephrol. — 1995. Vol. 15. — P. 411–17.

229. Hoieggen, A. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study / A. Hoieggen // Kidney international. – 2004. – Vol.65. – P.1041-1049.

230. Impact of aortic stiffness on survival in enddstage renal disease / J. Blacker, A. Guerin, B. Pannier [et al.] // Circulation. – 1999. – № 9. – P. 2434–2439.

231. Impact of statin therapy on central aortic pressures and hemodynamics: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation-Lipid-Lowering Arm (CAFE-LLA) Study / B.Williams, P. S. Lacy, J. K. Cruickshank [et al.] // Circulation. January 6/13. – 2009. – Vol. 119, № 1. – P. 53-61.

232. Johannes, M. How Does Minor Renal Dysfunction Influence Cardiovascular Risk and the Management of Cardiovascular Disease [Text] / M. Johannes // J. Am. Soc. Nephrol. — 2004. — № 15. — P. 517–523.

233. Kairaitis, L.K. Tubular-Intersticial interactions in proteinuric renal diseases [Text] / L.K. Kairaitis, D.C. Harris // Nephrology. — 2001. — Vol. 6. — P. 198.

234. Kalaitzidis, R. Should nephrologists use beta-blockers? A perspective / R. Kalaitzidis, G. Bakris // Nephrol. Dial. Transplant. – 2009. – Vol. 24. – Vol. 701-702.

235. Kampus, P. Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness / P. Kampus, M. Serg, J. Kals // Hypertension. – 2011. – Vol. 57. – P. 1122-1128.

236. Karalliedde, J. Microalbuminuria and Cardiovascular risk [Text] / J. Karalliedde, G. Viberti // Am J Hypertens. — 2004. — Vol. 17. — P. 986–93.

237. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney international, Suppl [Text]. — 2013. — Vol. 3. P. 1–150.

238. Laurent, S. Central aortic blood pressure / S. Laurent, J. Cockroft. – Paris: Les Laboratories Servier, 2008. – P.19-25.

239. Lesley, A. Assessing Kidney Function — Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate [Text] / A. Lesley [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2006. — № 354. — P. 2473–2483.

240. Levey, A.S. Measurement of renal function in chronic renal disease [Text] / A.S. Levey // Kidney Int. — 1990. — Vol. 38. — P. 167–84.

241. Liu, Y. Epithelial to mesenchymalrransition in renal fibrogenesis: Pathologic sighificance, molecular mechanisms and therapeutic intervention [Text] / Y. Liu // J. Am. Soc. Nephrol. — 2004. — № 25. — P. 1–9.

242. Local pulse pressure and regression of arterial wall hypertrophy during long-term antihypertensive treatment / P. Boutouyrie, C. Bussy, D. Hayoz [et al.] // Circulation. – 2000. – Vol.101, №22. – P. 2601–2606.

243. Local shear stress and brachial artery flow-mediated dilation: the Framingham, Heart Study / G.F. Mitchel, H. Parise, J.A. Vita [et al.] // Hypertension. – 2004. – Vol. 43. – P.1239–1245.

244. Losartan versus enalapril in the reduction of left ventricular hypertrophy secondary to systemic arterial hypertension / J.D. Uribe Flores, M. Hernandes Jacome, J. Guevara Donde, X. Segura // Arch. Cardiol. Mex. – 2004. – Vol.74, №3. – P.192-199.

245. Luis, M. Renal function : the Cinderella of cardiovascular risk profile [Text] / M. Luis // J. Am. Coll. Cardiol. — 2001. — № 38. — P. 1782–1787.

246. Mahmud, A. Spurious systolic hypertension of youth: fit young men with elastic arteries / A. Mahmud, J. Feely // Am. J. Hypertens. – 2003. – Vol.16, №3. – P.229-232.

247. Managemant of hypertension: summary of NICE guildelines / T. Krause, K. Lovibond, M. Caulfield [et al.] // BMJ. – 2011. – Vol. 343. – P. 343.

248. Meaume, S. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular disease in subjects over 70 years old / S. Meaume, A. Rudnichi, A. Lynch // J. Hypertens. – 2001. – Vol. 19. – P.871–877.

249. Mehta, R.L. Outcomes research in acute renal failure [Text] / R.L. Mehta // Semin Nephrol. — 2003. — Vol. 23. — P. 283–94.

250. Mezzano, S. Overexpression of chemokines, fibrogenic cytokines and myofibroblasts in human membranous nephropathy [Text] / S. Mezzano, M.A. Droguett, M.E. Burgos // Kidney Int. — 2000. — № 57. — P. 147–158.

251. Microalbuminuria, an integrated marker of cardiovascular risk in essential hypertension [Text] / R. Pedrinelli [et al.] // J. Hum Hypertens. — 2002. — Vol. 16. — P. 79–89.

252. Microalbuminuria in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey [Text] / C.A. Jones [et al.] // Am. J. Kidney Dis. — 2002. — Vol. 39, № 3. — P. 445–459.

253. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension [Text] / R. Bigazzi [et al.] // J. Hypertens. —

1998. — Vol. 16 (9). — P. 1325–1333.

254. Mildronate, an Inhibitor of Carnitine Biosynthesis, Induces an Increase in Gamma-Butyrobetaine Contents and Cardioprotection in Isolated Rat Heart Infarction / E. Liepinsh, R. Vilskersts, D. Loca [et al.] // J. Cardiovascular Pharmacology. – 2006. – Vol.48. – P. 309-321.

255. Mildronate: mechanisms of action, perspective for pathology correction / Zh.V. Shutenko, D.V. Meirena, T.I. Kagan [et al.] // Khim-Pharm. Zh. –1995. – Vol. 29. – P. 13-17.

256. Morbidity and mortality in patients randomized to double–blind treatment with a long–acting calcium–blocker or diuretic in the international Niferdipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT) / M.J. Brown, C.R. Palmer, A. Castaigne [et al.] // Lancet. – 2000. – Vol. 356. – P. 366–372.

257. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification [Text] // Am J Kidney Dis. — 2002. — Vol. 39. — P. 1–266.

258. Neal, B. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. Blood Pressure Lowering Treatment TrialistsX Collaboration / B. Neal, S. MacMahon, N. Chapman // Lancet. – 2000. – Vol.356. – P.1955-1964.

259. Nguyen, G. The prorenin receptors: pathophysiological roles in cardiovascular and renal pathology [Text] / G. Nguyen // Curr Opin Nephrol Hypertens. — 2007. — Vol. 16. — P. 129–133.

260. Nguyen, M.T. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury [Text] / M.T. Nguyen, P. Devarajan // Pediatr Nephrol. — 2008. — Vol. 23. — P. 2151–7.

261. On behalf of the ATLAS study group. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and

mortality in chronic heart failure / M. Packer, P.A. Poole-Wilson, P.W. Armstrong [et al.] // Circulation. – 1999. – Vol. 100. – P. 2312-2318.

262. On behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement / P. Verdecchia, E. O'Brien , T. Pickering [et al.] // J. Hypertension. – 2003. – Vol.21. – P.821-848.

263. One - Year Study of the Antiatherosclerotic Effect of the Angiotensin-II Receptor Blocker Losartan in Hypertensive Patients (A Comparison With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors) / M. Sonoda, T. Aoyagi, K. Takenaka [et al.] // Int. Heart. J. – 2008. – Vol. 49, № 1. – P. 95-103.

264. Opie, L.H. Current status of safety end efficacy of calcium channel blockers in cardiovascular disease: a critical analysis based on 100 studies / L.H. Opie, S. Yusuf, W. Kubler // Prog. Cardiovasc. Dis. – 2000. – Vol.43. – P. 171–196.

265. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with valsartan – or amlodipine – based regimens: VALUE, a randomized trial / S. Julius, S. Kjeldsen, M. Weber [et al.] // Lancet. – 2004. – Vol.363. – P.2022-2031.

266. Patients with renal dysfunction require a longer duration until blood pressure dips during the night [Text] / M. Fukuda [et al.] // Hypertension. — 2008. — Vol. 52. — P. 1155–1160.

267. POLARIS study investigators. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg versus atorvastatin 80 mg in high-risk patients with hypercholesterolemia: results of the POLARIS study / L. Leiter, R. Rosenson, E. Stein [et al.] // Atherosclerosis. – 2007. – Vol.194, №2. – P.154–164.

268. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis / C. Vlachopoulos, K. Aznaouridis, M.F. O'Rourke [et al.] // Eur. Heart J. – 2010. – Vol.31, №15. – P. 1865–1871.

269. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population [Text] / C.S. Fox [et al.] // JAMA. — 2004. — Vol. 291. — P. 844–850.

270. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey [Text] / J. Coresh [et al.] // Am J. Kidney Dis. — 2003. — Vol. 41. — P. 1–12.

271. Prevention of target organ damage with modern antihypertensive agents / D. Páll, E. Katona, M. Juhász, G. Paragh // Orv. Hetil. –2006. – Vol. 147, №32. – P.1505–1511.

272.Pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality: findings from the Hawaii-Los Angeles-Hiroshima study / T. Shokawa, M. Imazu, M. Yamamoto [et al.] // Circ. J. – 2005. – Vol. 69. – P.259-264.

273. Quality of life measured in a practice-based hypertension trial of an angiotensin receptor blocker / M.A. Weber, G.L. Bakris, J.M. Neutel [et al.] // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). – 2003. – Vol.5, №5. – P.322-329.

274. Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy I study group Effects of switching statins on achievement of lipid goals: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy (MERCURY I) study / H. Schuster, P.J. Barter, S. Stender [et al.] // Am. Heart J. – 2004. – Vol. 147. – P.705–713.

275. Regression of Hypertensive Left Ventricular Hypertrophy by Losartan Compared With Atenolol (The Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Trial / R.B. Devereux, B. Dahlof, E. Gerdts [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 1456-1462.

276. Regression of Left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 Versus Enalapril 20: the LIVE study / P. Gosse, D.J. Sheridan, F. Zannad [et al.] // J. Hypertens. 2000. – Vol.18. – P. 1465-1475.

277. Relations of central and brachial blood pressure to left ventricular hypertrophy and geometry: the Strong Heart Study / M.J. Roman, P.M. Okin, J.R. Kizer [et al.] // J. Hypertens. –2010. – Vol. 28, №2. – P.384–388.

278. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a

prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial / G.L. Bakris, P.A. Sarafidis, M.R. Weir [et al.] // Lancet. – 2010. – Vol.375, №9721. – P. 1173-1781.

279. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure [Text] / H.L. Hillege [et al.] // Circulation. — 2006. — Vol. 113. — P. 671–8.

280. Renin-angiotensin system gene polymorphisms: assessment of the risk of coronary heart disease [Text] / M. Buraczynska [et al.] // Kardiol. Pol. — 2003. — Vol. 58, № 1. — P. 1–9.

281. Reversing glomerular hypertension stabilizes established, glomer-ular injury [Text] / T.W. Meyer [et al.] // Kidney Int. — 1987. — Vol. 31. — P. 752–759.

282. Risc factors for chronic kidney disease in a communiti-based population: a 10-year follow-up study [Text] / K. Yamagata [et al.] // Kidney Int. — 2007. — Vol. 71. — P. 159–166.

283. Ridker, P.M. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low–density lipoprotein cholesterol and elevated high–sensitivity C–reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial. / P.M Ridker // Circulation. – 2003. – Vol.108. – P.827-832.

284. Rossario, R.F. Primary hypertension and nephropathy [Text] / R.F. Rossario, D.E. Wesson // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. — 2006. — Vol. 15 (2). — P. 130–134.

285. Rosuvastatin improves the atherogenic and atheroprotective lipid profiles in patients with hypertriglyceridemia / D.B. Hunninghake, E.A. Stein, H.E. Bays [et al.] // Coron Artery Dis. – 2004. – Vol.15. – P.115–123.

286. Sarafidis, P.A. Hypertension awareness, treatment and control in CKD [Text] / P.A. Sarafidis, S. Li, S.C. Chen // Am J Med. — 2008. — Vol. 121. — P. 332–340.

287. Sarnak, M. The effect of lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the MDRD study [Text] / M. Sarnak, T. Greene, X. Wang // Ann Int Med. — 2005. — Vol. 142. — P. 342–351.

288. Schiffrin, B. Effect of amlodiopine compared to atenolol on small arteries of previously untreated essential hypertensive patients / B. Schiffrin, Q. Pu, J.B. Park // Am. J. Hypertens. – 2002. – Vol. 15. – P. 105–110.

289. Shobanian, A.V. Does it matter how hypertension is controlled / A.V. Shobanian // N Engl J Med. – 2008. – Vol. 359. – P. 2485-2488.

290. Similar effects of isolated systolic hypertension on left ventricular geometry andfunction: the LIFE study / V. Papademetriou, R.B. Devereux, P. Narayan [et al.] // Am. J. Hypertens. – 2001. – Vol.14, №8. – P.768-774.

291. SOLAR Study Group. Achieving low-density lipoprotein cholesterol goals in highrisk patients in managed care: comparison of rosuvastatin, atorvastatin, and simvastatin in the SOLAR trial / W. Insull, J. Ghali, D. Hassman [et al.] // Mayo Clin Proc. – 2007. – Vol.82, №5. – P.543–550.

292. Statins associated with reduced mortality in patients admitted for congestive heart failure / R. Folkeringa, D. Van Kraaij, R. Tieleman [et al.] // J. Card Fail. – 2006. – Vol.12, №2. – P.134–138.

293. Statins and mortality among elderly patients hospitalized with heart failure / J. Floras, R. Shah, D. Galusha [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol.113, №8. – P.1086–1092.

294. Taal, M.W. Predicting initiation and progression of chronic kidney disease: developing renal risc scores [Text] / M.W. Taal, B.M. Brenner // Kidney Int. — 2006. — Vol. 70. — P. 1694–1705.

295. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic // JAMA. – 2002. – Vol. 288. – P. 2981-2997.

296. The CAFE Investigators, for the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Investigators. Differential Impact of Blood Pressure–Lowering Drugs

on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes. Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 1213–1225.

297. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure [Text] / S.S. Gottlieb [et al.] // J. Card Fail. — 2002. — Vol. 8. — P. 136–41.

298. The renin-angiotensin system as a risk factor and terapeutic target for cardiovascular and renal disease [Text] / M. Volpe [et al.] // J Am Soc Nephrol. — 2002. Vol. 13 [Suppl 3]. — P. 173–178.

299. Vascular function and mild renal impairment in stable coronary artery disease [Text] / P. van der Harst [et al.] // Arterioscler Thromb Vasc Biol. — 2006. — Vol. 26 (2). — P. 379–384.

300. Volpe, M. Microalbuminuria screening in patients with hypertension: Recommendations for clinical practice [Text] / M. Volpe // Int J Clin Pract. — 2008. — Vol. 62 (1). — P. 97–108.

301. Wilkinson, I.B. Central blood pressure estimation for the masses moves a step closer / I.B. Wilkinson, C.M. McEniery, J.R. Cockcroft // J. Hum. Hypertens. – 2010. – Vol. 24, №8. – P.495-497.

302. Wogen, J. Patient adherence with amlodipine, lisinopril, or valsartan therapy in a usual-care setting / J. Wogen, C.A. Kreilick, R.C. Livornese // J. Manag. Care Pharm. – 2003. – Vol.9, №5. – P.424-429.

303. Yamashina, A. Validity, reproducibility and clinical significance brachiallankle pulse wave velocity measurement / A. Yamashina, H. Tomiyama, K. Takeda // Hypertens. Res. – 2009. – Vol.25. – P.359-364.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение 1

Приложение

Номограмма для расчета скорости клубочковой фильтрации на основании уровня креатинина сыворитки крови, с учетом пола, возраста и расы (по формуле CKD-EPI, 2011 г.)

Женщины, европеоидная раса								
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	**Возраст, лет**							**Стадия ХБП**
	20	**30**	**40**	**50**	**60**	**70**	**80**	
40	144	135	125	117	109	102	95	**1**
50	134	125	117	109	101	94	88	**2**
60	126	118	110	102	95	89	83	
70	108	100	94	87	81	76	71	
80	92	85	80	74	69	65	60	
90	80	74	69	64	60	56	52	**3а**
100	70	65	61	57	53	49	46	
110	62	58	54	51	47	44	41	**3б**
120	56	52	49	45	42	40	37	
130	51	48	44	41	38	36	33	
140	47	43	40	38	35	33	31	
150	43	40	37	35	32	30	28	**4**
160	40	37	34	32	30	28	26	
170	37	34	32	30	28	26	24	
180	34	32	30	28	26	24	23	
190	32	30	28	26	24	23	21	
200	30	28	26	25	23	21	20	
210	29	27	25	23	22	20	19	
220	27	25	23	22	20	19	18	
230	26	24	22	21	19	18	17	
240	24	23	21	20	18	17	16	
250	23	22	20	19	17	16	15	
260	22	21	19	18	17	16	14	**5**
270	21	20	18	17	16	15	14	
280	20	19	18	16	15	14	13	
290	19	18	17	16	15	14	13	
300	19	17	16	15	14	13	12	
310	18	17	15	14	13	13	12	
320	17	16	15	14	13	12	11	
330	17	15	14	13	12	12	11	
340	16	15	14	13	12	11	10	
350	15	14	13	12	12	11	10	
360	15	14	13	12	11	10	10	
370	14	13	12	12	11	10	9	
380	14	13	12	11	11	10	9	
390	13	13	12	11	10	9	9	
400	13	12	11	11	10	9	9	
410	13	12	11	10	10	9	8	
420	12	11	11	10	9	9	8	
430	12	11	10	10	9	8	8	

Мужчины, европеоидная раса								
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	**Возраст, лет**							**Стадия ХБП**
	20	**30**	**40**	**50**	**60**	**70**	**80**	
40	163	152	141	132	123	114	107	**1**
50	148	138	129	120	112	104	97	
60	138	128	120	111	104	97	90	
70	129	120	112	105	98	91	85	**2**
80	122	114	106	99	92	86	80	
90	106	98	92	85	80	74	69	
100	93	87	81	75	70	65	61	
110	83	77	72	67	63	58	54	**3а**
120	75	69	65	60	56	52	49	
130	68	63	59	55	51	48	44	**3б**
140	62	58	54	50	47	44	41	
150	57	53	49	46	43	40	37	
160	53	49	46	43	40	37	35	
170	49	46	42	40	37	34	32	
180	46	43	40	37	34	32	30	
190	43	40	37	35	32	30	28	**4**
200	40	37	35	33	30	28	26	
210	38	35	33	31	29	27	25	
220	36	33	31	29	27	25	23	
230	34	32	29	27	26	24	22	
240	32	30	28	26	24	23	21	
250	31	29	27	25	23	22	20	
260	29	27	25	24	22	21	19	
270	28	26	24	23	21	20	18	
280	27	25	23	22	20	19	18	
290	26	24	22	21	19	18	17	
300	25	23	21	20	19	17	16	
310	24	22	21	19	18	17	16	
320	23	21	20	18	17	16	15	
330	22	20	19	18	17	15	14	**5**
340	21	20	18	17	16	15	14	
350	20	19	18	17	15	14	13	
360	20	18	17	16	15	14	13	
370	19	18	17	15	14	13	13	
380	18	17	16	15	14	13	12	
390	18	17	16	14	14	13	12	
400	17	16	15	14	13	12	11	
410	17	16	15	14	13	12	11	
420	16	15	14	13	12	12	11	
430	16	15	14	13	12	11	10	
440	15	14	13	13	12	11	10	
450	15	14	13	12	11	11	10	
460	15	14	13	12	11	10	10	
470	14	13	12	12	11	10	9	
480	14	13	12	11	11	10	9	
490	14	13	12	11	10	10	9	
500	13	12	12	11	10	9	9	

Женщины, монголоидная раса								
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	**Возраст, лет**							**Стадия ХБП**
	20	**30**	**40**	**50**	**60**	**70**	**80**	
40	151	141	132	123	114	107	99	**1**
50	141	131	122	114	106	99	92	
60	133	124	115	107	100	93	87	**2**
70	113	105	98	92	85	80	74	
80	96	90	84	78	73	68	63	
90	83	78	72	68	63	59	55	**3а**
100	73	68	64	59	55	52	48	
110	65	61	57	53	49	46	43	**3б**
120	59	55	51	48	44	41	39	
130	53	50	46	43	40	38	35	
140	49	46	42	40	37	34	32	
150	45	42	39	36	34	32	29	**4**
160	42	39	36	34	31	29	27	
170	39	36	34	31	29	27	25	
180	36	34	31	29	27	25	24	
190	34	31	29	27	25	24	22	
200	32	30	28	26	24	22	21	
210	30	28	26	24	23	21	20	
220	28	26	25	23	21	20	19	
230	27	25	23	22	20	19	18	
240	25	24	22	21	19	18	17	
250	24	23	21	20	18	17	16	
260	23	22	20	19	17	16	15	
270	22	21	19	18	17	16	14	**5**
280	21	20	18	17	16	15	14	
290	20	19	18	16	15	14	13	
300	19	18	17	16	15	14	13	
310	19	17	16	15	14	13	12	
320	18	17	16	15	14	13	12	
330	17	16	15	14	13	12	11	
340	17	16	15	14	13	12	11	
350	16	15	14	13	12	11	11	
360	16	15	14	13	12	11	10	
370	15	14	13	12	11	11	10	
380	15	14	13	12	11	10	10	
390	14	13	12	11	11	10	9	
400	14	13	12	11	10	10	9	
410	13	12	12	11	10	9	9	
420	13	12	11	10	10	9	8	
430	13	12	11	10	9	9	8	

Мужчины, монголоидная раса

Креатинин сыворотки, мкмоль/л	Возраст, лет							Стадия ХБП
	20	30	40	50	60	70	80	
40	172	160	149	139	130	121	113	1
50	157	146	136	127	118	110	103	
60	145	136	126	118	110	102	95	
70	136	127	119	111	103	96	90	
80	129	120	112	105	98	91	85	2
90	112	104	97	90	84	78	73	
100	98	92	85	80	74	69	64	
110	87	82	76	71	66	62	57	3а
120	79	73	68	64	59	55	52	
130	71	67	62	58	54	50	47	
140	65	61	57	53	49	46	43	3б
150	60	56	52	49	45	42	39	
160	56	52	48	45	42	39	36	
170	52	48	45	42	39	36	34	
180	48	45	42	39	36	34	32	
190	45	42	39	37	34	32	30	
200	42	40	37	34	32	30	28	4
210	40	37	35	32	30	28	26	
220	38	35	33	31	29	27	25	
230	36	33	31	29	27	25	24	
240	34	32	30	28	26	24	22	
250	32	30	28	26	24	23	21	
260	31	29	27	25	23	22	20	
270	30	28	26	24	22	21	19	
280	28	26	25	23	21	20	19	
290	27	25	24	22	20	19	18	
300	26	24	23	21	20	18	17	
310	25	23	22	20	19	18	16	
320	24	22	21	19	18	17	16	
330	23	22	20	19	17	16	15	
340	22	21	19	18	17	16	15	
350	22	20	19	17	16	15	14	5
360	21	19	18	17	16	15	14	
370	20	19	18	16	15	14	13	
380	20	18	17	16	15	14	13	
390	19	18	16	15	14	13	12	
400	18	17	16	15	14	13	12	
410	18	17	15	14	13	13	12	
420	17	16	15	14	13	12	11	
430	17	16	15	14	13	12	11	
440	16	15	14	13	12	12	11	
450	16	15	14	13	12	11	10	
460	15	14	13	13	12	11	10	
470	15	14	13	12	11	11	10	
480	15	14	13	12	11	10	10	
490	14	13	12	12	11	10	9	
500	14	13	12	11	11	10	9	

Приложение 2

Психологическое тестирование по методу «САН»

Дата заполнения: _____

Определяемое понятие	**Баллы**	**Определяемое понятие**
Обаятельный	3210123	Непривлекательный
Слабый	3210123	Сильный
Разговорчивый	3210123	Молчаливый
Безответственный	3210123	Добросовестный
Упрямый	3210123	Уступчивый
Замкнутый	3210123	Открытый
Добрый	3210123	Эгоистичный
Зависимый	3210123	Независимый
Деятельный	3210123	Пассивный
Честный	3210123	Отзывчивый
Решительный	3210123	Нерешительный
Вялый	3210123	Энергичный
Справедливый	3210123	Несправедливый
Расслабленный	3210123	Напряженный
Суетливый	3210123	Спокойный
Враждебный	3210123	Дружелюбный
Уверенный	3210123	Неуверенный
Нелюдимый	3210123	Общительный
Честный	3210123	Неискренний
Несамостоятельный	3210123	Самостоятельный
Раздражительный	3210123	Невозмутимый

Сумма баллов: _____

Приложение 3

ОПРОСНИК SF-36 (русскоязычная версия, созданная и рекомендованная МЦИКЖ).

Дата заполнения_____

1. В целом Вы бы оценили состояние Вашего здоровья (обведите одну цифру)

Отличное.....1
Очень хорошее 2
Хорошее.....3
Посредственное.....4
Плохое.....5

2.Как бы Вы в целом оценили свое здоровье *сейчас* по сравнению с тем, что было *год назад.*(обведите одну цифру)

Значительно лучше, чем год назад..... 1
Несколько лучше, чем год назад..... 2
Примерно так же, как год назад 3
Несколько хуже, чем год назад 4
Гораздо хуже, чем год назад.....5

3. Следующие вопросы касаются физических нагрузок, с которыми Вы, возможно, сталкиваетесь в течение своего обычного дня. Ограничивает ли Вас состояние Вашего здоровья в настоящее время в выполнении перечисленных ниже физических нагрузок? Если да, то в какой степени? (обведите одну цифру в каждой строке)

	Да, значительно ограничивает	Да, немного ограничивает	Нет, совсем не ограничивает
А. Тяжелые физические нагрузки, такие как бег, поднятие тяжестей, занятие силовыми видами спорта.	1	2	3
Б. Умеренные физические нагрузки, такие как передвинуть стол, поработать с пылесосом, собирать грибы или ягоды.	1	2	3
В. Поднять или нести сумку с продуктами.	1	2	3
Г. Подняться пешком по лестнице на несколько пролетов.	1	2	3
Д. Подняться пешком по лестнице на один пролет.	1	2	3
Е. Наклониться, встать на колени, присесть на корточки.	1	2	3
Ж. Пройти расстояние более одного километра.	1	2	3
З. Пройти расстояние в несколько кварталов.	1	2	3
И. Пройти расстояние в один квартал.	1	2	3
К. Самостоятельно вымыться, одеться.	1	2	3

4. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше физическое состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего:

(обведите одну цифру в каждой строке)

	Да	Нет
А. Пришлось сократить *количество времени,* затрачиваемое на работу или другие дела.	1	2
Б. *Выполнили меньше,* чем хотели.	1	2
В. Вы были ограничены в выполнении какого-либо *определенного вида* работ или другой деятельности.	1	2
Г. Были *трудности* при выполнении своей работы или других дел (например, они потребовали дополнительных усилий).	1	2

5. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше эмоциональное состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего (обведите одну цифру в каждой строке)

	Да	Нет
А. Пришлось сократить *количество времени,* затрачиваемого на работу или другие дела.	1	2
Б. *Выполнили меньше,* чем хотели.	1	2
В. Выполняли свою работу или другие. Дела не так *аккуратно,* как обычно	1	2

6.Насколько Ваше физическое и эмоциональное состояние в течение *последних 4 недель* мешало Вам проводить время с семьей, друзьями, соседями или в коллективе?
(обведите одну цифру)

Совсем не мешало 1
Немного..... 2
Умеренно 3
Сильно 4
Очень сильно 5

7.Насколько сильную физическую боль Вы испытывали за последние 4 недели?
(обведите одну цифру)

Совсем не испытывал(а)..... 1
Очень слабую..... 2
Слабую 3
Умеренную 4
Сильную 5
Очень сильную…… 6

8.В какой степени боль *в течение последних 4 недель* мешала Вам заниматься Вашей нормальной работой (включая работу вне дома или по дому)?
(обведите одну цифру)

Совсем не мешала 1
Немного.....2
Умеренно 3
Сильно.....4
Очень сильно 5

9.Следующие вопросы касаются того, как Вы себя чувствовали и каким было Ваше настроение в течение последних 4 недель. Пожалуйста, на каждый вопрос дайте один ответ, который наиболее соответствует Вашим ощущениям (обведите одну цифру).

	Все время	Большую часть времени	Часто	Иногда	Редко	Ни разу
А. Вы чувствовали себя бодрым (ой)?	1	2	3	4	5	6
Б. Вы сильно нервничали?	1	2	3	4	5	6
В. Вы чувствовали себя таким(ой) подавленным (ой) что ничто не могло Вас взбодрить?	1	2	3	4	5	6
Г. Вы чувствовали себя спокойным(ой) и умиротворенным (ой)?	1	2	3	4	5	6
Д. Вы чувствовали себя полным (ой) сил и энергии?	1	2	3	4	5	6
Е. Вы чувствовали себя упавшим(ой) духом и печальным(ой)?	1	2	3	4	5	6
Ж. Вы чувствовали себя измученным(ой)?	1	2	3	4	5	6
З. Вы чувствовали себя счастливым(ой)?	1	2	3	4	5	6
И. Вы чувствовали себя уставшим(ей)?	1	2	3	4	5	6

10. Как часто за последние 4 недели Ваше физическое или эмоциональное состояние мешало Вам активно общаться с людьми (навещать друзей, родственников и т. п.)? (обведите одну цифру)

Все время 1
Большую часть времени 2
Иногда 3
Редко……4
Ни разу 5

11. Насколько ВЕРНЫМ или НЕВЕРНЫМ представляются по отношению к Вам каждое из ниже перечисленных утверждений?(обведите одну цифру в каждой строке)

	Определенно верно	В основном верно	Не знаю	В основном неверно	Определенно неверно
а. Мне кажется, что я более склонен к болезням, чем другие	1	2	3	4	5
б. Мое здоровье не хуже, чем у большинства моих знакомых	1	2	3	4	5
в. Я ожидаю, что мое здоровье ухудшится	1	2	3	4	5

г. У меня отличное здоровье 1 2 3 4 5

Опросник имеет следующие шкалы:
1. Физическое функционирование (PF).
2. Ролевое (физическое) функционирование (RP).
3. Боль (P).
4. Общее здоровье (GH).
5. Жизнеспособность (VT).
6. Социальное функционирование (SF).
7. Эмоциональное функционирование (RE).
8. Психологическое здоровье (MH).

Все шкалы опросника объединены в 2 суммарных измерения – физический компонент здоровья (1 – 4 шкалы) и психический (5 – 8 шкалы).

Методика вычисления основных показателей по опроснику SF-36.

Показатели	Вопросы	Минимальное и максимальное значения	Возможный диапазон значений
Физическое функционирование (PF).	3а, 3б, 3в, 3г, 3д, 3е, 3ж, 3з, 3и, 3к.	10 – 30	20
Ролевое (физическое) функционирование (RP).	4а, 4б, 4в, 4г.	4 – 8	4

Показатели	Вопросы	Минимальное и максимальное значения	Возможный диапазон значений
Боль (P)	7, 8.	2 – 12	10
Общее здоровье (GH)	1, 11а, 11б, 11в, 11г.	5 – 25	20
Жизнеспособность (VT)	9а, 9д, 9ж, 9и.	4 – 24	20
Социальное функционирование (SF)	6, 10.	2 – 10	8
Эмоциональное функционирование (RE)	5а, 5б, 5в.	3 - 6	3
Психологическое здоровье (MH)	9б, 9в, 9г, 9е, 9з.	5 – 30	25

В пунктах 6, 9а, 9д, 9г, 9з, 10, 11 – производится обратный счет значений.

Формула вычисления значений: [(реальное значение показателя) – (минимально возможное значение показателя)] **:** (возможный диапазон значений) □ 100.