

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ  
ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ им. М. ГОРЬКОГО

*На правах рукописи*

**НАЛЁТОВА ОЛЬГА СЕРГЕЕВНА** *Ольга*

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ  
ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ КОМБИНАЦИЕЙ  
АЛИСКИРЕНА И НЕБИВОЛОЛА**

14.01.05 – кардиология

**Диссертация**  
на соискание научной степени  
кандидата медицинских наук

*Этиматур диссертации  
изделиен по содержанию  
в друзими этическими,  
которые были представлены  
в диссертационной совет.*

Научный руководитель:  
член-корреспондент НАМН,  
доктор медицинских наук, профессор  
Игнатенко Григорий Анатольевич

*секретарь  
унишного совета 20.01.02  
С.В. Ильин*  
Донецк-2017



## СОДЕРЖАНИЕ

	стр.
<b>ВСТУПЛЕНИЕ .....</b>	4
<b>РАЗДЕЛ 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ (Обзор литературы) .....</b>	10
<b>1.1. Гипертоническая болезнь, её клиническое и социальное значение. Основные антигипертензивные лекарственные средства, возможности комбинированного применения .....</b>	10
<b>1.2. Фармакотерапевтический контроль активности нейрогуморальных систем – основа успешной терапии гипертонической болезни. Перспективы комбинированного применения небиволола и алискирена.</b>	19
<b>РАЗДЕЛ 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>	32
<b>2.1. Общая характеристика обследованных больных и дизайн исследования .....</b>	32
<b>2.2. Методы исследования .....</b>	39
<b>РАЗДЕЛ 3. ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОГО КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ АЛИСКИРЕНА И НЕБИВОЛОЛА ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ПРИМЕНЕНИИ.....</b>	48
<b>РАЗДЕЛ 4. ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОНО- И КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ АЛИСКИРЕНОМ И НЕБИВОЛОЛОМ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ.....</b>	58
<b>4.1. Влияние различных вариантов фармакотерапии алискиреном и небивололом на показатели гемодинамики у больных гипертонической болезнью.....</b>	59
<b>4.2. Влияние различных вариантов фармакотерапии алискиреном и небивололом на показатели суточного мониторирования артериального давления у больных гипертонической болезнью .....</b>	61

<b>4.3. Влияние различных вариантов фармакотерапии алискиреном и небивололом на основные показатели состояния симпатаоадреналовой и ренин-ангиотензиновой систем у больных гипертонической болезнью ....</b>	<b>65</b>
<b>4.4. Оценка риска неэффективности разных вариантов фармакотерапии алискиреном и небивололом у больных гипертонической болезнью.</b> Модель прогнозирования эффективности разных вариантов фармакотерапии алискиреном и небивололом у больных гипертонической болезнью .....	68
<b>РАЗДЕЛ 5. БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ АЛИСКИРЕНОМ И НЕБИВОЛОЛОМ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ .....</b>	<b>75</b>
<b>5.1. Влияние различных вариантов фармакотерапии алискиреном и небивололом на клинические и биохимические показатели крови больных гипертонической болезнью .....</b>	<b>75</b>
<b>5.2. Переносимость различных вариантов фармакотерапии алискиреном и небивололом больными гипертонической болезнью .....</b>	<b>80</b>
<b>АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ...</b>	<b>85</b>
<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>108</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....</b>	<b>111</b>
<b>СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ .....</b>	<b>112</b>
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ .....</b>	<b>115</b>

## ВСТУПЛЕНИЕ

**Актуальность темы.** Классической неинфекционной пандемией в истории человечества, определяющей структуру сердечно-сосудистой заболеваемости (ССЗ) и смертности, является артериальная гипертензия (АГ) [4; 5; 14; 40]. Распространенность АГ в мире среди взрослого населения составляет от 500 до 950 млн. (30-40%), в Российской Федерации и СНГ эти показатели практически одинаковы (до 30-40% взрослого населения, из них 48% – мужчины, 52% – женщины) [4; 20; 21; 29; 36; 106]. Широкие диагностические возможности, которые есть сегодня в распоряжении врача, все же не позволяют выявить причину АГ у большинства больных. В 90-95% случаев АГ определяется как первичная (эссенциальная, идиопатическая), или гипертоническая болезнь (ГБ) [6; 21; 29; 34; 39; 43; 63; 65].

Адекватная фармакотерапия ГБ всегда была непростой задачей, что обусловлено многообразием различных клинико-патогенетических вариантов ГБ, большим количеством антигипертензивных лекарственных средств (АГЛС) с разными механизмами действия и отсутствием возможности прогнозирования эффективности того или иного лекарственного средства (ЛС) [2; 3; 8; 10; 42; 46; 53; 56].

При отсутствии установленной причины возникновения ГБ обеспечить этиотропное лечение не представляется возможным. Медикаментозная терапия ГБ может быть не симптоматической, но патогенетической, если она влияет на патогенетические механизмы формирования и поддержания АГ [2; 10; 42; 57]. Комбинированное применение АГЛС дает возможность повысить эффективность лечения за счет воздействия на различные патогенетические механизмы АГ. В то же время и комбинированное лечение не всегда дает желаемый результат. Это происходит чаще из-за того, что отдельные аспекты патогенеза ГБ остаются за пределами медикаментозного воздействия [3; 8; 62; 63; 68; 84].

Чрезвычайное значение в патогенезе ГБ имеет степень активности симпатоадреналовой (САС) и ренин-ангиотензиновой (РАС) систем. Высокая активность САС и РАС определяет тонус сосудов и уровень артериального давления (АД), развитие органных поражений (ремоделирование сосудистой стенки и сердечной мышцы), влияет на механизмы развития и прогрессирования атеросклероза, гломерулосклероза и других нарушений. Модуляторы активности САС и РАС уже более 40 лет являются одними из самых применяемых медикаментозных препаратов для лечения первичной, а также вторичной АГ [2; 9; 22; 26; 27; 37; 48; 54; 73; 79; 107; 134].

Фармакологический контроль состояния РАС обеспечивают три группы ЛС: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина 1 типа (БАР) и прямые ингибиторы ренина (ПИР) [11; 16; 24; 31; 76; 85; 94; 105; 108; 117]. Главный ожидаемый результат применения этих ЛС – уменьшение негативного влияния основного эффектора РАС – ангиотензина II (АТII). Каскад его синтеза из ангиотензиногена (АТГ) запускает ренин, который высвобождается юкстагломерулярным аппаратом (ЮГА) почек. Ангиотензин I (АТИ), образовавшийся из АТГ с участием АПФ, трансформируется в «ключевое соединение» РАС – АТ II [9; 18; 25; 112; 116].

Длительное применение ИАПФ и БАР приводит к развитию «эффекта ускользания» («escape phenomenon») – снижению эффективности антигипертензивного и органопротекторного эффектов. В развитие этого эффекта, несомненно, вносит вклад механизм отрицательной обратной связи, который реализуется через прямое действие АТ II на ЮГА [11; 31; 37; 94; 102; 104]. Появление ПИР (первый представитель – алискирен), способствующих, в конечном итоге, снижению секреции АТ II за счёт ингибирования ренина, стало рассматриваться как возможный способ достижения полного контроля активности РАС и преодоление «escape phenomenon» [9; 11; 19; 42; 45; 58; 60; 76; 84; 108; 131;].

Контроль активности САС и РАС за счет снижения синтеза ренина ЮГА может осуществляться также при использовании бета-адреноблокаторов ( $\beta$ -

АБ). В этом плане представляет большой интерес эффективное АГЛС – небиволол, который имеет исключительную селективность к бета<sub>1</sub>-адренорецепторам ( $\beta_1$ -АР).

**Степень разработанности темы.** Несмотря на большое количество предлагаемых комбинаций АГЛС при ГБ, до настоящего времени не предпринималась попытка комбинированного применения алискирена и небиволола. Такая комбинация может дать хороший результат у больных ГБ при применении этих ЛС в малых дозах [1; 15; 32; 50-52; 70; 82; 86; 90; 100; 142].

**Цель исследования.** Повышение эффективности лечения больных гипертонической болезнью путем обоснования возможности и целесообразности комбинированного применения прямого ингибитора ренина (алискирена) и  $\beta_1$ -адреноблокатора (небиволола).

### **Задачи исследования.**

1. Определить возможность/невозможность прямого химического взаимодействия алискирена и небиволола.
2. Разработать режим дозирования для комбинированного применения алискирена и небиволола у больных гипертонической болезнью II стадии.
3. Сравнить эффективность моно- и комбинированной терапии алискиреном и небивололом у больных гипертонической болезнью II стадии на основании сравнительной оценки офисного артериального давления и его суточного мониторирования.
4. Исследовать динамику функционального состояния симпато-адреналовой и ренин-ангиотензиновой систем под влиянием моно- и комбинированной терапии алискиреном и небивололом у больных гипертонической болезнью II стадии.
5. Сравнить безопасность и переносимость различных вариантов лечения у больных гипертонической болезнью II стадии.
6. Разработать математическую модель прогнозирования эффективности моно- и комбинированной терапии алискиреном и небивололом у больных

гипертонической болезнью II стадии, на базе построенной модели оценить степень влияния факторов риска на вероятность неэффективности лечения.

**Объект исследования:** гипертоническая болезнь II стадии.

**Предмет исследования:** клиническое течение гипертонической болезни под влиянием моно- и комбинированной терапии алискиреном и небиволом у больных гипертонической болезнью II стадии.

**Научная новизна исследования.** Впервые теоретически определена возможность комбинированного применения алискирена и небиволола.

Впервые разработан режим дозирования комбинированного применения алискирена и небиволола при ГБ II стадии.

Впервые оценена эффективность, безопасность и переносимость лечения с использованием комбинированной терапии алискиреном и небивололом у больных ГБ II стадии.

Получила дальнейшее развитие оценка особенностей изменений функционального состояния САС и РАС при моно- и комбинированной терапии алискиреном и небивололом у больных ГБ II стадии.

Впервые разработана математическая модель прогнозирования эффективности моно- и комбинированной терапии алискиреном и небивололом у больных ГБ II стадии.

### **Теоретическое и практическое значение полученных результатов.**

Результаты исследования позволяют рекомендовать при разработке новых комбинаций ЛС (независимо от фармакотерапевтической направленности) проводить оценку возможности / невозможности взаимодействия используемых соединений. Необходимо использовать подход, основанный на совместном применении методов квантовой химии и молекулярной динамики. При этом надо проводить оценку энергии внутри- и межмолекулярных взаимодействий в комплексах (агрегатах), образованных исходными молекулами, как при отсутствии растворителя, так и в водной среде.

Полученные результаты клинического исследования позволили усовершенствовать патогенетическую терапию ГБ II стадии путем

комбинированного применения алискирена (150 мг/сутки) и небиволола (5 мг/сутки). Эта комбинация эффективно снижает показатели офисного систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) до нормотонических значений к концу 2 недели лечения.

**Методы исследования:** квантово-химический, клинические, биохимические, инструментальные, математический, статистические.

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

1. Отсутствие способности алискирена и небиволола, а также их катионов к химическим превращениям с образованием стабильных комплексов даёт основание рекомендовать разработку новой комбинированной таблетированной формы, содержащей алискирен и небиволол, соответственно 150 мг и 5 мг.

2. Отсутствие способности алискирена и небиволола к химическому взаимодействию в моделированной водной среде при 37°С даёт основание утверждать, что в условиях медицинского применения этой комбинации лекарственных средств, фармакологическое действие будут оказывать самостоятельно каждое из используемых соединений.

3. У больных ГБ с установленной высокой активностью САС и РАС предпочтительнее комбинированная терапия алискирен + небиволол, чем монотерапия этими препаратами.

4. У больных ГБ с установленным недостаточным снижением АД ночью (степень ночного снижения (СНС) АД <10%, категория «Non-dipper») предпочтительнее использовать комбинацию алискирен + небиволол, чем монотерапию этими препаратами.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Материалы диссертации были представлены на I Международной междисциплинарной научно-практической конференции «Формирование нового мировоззрения как основа стратегии устойчивого развития» (Львов, 2013); Национальном Конгрессе «Клиническая фармация 20 лет в Украине» (Харьков, 2013); Третьей научно-практической конференции, посвященной памяти проф., д.м.н.

Викторова Алексея Павловича «Безопасность и нормативно-правовое сопровождение лекарственных средств: от разработки до медицинского применения» (Киев, 2013); Научно-практической конференции с международным участием «Ежегодные терапевтические чтения: лечебно-диагностические технологии современной терапии, посвященные памяти академика Л.Т. Малой» (Харьков, 2013); 75 Международном медицинском конгрессе молодых ученых «Актуальные проблемы клинической, теоретической, профилактической медицины, стоматологии и фармации» (Донецк, 2013), второй международной научно-практической конференции «Инновационные перспективы здравоохранения Донбасса» (Донецк, 2016), I республиканском съезде врачей ДНР (Донецк, 2016).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 20 печатных работ, из которых 12 статей в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Донецкой народной республики, Украины, Российской Федерации, Республики Беларусь, для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук, статьи в Европейском и Североамериканском журналах, 5 из которых – самостоятельно; получен патент на полезную модель.

**Внедрение в практику результатов исследования.** Материалы диссертационной работы внедрены в практику отделений кардиологии и терапии для пострадавших на ЧАЭС Донецкого клинического территориального медицинского объединения, кардиологического отделения КУ «Центральная городская клиническая больница № 1» (г. Донецк), терапевтической клиники Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака (г. Донецк), а также в педагогический процесс Донецкого медицинского университета.

**РАЗДЕЛ 1****СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КОМБИНИРОВАННОЙ  
АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ  
(Обзор литературы)****1.1. Гипертоническая болезнь, ее клиническое и социальное значение.  
Основные антигипертензивные лекарственные средства, возможности  
комбинированного применения**

АГ является одной из основных причин высокой инвалидизации и смертности в экономически развитых странах [4; 5; 6; 14; 40; 53; 66; 93; 101]. Распространенность АГ среди взрослого населения мира составляет от 500 до 950 млн. (30-40%). В России и других странах СНГ АГ страдает более 30% взрослого населения (из них 48% – мужчины, 52% – женщины) [4; 20; 21; 29; 36; 83; 98; 99; 103; 106; 120; 126; 129].

Ряд заболеваний может протекать с синдромом АГ. Это патология почек, заболевания эндокринной и нервной систем, беременность, прием различных медикаментов и др. Диагноз вторичной (симптоматической) АГ правомерен в тех случаях, когда причину повышения АД возможно установить. Своевременное устранение этих причин может обеспечить нормализацию АД. В то же время, более чем в 90% случаев причину АГ установить невозможно. Тогда речь идет о идиопатической (первичной или эссенциальной) артериальной гипертензии, т.е. ГБ [6; 21; 29; 34; 39; 43; 63; 65; 96; 99; 101; 103]. В различных исследованиях с использованием минимума лабораторных и диагностических процедур причина АГ была установлена лишь в 1,1% случаев. По сути, о распространенности ГБ в тот или иной популяции можно судить по частоте выявления повышенного АД, то есть АГ [4; 5; 6; 14; 21; 40; 53; 66; 93; 99; 101; 119; 132].

Степень органных поражений обычно коррелирует с уровнем АД, однако бывают исключения из этого правила. Выраженность органных поражений у

больных АГ неодинакова и зависит от многих факторов, природа которых не совсем ясна. Уровень АД и степень органных поражений требуют отдельной оценки, поскольку выраженный подъем АД может проявляться и при отсутствии органных поражений и, наоборот, поражения органов-мишеней могут наблюдаться при умеренно повышенном АД. Наличие признаков органных поражений увеличивает сердечно-сосудистый риск при любом уровне АД [5; 20; 22; 29; 36; 103; 151; 152; 161].

Лечение больных АГ преследует следующие цели [1; 3; 5; 99; 164]:

- нормализация АД, то есть снижение его до целевого уровня;
- предупреждение поражений органов-мишеней (в первую очередь, сердца и почек) и обеспечение обратного развития возникших изменений;
- увеличение продолжительности и качества жизни (КЖ) больного.

Отсутствие лечения при АГ приводит к возрастанию риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), инсультов, поражения почек и увеличения общей смертности. В первую очередь развитие этих фатальных осложнений обусловлено прогрессированием атеросклеротического процесса при АГ. Повышенное АД может быть причиной таких грозных осложнений как формирование и разрыв аневризмы аорты или артериальных сосудов; геморрагический / ишемический инсульт, острая левожелудочковая недостаточность с развитием отека легких; гломерулосклероз с развитием хронической почечной недостаточности (ХПН) и так далее. Правильное и своевременное медикаментозное лечение АГ обеспечивает снижение риска этих осложнений [1; 3; 5; 8; 62; 63; 68; 84; 144; 150; 173]. Таким образом, проводя адекватную фармакотерапию АГ, врач решает серьезную медико-социальную проблему профилактики ее фатальных осложнений.

Отношение к срокам начала медикаментозной терапии не всегда было однозначным. В конце XIX – начале XX вв. некоторые клиницисты выражали сомнение в необходимости раннего медикаментозного лечения АГ. Их точка зрения основывалась на том, что повышение АД носит компенсаторный характер и направлено на устранение (или предотвращение) развития

нарушений кровоснабжения жизненно важных органов, и возникает, например, при атеросклеротическом поражении кровеносных сосудов. Одним из аргументов против раннего начала медикаментозной терапии было представление об индивидуальной норме АД. Считали, если повышение АД не сопровождается субъективными проявлениями, то снижение его нецелесообразно. Отсутствие лечения при отсутствии субъективных проявлений АГ может способствовать тому, что начато оно будет после развития тяжелых осложнений (инфаркт, инсульт) [5; 14; 29; 175; 182].

Вышеизложенное позволяет считать, что отсутствие субъективных проявлений АГ или недостаточная их выраженность не является надежным критерием при решении вопроса о целесообразности начала медикаментозной терапии. Сроки назначения антигипертензивной терапии определяются наличием дополнительных факторов риска и наличием сопутствующей патологии (сахарный диабет, заболевания почек, заболевания сердечно-сосудистой системы). В случае отсутствия дополнительных факторов риска, у пациентов с лабильной АГ медикаментозная терапия может быть отсрочена на несколько недель и даже месяцев. Если модификация образа жизни не привела к стабилизации АД, назначается медикаментозная терапия [9; 52; 57; 187]. У больных, страдающих сахарным диабетом, медикаментозная терапия показана уже при высоком нормальном АД. В случае подтвержденного сердечно-сосудистого заболевания или заболевания почек медикаментозная терапия назначается при цифрах, соответствующих «нормальному» АД. Лечение (медикаментозное и немедикаментозное) необходимо проводить постоянно, как правило, всю жизнь. Понятие «курсовое лечение» для антигипертензивной терапии неприемлемо. В настоящее время АГ диагностируется и лечится амбулаторно. Поводом для госпитализации являются осложнения АГ. В свое время Г.Ф.Ланг (1950) отмечал, что даже небольшое повышение АД должно стать поводом для лечения [43; 157; 160; 165; 188]. В пользу раннего назначения АГЛС говорит тот факт, что длительное повышение АД сопровождается развитием ремоделирования сосудов. Морфо-функциональные

изменения в кровеносных сосудах характеризуются гипертрофией и гиперплазией гладкомышечных клеток, что приводит к утолщению медиального слоя сосудистой стенки. Кроме этого, нарушается функция  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -насоса, повышается чувствительность сосудов к вазоконстрикторным влияниям за счет изменения взаимодействия агонистов с рецепторами, изменения внутриклеточных концентраций  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$ , изменения соотношения циклического гуанозинмонофосфата / циклического аденоциномонофосфата (цГМФ/цАМФ) в пользу цГМФ и так далее. Перечисленные морфофункциональные изменения в сосудах могут способствовать развитию резистентности к медикаментозной терапии, которая проявляется ускользанием антигипертензивного и органопротективного эффектов («escape phenomenon») и может наблюдаться уже на ранних этапах лечения [9; 11; 19; 42; 45; 58; 60; 76; 84; 108].

Важным является вопрос – насколько интенсивной должна быть проводимая антигипертензивная терапия, то есть, в какой мере необходимо снижать АД больному. Следует ли снижать АД до уровня, который считается «нормальным» (ниже 140/90 мм рт.ст.)? Надо полагать, что наиболее правильной является точка зрения о постепенном (нефорсированном) снижении АД, особенно у лиц пожилого возраста. Исключением, безусловно, является состояние осложненного гипертонического криза. О правильности такого подхода к назначению АГЛС может свидетельствовать ряд известных фактов. Резкое и значительное снижение АД при проведении интенсивной гипотензивной терапии может приводить к опасным явлениям вследствие возможного нарушения кровоснабжения (ишемии) мозга [1; 5; 6; 42; 52; 53; 163; 165; 191]. В свою очередь, ишемия мозга способствует включению прессорных механизмов (повышение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы), способствующих повышению АД и направленных на устранение ишемии. Возбуждение прессорных механизмов, при резком понижении АД, возможно также рефлекторным путем: афферентная импульсация с барорецепторов дуги аорты, каротидного синуса, сосудов сердца

и легких поступает в продолговатый мозг и вызывает возбуждение бульбарного сосудодвигательного центра, посыпает разряды симпатической импульсации к исполнительным органам (сердце, сосуды). В результате этого наблюдается учащение ритма сердца, усиление его сокращений, а, следовательно, увеличение ударного объема (УО). Повышается также тонус сосудов, что способствует повышению АД. Итак, компенсаторное возбуждение прессорных механизмов, возникает в результате значительного и резкого снижения АД на фоне применения АГЛС, уменьшает их эффективность [9; 54; 52; 69; 78; 81; 91].

Таким образом, принципы индивидуализированного дозирования АГЛС и постепенного снижения АД до целевого уровня должны лежать в основе гипотензивной терапии. Адекватная гипотензивная терапия позволяет успешно предупреждать развитие кардиальных, церебро-васкулярных и ренальных осложнений, повысить эффективность терапии, и улучшить качество жизни пациентов [1; 6; 10; 17; 38].

Лекарственные средства, которые снижают системное АД и используются для лечения ГБ и симптоматических АГ относятся к АГЛС. Класс АГЛС один из самых многочисленных и разнообразных, отражающий эволюцию представлений о механизмах развития и прогрессирования АГ. Некоторые авторы традиционно разделяют АГЛС на средства, снижающие общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) и средства, уменьшающие минутный объем сердца (МОС). Этую классификацию можно принять, имея в виду, что практически всегда, снижая АД за счет одного из этих показателей, ЛС, так или иначе, меняет и другой показатель. Идеальным считалось бы одновременное уменьшение как ОПСС, так и МОС. К сожалению, многие АГЛС, уменьшая ОПСС, в дальнейшем способствуют увеличению МОС, и наоборот. Некоторые АГЛС при длительном их применении способствуют задержке  $\text{Na}^+$  в организме, что, в конечном итоге, приводит к накоплению жидкости, увеличение объема циркулирующей крови (ОЦК), а, следовательно, МОС. Все это приводит к снижению эффективности

антигипертензивной терапии, возникает необходимость увеличения дозы используемого ЛС [21; 55; 61; 77]. Последнее обстоятельство, впрочем, приводит к усугублению побочных эффектов. Рациональным путем, видимо, надо считать не увеличение дозы ЛС (при монотерапии), а комбинированное применение АГЛС. Нужно учитывать, что при проведении комбинированного лечения фиксированные комбинации демонстрируют на 20% большую эффективность и приверженность к лечению у пациентов в сравнении с приемом комбинации двух и более препаратов. Чаще всего в комбинацию АГЛС включаются диуретики [2; 8; 21; 41; 46; 54; 74; 78; 95].

В настоящее время арсенал АГЛС очень широк, что естественно, усложняет выбор наиболее подходящего для конкретного больного препарата. Появление новых АГЛС усложняет не только решение задачи правильного выбора того или иного ЛС в соответствии с клинико-патогенетическим вариантом и стадией ГБ, но и оценку степени эффективности назначенных больному препаратов. Сложным становится также прогнозирование результата взаимодействия антигипертензивных препаратов со средствами сопутствующей терапии. Ясное понимание механизмов действия АГЛС, а также их взаимодействие при комбинированном применении, существенно облегчает эту задачу [ 2; 9; 54; 62; 110].

Целенаправленная антигипертензивная терапия берет свое начало с середины 40-х годов прошлого века, когда в клинической практике стали использоваться симпатолитические средства и ганглиоблокаторы. В 50-х годах начали применять артериолярные вазодилататоры и диуретики, что существенно повысило эффективность лечения АГ. В 60-х годах для контроля АД начали использовать альфа<sub>2</sub>-адrenomиметики ( $\alpha_2$ -АМ) центрального действия и бета-адреноблокаторы ( $\beta$ -АБ). В 70-е годы – ИАПФ, в 80-х годах – блокаторы кальциевых каналов (БКК), в 90-х годах – блокаторы рецепторов ангиотензина 1 типа (БАР). В начале XXI века на фармацевтическом рынке появился первый ПИР – алискирен. Надо отметить, что до этого события почти

20 лет не появлялось новых фармакологических групп АГЛС [2; 3; 5; 9; 13; 33; 42; 46; 54; 62; 109; 114].

Современная фармакотерапия ГБ основана на принципе комбинированного применения АГЛС с различными механизмами действия. Как уже отмечалось ранее, использование АГЛС не приводит, как правило, к изолированному изменению только одного показателя, определяющего уровень АД, а именно МОС или ОПСС. Изменение одного из показателей рано или поздно приводит к изменению другого: ИАПФ, вызывая натрийурез, уменьшают МОС, а снижение содержания  $\text{Na}^+$  в организме способствует снижению ОПСС. Препарат также может оказывать влияние сразу на оба показателя. Те же ИАПФ снижают ОПСС за счет уменьшения образования АТII и уменьшают МОС за счет растущего выведения  $\text{Na}^+$ . Такое воздействие на различные звенья одной цепи имеет положительное значение. В то же время, есть средства, которые снижая АД за счет влияния на один из определяющих факторов, меняют показатели другого в противоположном направлении так, что нивелируют свой терапевтический (гипотензивный) эффект [9; 22; 35; 42; 92; 97]. Например, артериоллярный вазодилататор гидralазин, снижает ОПСС, но за счет рефлекторного возбуждения симпатической нервной системы, увеличивает МОС практически вдвое, что определило, наконец, прекращение его клинического применения [9; 54].

Правильное представление врача о механизмах главного и побочных эффектов позволит выбрать правильную тактику в комбинировании АГЛС. К комбинированному принципу использования АГЛС прибегают также в тех случаях, когда гипотензивное действие монотерапии оказывается невыраженным, а дальнейшее увеличение дозы повышает риск возникновения (или усугубление) побочных и токсических эффектов [3; 9; 21; 54; 70; 84; 103]. Комбинирование АГЛС позволяет врачу, не увеличивая дозу используемого препарата, достичь необходимого антигипертензивного действия при включении в схему лечения дополнительного средства, которое снижает АД за счет других механизмов. Более того, комбинированное применение АГЛС дает

возможность использовать ЛС в меньшей дозе, но с лучшими результатами. Комбинирование различных АГЛС эффективнее при условии, что каждый из них влияет на различные физиологические механизмы регуляции АД. Таким образом, цель комбинированного использования АГЛС – потенцирование антигипертензивного действия используемых ЛС и предупреждение побочных и токсических эффектов каждого из них [6; 9; 21; 54; 70; 84].

Какие подходы к комбинированному назначению АГЛС могут быть использованы? Известно, что некоторые АГЛС вызывают задержку  $\text{Na}^+$  и воды в организме. В связи с этим включение диуретиков в комбинированную терапию рационально, за исключением тех случаев, когда они противопоказаны. Диуретики могут комбинироваться практически со всеми АГЛС:  $\beta$ -АБ, симпатолитиками,  $\alpha_2$ -АМ, БКК, блокаторами альфа<sub>1</sub>-адренорецепторов ( $\alpha_1$ -АБ), ИАПФ. В свою очередь, некоторые средства (клонидин, резерпин, гуанетидин и др.), используемые в комбинации с диуретиками, способны уменьшать возбуждение САС, вызываемое последними. Важность комбинирования диуретиков с различными АГЛС учтено при создании различных фиксированных комбинаций препаратов. К неприемлемым сочетаниям принадлежит комбинация ИАПФ с калийсберегающими диуретиками, что способствует развитию гиперкалиемии. Комбинированное применение  $\beta$ -АБ и диуретиков оказывает отрицательное влияние на липидный обмен [1; 9; 19; 26; 29; 48; 113].

К рациональным комбинациям АГЛС следует отнести сочетание  $\beta$ -АБ и некоторых БКК, в частности, нифедипина, который способен повышать частоту сердечных сокращений (ЧСС). В то же время, нельзя комбинировать  $\beta$ -АБ с верапамилом и дилтиаземом, поскольку возможно потенцирование негативного дромотропного эффекта с развитием выраженной брадикардии и угнетением функций проводящей системы сердца [1; 15; 32; 50-52; 70; 82; 86; 118].

При тяжелом течении ГБ, когда антигипертензивное действие двух АГЛС оказывается недостаточным, рациональным является использование комбинаций трех-четырех ЛС. Использование комбинаций различных АГЛС

является сегодня одним из наиболее приемлемых подходов к лечению ГБ, а также следствием отсутствия препаратов, оказывающих воздействие на различные патогенетические механизмы развития болезни при минимальных побочных эффектах.

В настоящее время все возможные комбинации антигипертензивных ЛС могут быть разделены на несколько групп [9; 54; 58; 62; 74]:

- установленные рациональные комбинации;
- возможные рациональные комбинации;
- возможные, но менее рациональные комбинации;
- нерациональные комбинации и комбинации, рациональность которых требует уточнения.

Установленные рациональные комбинации:

- БКК + ИАПФ;
- диуретик +  $\beta$ -АБ;
- диуретик + ИАПФ;
- диуретик + БАР;
- $\beta$ -АБ + БКК (дигидропиридиновый).

Возможные рациональные комбинации:

- БКК + БАР;
- БКК + агонист имидазолиновых I1-рецепторов;
- $\beta$ -АБ +  $\alpha_1$ -АБ;
- диуретик + БКК;
- БКК (дигидропиридиновый) + диуретик +  $\beta$ -АБ.

Изменения в рекомендациях по ведению больных ГБ в целом касались преимуществ той или иной группы препаратов в дискретных группах больных. Лишь в последние годы появился новый класс препаратов – прямые ингибиторы ренина, – первым представителем которого является алискирен. Название группы свидетельствует о том, что мишенью действия этих препаратов является РАС, а точкой приложения – ренин [9; 11; 19; 42; 45; 58; 60; 76; 84; 108; 133].

## 1.2. Фармакотерапевтический контроль активности нейрогуморальных систем – основа успешной терапии гипертонической болезни. Перспективы комбинированного применения небиволола и алискирена

Как уже отмечалось, САС и РАС – основные нейрогуморальные системы организма человека, имеющие первостепенное значение в регуляции большинства физиологических и патофизиологических состояний: тонуса сосудов и АД, ремоделирования сосудистой стенки и сердечной мышцы, механизмов развития и прогрессирования атеросклероза, гломерулосклероза и другой патологии. Именно эти изменения определяют частоту инвалидизации и смертности больных ГБ.

Надо также помнить, что выделяют следующие механизмы повышения АД, имеющие место в формировании и прогрессировании АГ [6; 25; 66; 122; 186]:

- чрезмерная активация САС. Патогенетически этот тип ГБ связывают с патологией функционирования вегетативной нервной системы и ее отдельных компонентов (адренорецепторов и др.). Точнее, с нарушением баланса между симпатической вегетативной нервной системой (СВНС) с ее адренергическими гипертензивными эффектами и парасимпатической вегетативной нервной системой (ПВНС); в результате отмечается чрезмерная активация САС.

- чрезмерная активация РАС, основные проявления которой: увеличение как САД, так и ДАД, склонность к артериолоспазмам, быстро развивающаяся гипертрофия миокарда. Патогенетически данный вариант связывают с патологией РАС и ее отдельных компонентов (АПФ и др.).

Таким образом, реальная перспектива в лечении ГБ во многом зависит от фармакологического контроля активности САС и РАС. Фармакологический контроль влияния САС на уровень АД может осуществляться путем применения  $\alpha_1$ -АБ и  $\beta$ -АБ [3; 15; 128; 136]. Блокируя взаимодействие медиатора норадреналина (НА) с постсинаптическими  $\alpha_1$ -АР гладких мышц сосудов  $\alpha_1$ -АБ

не оказывают существенного влияния на другие патогенетические звенья формирования и прогрессирования АГ. Более того,  $\alpha_1$ -АБ способствуют задержке  $\text{Na}^+$  и воды в организме, что нивелирует их эффективность. Неспособность  $\alpha_1$ -АБ предупреждать поражения органов-мишеней и обеспечивать обратное развитие возникших изменений, определило исключение этой группы ЛС из состава АГЛС первого ряда [71; 72; 136].

Механизм антигипертензивного действия  $\beta$ -АБ неоднозначен. ЛС этой группы, не имеющие собственной симпатомиметической активности, уменьшают ЧСС (на 10-30%), а также снижают сократимость миокарда. В результате этого уменьшается сердечный выброс (СВ). Вероятно, уменьшение СВ не является единственным механизмом, обеспечивающим гипотензивное действие  $\beta$ -АБ. Снижение АД при применении пропранолола развивается много позже, чем уменьшение СВ. В то же время  $\beta$ -АБ, не обладающие кардиодепрессивным действием (пиндолол, оксепренолол, ацебутолол), СВ практически не уменьшают, но также демонстрируют гипотензивное действие [90; 130; 135].

В начальный период применения  $\beta$ -АБ ОПСС повышается за счет вазоконстрикции, обусловленной подавлением вазодилатации, что реализуется через  $\beta_2$ -АР. Через неоккупированные  $\alpha_1$ -АР эндогенные катехоламины реализуют своё сосудосуживающее действие. Кроме того  $\beta$ -АБ увеличивают высвобождение катехоламинов надпочечниками, что объясняет повышение ОПСС, которое возникает в начальный период их применения. Уменьшение ОПСС при использовании  $\beta$ -АБ развивается после длительного их применения. Считают, что снижение ОПСС связано с возбуждением компенсаторных ауторегулирующих механизмов в ответ на уменьшение СВ [77; 98]. Антирениновое действие  $\beta$ -АБ также, видимо, не является определяющим в их гипотензивном эффекте. Отмечено, что снижение активности ренина плазмы крови (АРП), которое возникает в ответ на применение  $\beta$ -АБ, не всегда сопровождается гипотензивным эффектом. Не обнаружено корреляции между снижением АД и изменением АРП. В ряде случаев, в частности на фоне

предшествующей терапии диуретиками, отмечено повышение АРП. Считается также, что антигипертензивная активность  $\beta$ -АБ частично обусловлена уменьшением высвобождения ренина ЮГА в том числе высвобождением, которое стимулируется  $\beta$ -адренергическими агонистами (адреналином и др.) или индуцируемого путем истощения запасов  $\text{Na}^+$  в организме (при приеме диуретиков) [63; 84; 130].

Один из последних, вошедших в клиническую практику  $\beta$ -АБ, небиволол демонстрирует исключительную  $\beta_1$ -селективность, которая превосходит таковую бисопролола и метопролола в 10-12 раз. Отличительной особенностью небиволола является его способность стимулировать высвобождение NO эндотелием сосудов, который диффундируя к гладкомышечным клеткам, стимулирует продукцию цГМФ. В результате, уменьшается концентрация свободных  $\text{Ca}^{2+}$  и тонус гладких мышц сосудов снижается. Таким образом, гипотензивное действие небиволола обеспечивается селективной блокадой  $\beta_1$ -АР и влиянием на NO систему. В результате уменьшается артериальное и венозное сосудистое сопротивление. Небиволол не обладает  $\alpha_1$ -адреноблокирующими свойствами и, соответственно, не вызывает ортостатической гипотензии. В терапевтических дозах не демонстрирует внутренней симпатомиметической активности [1; 17; 50; 137; 140; 155; 166].

Небиволол быстро абсорбируется в кишечнике и на 98% связывается с белками плазмы, преимущественно с альбумином. Пик концентрации в плазме крови достигается через 0,5-2 часа. В печени препарат метаболизируется путем ароматического гидроксилирования. Скорость этого процесса зависит от генетического полиморфизма. Выделяют быстрые и медленные метаболизаторы. У быстрых метаболизаторов биодоступность небиволола составляет всего около 12%, но в плазме крови концентрация гидроксиметаболитов очень высока. У медленных метаболизаторов биодоступность достигает 96% и в плазме крови оказывается, преимущественно, неизмененный препарат, а не гидроксиметаболиты. Фармакологическое действие небиволола не отличается от действия его

метаболитов. Таким образом, концентрация активного препарата в плазме остается неизменной, а эффективность его зависит от фенотипа пациента.  $T_{1/2}$  небиволола составляет в среднем 10 часов, но увеличивается в 5 раз у медленных метаболизаторов.  $T_{1/2}$  гидроксиметаболитов составляет в среднем 24 часа для быстрых метаболизаторов и почти 48 часов для медленных. Насыщение небивололом достигается в конце первых суток, его гидроксиметаболитами – через несколько дней. В конце первой недели приема препарата 38 % принятой дозы экскретируется с мочой и 48 % с калом. Абсорбция препарата не зависит от приема пищи, что позволяет назначать его как до, так и после еды. Средняя эффективная доза небиволола – 5 мг в сутки. Назначают препарат один раз в сутки. У лиц пожилого возраста при наличии патологии печени и почек рекомендуется начинать терапию препаратом с дозы 2,5 мг в сутки [9; 15; 32; 50; 51; 70; 84; 133; 135; 147; 153; 167; 171; 172].

Как уже отмечалось, медикаментозный контроль активности РАС может осуществляться тремя фармакологическими группами ЛС – ИАПФ, БАР и ПИР. Эти ЛС снижают активность РАС, влияя на разные уровни каскада преобразований, ведущих к образованию «ключевого» эффектора РАС – АТII. Нивелируя, так или иначе, эффекты АТII эти ЛС влияют на механизмы прогрессирования ГБ [9; 22; 37; 48; 156; 168].

Ренин – протеолитический фермент, который является ключевым соединением РАС, запускающим каскад преобразования АТГ в АТI. В дальнейшем АТI с участием АПФ трансформируется в один из самых мощных эндогенных вазоконстрикторов – октапептид АТII. Основные эффекты АТ II включают [9; 54; 61; 79; 124; 145; 159]:

- вазоконстицию вен и артерий;
- активацию в коре надпочечников биосинтеза и секреции альдостерона;
- регулирование баланса жидкости путем влияния на реабсорбцию  $\text{Na}^+$  в дистальных отделах почечных канальцев и непосредственно на тонус клубочковых артериол;
- увеличение ОЦК.

Синтез ренина, включающий несколько стадий (препроренин – проренин – ренин), в норме происходит в относительно постоянном количестве. Ренин, который образовался в виде проренина, секretируется в ЮГА почек миоэпителиоидными клетками приносящей артериолы клубочка. Большая часть проренина свободно выбрасывается в системный кровоток путем экзоцитоза, но некоторая часть превращается в ренин путем воздействия эндопептидазы в секреторных гранулах ЮГА [9; 50; 137; 181].

Секреция и активация ренина, возникающие при его высвобождении из накапливающихся в цитоплазме ЮГА, и, транспортирующихся к апикальному полюсу гранул, напротив, зависят от соответствующих стимулирующих и блокирующих влияний. Активная секреция ренина регулируется четырьмя независимыми факторами [9; 54; 145]:

- почечным барорецепторным механизмом в афферентной артериоле, который улавливает изменение почечного перфузационного давления;
- понижением уровня  $\text{Na}^+$  в дистальном отделе нефрона;
- стимуляцией симпатическими нервами через  $\beta_1$ -АР;
- механизмом отрицательной обратной связи, реализованным через прямое действие АТ II на ЮГА.

Классическая схема образования АТII, предшественник которого АТI вырабатывается из АТГ под влиянием ренина, объясняла не только организацию системной (циркулирующей) РАС, но также стала основой для создания одного из самых популярных в настоящее время АГЛС – ИАПФ. АПФ на первых этапах изучения РАС был обнаружен в эндотелии сосудов легких, но позже также в эндотелии сосудов других бассейнов и в других органах и тканях, включая миокард. Антигипертензивное действие ИАПФ заключается не только в уменьшении образования АТ II и, таким образом, в снижении его негативных эффектов, но также в активации синтеза оксида азота (NO) эндотелием сосудов. Этот эффект обусловлен уменьшением активности АПФ (киназы II) и накоплением в тканях и крови брадикинина и других

кининов, потенцирующих действие калликреин-кининовой системы (ККС) [9; 54].

Дальнейшие исследования, включая изучение эффектов ИАПФ, обнаружили новые аспекты функционирования РАС. Длительное применение ИАПФ приводит к развитию «escape phenomenon» – снижение эффективности лечения за счет активации альтернативных, не связанных с АПФ, путей образования АТ II (при участии тканевых ферментов тонина, химаз, катепсина G). В развитие этого эффекта, несомненно, вносит вклад механизм отрицательной обратной связи, который реализуется через прямое действие АТII на ЮГА [2; 9; 37; 179; 183].

В конце 80-х годов XX века полученные бесспорные доказательства того, что в разных тканях и органах есть свои локальные (тканевые) РАС. С помощью иммуногистохимических методов все компоненты РАС, а именно АТГ, ренин, АПФ, АТИ и АТII были обнаружены в органах, участвующих в регуляции сердечно-почечного гомеостаза: почках, надпочечниках, мозге, сердце и кровеносных сосудах. Таким образом, сегодня РАС рассматривается как двухкомпонентная система – циркулирующая и тканевая. Их назначение оказалось различным. Если циркулирующая РАС регулирует краткосрочные (мгновенные) эффекты сердечно-сосудистого гомеостаза (вазоконстрикция, повышение АД, выделение альдостерона), то локальная РАС « управляет» сосудистым тонусом через механизмы длительного действия – такие как рост клеток, и состоянием органа – через гипертрофию, например, миоцитов. Предполагается, что локальные РАС являются ответственными или принимают самое активное участие в развитии таких патологических процессов, как атеросклероз, гипертрофия и фиброз [9; 54; 112; 122; 139]. Подобные современные представления о функционировании РАС во многом определили огромный интерес к ее дальнейшему изучению и совершенствованию методов воздействия на нее.

Важным этапом в изучении РАС стало открытие рецепторов к АТII, а затем с помощью созданных высокоселективных лигандов к ним и выделение

не менее двух разных подтипов этих рецепторов, получивших название АТ<sub>1</sub> и АТ<sub>2</sub> [22; 26; 148]. Фармакологические исследования показали, что через АТ<sub>1</sub>-Р опосредуются фактически все известные эффекты АТII. АТ<sub>1</sub>-Р распределены в различных органах, и их функциональные характеристики зависят от анатомической локализации. В кровеносных сосудах стимуляция АТ<sub>1</sub>-рецепторов приводит к вазоконстрикции и гипертрофии сосудистой стенки (через активацию генов фактора роста гладкомышечных клеток). Такие пролиферативные процессы отмечаются после стимуляции рецепторов в сердце, приводя к его гипертрофии, увеличению содержания коллагена и фиброзной ткани в матриксе. Через эти рецепторы осуществляется также прямое инотропное действие и увеличение симпатической активности с развитием аритмий [54].

АТ<sub>1</sub>-Р, локализованные в симпатической нервной системе, могут увеличивать высвобождение катехоламинов из пресинаптических нервных окончаний. В головном мозге стимуляция АТ<sub>1</sub>-Р может регулировать сосудодвигательный центр (контроль АД) и центр жажды через высвобождение как вазопрессина, так и катехоламинов [9].

Создание препаратов, способных блокировать рецепторы к АТ II (БАР), обеспечивает возможность устраниить его эффекты независимо от путей генерации без изменений гомеостаза и других пептидных систем, например, кининовой [2; 9; 54].

Однако БАР, предположительно, могут иметь и другой спектр действия в сравнении с ИАПФ. Дело в том, что высвобождение ренина контролируется по принципу обратной отрицательной связи АТ<sub>1</sub>-рецепторами на клетках ЮГА: когда рецептор стимулируется, ренин ингибируется. Блокада этих рецепторов с помощью БАР препятствует ингибированию ренина, его концентрация увеличивается, и это приводит к генерации большего количества АТII и альдостерона без соответствующего увеличения пула эндогенного брадикинина. В клиническом аспекте этот феномен проявляется в так

называемом «escape phenomenon» антигипертензивного и органопротекторного эффектов БАР при их длительном применении [11].

Таким образом, АТII является центральным звеном в сложном каскаде активации РАС, что оказывает отрицательное влияние на структурные и функциональные характеристики сердечно-сосудистой системы (ССС). В то же время секреция ренина является первым и важнейшим этапом в повышении синтеза АТI, АТII и других продуктов каскада РАС в целом. Причем реализация всех последующих эффектов РАС модулируется влиянием ренина на специфические рецепторы. Последние представлены не только в мезангимальной ткани почек, как это предполагалось ранее, но и в субэндотелии артерий, в том числе ренальных и коронарных. Прорениновый receptor представляет собой receptor с одним трансмембранным доменом, который опосредует специфические эффекты ренина и проренина, независимые от ангиотензина и, таким образом, является одним из важнейших участников РАС тканевого уровня. Ренин обладает высокой аффинностью к формированию специфической связи с собственными receptorами. Связанный с receptorом ренин индуцирует серию внутриклеточных процессов, результатом которых является повышение образования АТII [22; 25; 27; 37; 169].

В крови постоянно присутствует неактивный проренин, концентрация которого отражает лишь интенсивность синтеза ренина. Циркулирующий проренин, как правило, практически не превращается в активный ренин: предполагают возможность обратного захвата проренина ЮГА. Активный ренин попадает в кровоток только под действием названных выше стимулов, запускающих так называемый протеолитический путь активации ренина. Именно ренин, образовавшийся этим путем, становится ключевым в модуляции активности РАС в целом [2; 11; 125]. Поэтому прямое ингибирование ренина представляется особенно перспективным, поскольку, позволяя сохранить базальный физиологический тонус РАС, способствует устраниению ее избыточной дезадаптивной гиперактивации, наблюдающейся при различных

вариантах АГ, хронической сердечной недостаточности и хронических заболеваниях почек [171; 181].

Следует подчеркнуть, что в процессе формирования АГ и ее осложнений с протеолитическим путем активации ренина начинает конкурировать, так называемый, непротеолитический путь его активации. Непротеолитическая активация подразумевает возможность приобретения проренином свойственной ренину ферментативной активности без отщепления пропептидной цепочки, происходящей при связывании проренина с, так называемым, прорениновым рецептором, впервые идентифицированным G.Nguyen и соавт. [9] в 2002 г. на культуре мезангимальных клеток. С прорениновыми рецепторами взаимодействует как проренин, так и активный ренин, высвободившийся из гранул ЮГА. Прорениновые рецепторы экспрессируются не только в почечной ткани (мезангиоциты, эпителиоциты дистальных канальцев и собирательных трубочек), но также и в сосудистых гладкомышечных клетках и кардиомиоцитах. После взаимодействия с прорениновыми рецепторами, проренин, как и образовавшийся протеолитическим путем активный ренин, может непосредственно участвовать в синтезе АТ<sub>I</sub>, приводя, таким образом, к резкому увеличению активности РАС в целом. Кроме того, и образовавшийся протеолитическим путем ренин, и проренин, взаимодействуя с прорениновыми рецепторами, реализуют близкие к описанным для АТ<sub>I</sub> и альдостерона негемодинамические эффекты, обусловливающие нарастающее ремоделирование тканей-мишеней (миокард,сосудистая стенка, почка) [37]. Последствием стимуляции прорениновых рецепторов ренином и проренином является активация внутриклеточных сигнальных путей (p38-митоген-ассоциированная протеинкиназа) и интенсивный синтез медиаторов фиброгенеза (TGF<sub>b</sub> – трансформирующий фактор роста-*b*) и компонентов эндотелий зависимого звена гемостаза (PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена типа 1) [2; 37; 54]. Показано, в частности, что нарастание концентрации TGF<sub>b</sub> в мезангимальных клетках под действием проренина и ренина происходит, в том числе, в присутствии ИАПФ и БАР, что

демонстрирует отсутствие участия в этом процессе АТ II и других последующих составляющих РАС [37].

Возможность реализации эффектов ренина и проренина путем взаимодействия с прорениновыми рецепторами значительно расширяет потенциал применения прямых ингибиторов ренина, не ограничивая его только хорошо известными клиническими ситуациями, при которых наблюдается повышение плазменной активности ренина (реноартериальная АГ, хроническая почечная недостаточность). Увеличение концентрации проренина и, соответственно, интенсивное проявление эффектов ренина, реализуемых посредством стимуляции прорениновых рецепторов, в том числе нарастание тканевого фиброза, наблюдаются при тех вариантах АГ, которые сопряжены с гиперактивацией САС (формирующаяся АГ, абдоминальное ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет типа 2, менопауза). Именно поэтому, показания к применению прямого ингибитора ренина, наряду с теми вариантами АГ, которые традиционно считают гиперрениновыми, могут быть существенно расширены за счет тех форм, при которых не удается обнаружить повышение плазменной активности ренина, но, тем не менее, в избытке реализуются его тканедеструктивные эффекты, связанные с активацией прорениновых рецепторов [9; 37].

Это позволяет считать прорениновый receptor перспективным объектом фармакологических исследований; контроль секреции ренина – определяющий фактор активности РАС.

Появление ПИР (киренов), способствующих снижению эффектов ренина и ограничивающих интенсивность продукции АТ II, может рассматриваться как возможный способ достижения более полного контроля активности РАС и преодоления «escape phenomenon» [11; 18]. Первый успех к киренам пришел только после синтеза CGP 60536 – непептидного низкомолекулярного ингибитора ренина, пригодного для приема внутрь, получившего название алискирен [11; 111]. К настоящему времени препарат прошел все этапы

клинических исследований и с апреля 2007 года рекомендован для лечения АГ в США и странах Евросоюза [108; 115].

Алискирен также называют блокатором ренина. Механизм действия препарата заключается [11; 109]:

- в блокаде активного сайта молекулы ренина и предотвращении связывания его с ангиотензиногеном, а, следовательно, в уменьшении образования АТ II и устраниении опосредованных через него негативных эффектов;
- в блокаде связывания ренина с рецепторами и снижении его активности;
- в блокаде прямых эффектов ренина и проренина, обусловленных стимуляцией рецепторов на клеточных мембранах.

В проведенных к настоящему времени экспериментальных доклинических исследованиях доказана способность алискирена оказывать антигипертензивный, кардиопротективный (при гипертрофии миокарда левого желудочка), нефропротективный, вазопротективный (ингибирование атеросклеротического поражения и стабилизация бляшки) эффекты. В исследованиях на животных с экспериментальной вазоренальной гипертензией было доказано отсутствие роста атеросклеротической бляшки в группе животных, получавших алискирен, в то время как в группе контроля наблюдалось достоверное увеличение ее размеров. При исследовании распространенности атеросклеротического поражения аорты в экспериментальной модели на животных было показано дозозависимое уменьшение площади поражения на фоне приема препарата [11; 127].

В исследованиях по оценке протективных свойств алискирена, в сравнении с другими антигипертензивными препаратами, установлено, что нефропротекторный эффект препарата сопоставим с таковым ИАПФ и БАР, кардиопротективный эффект (уменьшение гипертрофии левого желудочка) сопоставим с таковым БАР. Кроме того, при применении алискирена наблюдается снижение маркеров повреждения почек при диабетической нефропатии. Препарат обладает также способностью предупреждать развитие и прогрессирование атеросклероза [141; 158].

Алискирен имеет длительный период полувыведения (около 40 часов при однократном приеме), что позволяет поддерживать стабильную концентрацию в крови и продолжительный клинический эффект. Препарат не оказывает негативного влияния на функцию почек и печени, поэтому коррекции дозы при почечной или печеночной недостаточности не требуется [11; 162; 180].

К настоящему времени проведен ряд клинических исследований, в которых был доказан антигипертензивный эффект алискирена и выявлены его преимущества перед другими препаратами, рекомендованными для снижения АД. В многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании с участием 652 пациентов была проведена сравнительная оценка эффективности различных доз алискирена (150, 300 и 600 мг), ирбесартана (150 мг) и плацебо. Результаты исследования свидетельствуют о том, что монотерапия алискиреном обеспечивает дозозависимое влияние на АД. Стартовая доза препарата составляет 150 мг, при необходимости ее можно титровать до 300 мг. Применение алискирена в дозе 600 мг не рекомендовано, так как эффективность препарата сопоставима с таковой при приеме в дозе 300 мг. Алискирен оказывает антигипертензивный эффект независимо от возраста и пола пациентов. В сравнении с ирбесартаном антигипертензивная эффективность алискирена в дозе 150 мг была несколько ниже, а в дозе 300 мг – выше [11; 170].

Полученные на сегодня данные доказывают, что назначение алискирена в дополнение к антигипертензивной терапии (ИАПФ, БАР, диуретики) способствует достоверному снижению активности ренина плазмы. Обстоятельством, позволяющим рассчитывать на дополнительные, в сравнении с другими блокаторами РАС, возможности прямых ингибиторов ренина в защите органов-мишеней АГ, является то, что при применении препаратов, блокирующих РАС на других уровнях, по закону отрицательной обратной связи происходит как увеличение концентрации проренина, так и увеличение плазменной активности ренина. Именно этим обстоятельством объясняется, описанный выше «феномен ускользания», который проявляется снижением

эффективности ИАПФ и БАР, в том числе и с точки зрения их возможностей в снижении повышенного АД [35; 184; 191].

В тоже время остаётся совершенно неизученным вопрос возможного комбинированного применения алискирена с  $\beta$ -АБ. В этом плане наиболее перспективным представляется небиволол [9;11; 54; 189; 190].

## РАЗДЕЛ 2

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### **2.1. Общая характеристика обследованных больных и дизайн исследования**

Работа выполнена на базе Донецкого национального медицинского университета им. М.Горького, обследование больных проводилось в амбулаторных условиях в Институте неотложной и восстановительной хирургии им. В.К.Гусака, который является клинической базой кафедры общей практики, семейной медицины ФИПО Донецкого национального медицинского университета им. М.Горького.

Для решения поставленных задач и достижения цели работы была составлена программа исследования, которая включала следующие этапы.

До начала клинической части исследования квантово-химическим методом определялась возможность / невозможность прямого химического взаимодействия алискирена и небиволола.

На I клиническом этапе проводилось скрининговое обследование больных АГ с целью выявления их соответствия критериям включения в исследование и не имеющих критериев исключения. Условием включения в исследование было наличие эссенциальной (первичной) АГ (т.е. ГБ) II стадии, а также добровольное письменное согласие больного на участие в исследовании. Все больные добровольно подписали «Информированное согласие», в котором изложены основная цель лечения, его продолжительность и права пациента. Каждому больному предоставлялась полная информация о его болезни, объективном состоянии и возможных осложнениях. Все полученные при опросе и осмотре данные заносились в индивидуальную регистрационную форму больного.

Наличие и степень АГ устанавливали согласно рекомендациям Российского Кардиологического Общества, Ассоциации Кардиологов Украин и

Европейского общества Кардиологов [71; 72; 75; 146; 187; 188]. С целью реализации поставленных задач было обследовано 166 больных в возрасте 41-67 лет. Больные с симптоматической (вторичной) АГ в исследование не включались.

С целью диагностики стадии ГБ проводились электрокардиография (ЭКГ), эхо-кардиография (ЭхоКГ); консультация офтальмолога.

В исследование не включались больные с I и III стадией ГБ. В III стадии заболевания у больных наблюдаются такие тяжелые осложнения как инфаркт миокарда, СН III-IV ФК (по NYHA), мозговые инсульты, почечная недостаточность и др., требующие соответствующей дополнительной медикаментозной и немедикаментозной коррекции [3].

В исследование не включали также больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями печени, почек, желудочно-кишечного тракта, сахарным диабетом, заболеваниями щитовидной железы, тромбофлебитом, алкоголизмом или наркотической зависимостью, при наличии противопоказаний к назначению ЛС, используемых в исследовании, и при отказе от участия в исследовании по разным причинам, включая экономические.

Согласно разным причинам 43 ( $25,9\pm3,4\%$ ) пациента, от общего количества обследованных, были исключены из исследования. Причины исключения больных из исследования предоставлены в таблице 2.1.

*Таблица 2.1*

**Сопутствующая патология и причины исключения больных из исследования**

Причины исключения	Частота	
	абс.	P±m (%)
Вторичная АГ	8	$18,6\pm5,9$
ГБ I та III стадии	10	$23,3\pm6,4$
Сахарный диабет ( $\text{HbA1c} > 7,1$ ммоль/л)	9	$20,9\pm6,2$

Степень заболевания ЖКТ (язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, хронический гастрит) в активной фазе	6	$13,9 \pm 5,2$
Онкологические заболевания (состояние после оперативного лечения)	2	$4,7 \pm 3,2$
Наличие противопоказаний к назначению ЛС, используемых в исследовании	3	$7,0 \pm 3,9$
Наркотическая и алкогольная зависимость	-	-
Отказ от участия в исследовании по разным причинам	5	$11,6 \pm 4,9$
Всего	43	100,0

Во II этапе исследования приняли участие 123 больных ГБ II стадии. II стадия АГ диагностировалась на основании наличия как минимум одного из следующих признаков поражения органов-мишеней:

- гипертрофия левого желудочка (ЭКГ или Эхо-КГ);
- генерализованное сужение артерий сетчатки;
- микроальбуминурия или протеинурия и незначительное увеличение концентрации креатинина в плазме крови ( $177 \text{ мкмоль / л}$ ).

Больные, которые принимали участие во II этапе исследования, были разделены на 3 группы; распределение больных по возрасту и полу приведено в таблице 2.2.

Таблица 2.2

### Распределение больных в группах по возрасту и полу

Группы пациентов	Показатели						
	Средний возраст, лет, $\bar{X} \pm m$	Минимальный возраст, лет	Максимальный возраст, лет	Мужчины	Женщины		
			Абс.	P $\pm$ m (%)	Абс.	P $\pm$ m (%)	
1 группа (n=41)	$53,6 \pm 1,4$	44	65	21	$51,2 \pm 6,1$	20	$48,8 \pm 6,1$
2 группа (n=40)	$52,9 \pm 1,3$	43	64	21	$52,5 \pm 6,1$	19	$47,5 \pm 6,1$
3 группа (n=42)	$53,1 \pm 1,3$	45	65	22	$52,4 \pm 6,1$	20	$47,6 \pm 6,1$

Как видно из таблицы 2.2. не было выявлено статистически значимых различий распределения больных в трех группах ни по возрасту ( $p=0,81$ ), ни по полу ( $p=0,92$ ).

Дизайн исследования представлен на рисунке 2.1.



**Рисунок 2.1 Дизайн исследования**

Основные показатели гемодинамики больных всех групп до начала лечения представлены в таблице 2.3. Показатели офисного САД больных всех групп до начала лечения свидетельствуют о том, что этот уровень выше на  $12,6 \pm 0,3\%$  показателя нормального САД (139 мм рт.ст.); показатели офисного ДАД больных всех групп выше на  $4,9 \pm 0,8\%$  показателя нормального ДАД (89

мм рт.ст.). Статистически значимого различия между группами по этим показателям не выявлено ( $p>0,05$ ).

Таблица 2.3

**Показатели гемодинамики больных ГБ II стадии до начала лечения,  $\bar{X} \pm m$**

1 группа (n=41)	2 группа (n=40)	3 группа (n=42)
Офисное САД (мм рт.ст.)		
158,9±1,1	158,4±1,0	159,3±1,1
Офисное ДАД (мм рт.ст.)		
95,0±0,7	94,2±0,7	94,7±0,7
ЧСС, уд./мин.		
97,1±0,8	97,1±0,8	97,1±0,8
САД ср. (мм рт.ст.)		
158,4±1,9	158,1±2,0	158,6±1,9
ДАД ср. (мм рт.ст.)		
94,6±0,9	94,5±0,9	94,7±0,9
СНС САД (%)		
6,75±0,45	6,78±0,44	6,89±0,44
СНС ДАД (%)		
6,98±0,34	7,94±0,32	7,29±0,33
ИП САД		
369,5±10,2	384,7±9,6	373,4±10,7
ИП ДАД		
196,6±5,4	198,4±5,6	197,5±5,3
ГВИ САД (%)		
71,6±3,2	71,5±3,1	70,5±3,3
ГВИ ДАД (%)		
63,2±2,0	62,3±1,9	63,6±2,1

Согласно классификации АГ по уровню АД у больных, которые принимали участие в исследовании, уровень САД (158,9±1,8 мм рт. ст.)

относится ко II степени АГ, а уровень ДАД ( $94,6 \pm 1,2$  мм рт. ст.) – к I степени. По нашему мнению более корректной является позиция, согласно которой АГ у больных в этом исследовании будет отнесена ко II степени.

Значения показателей суточного мониторирования артериального давления (СМАД) больных ГБ II стадии до начала лечения приведены в таблице 2.3. Статистически значимого различия среднего значения показателей СМАД у больных ГБ II стадии трех групп, до начала лечения по критерию Крускала-Уоллиса не выявлено ( $p>0,05$ ).

Данные, приведенные в таблице 2.4, показывают, что у всех больных ГБ II стадии уровень альдостерона в плазме крови, активности ренина плазмы крови, суточной экскреции НА с мочой превышают показатели нормы.

*Таблица 2.4*

**Показатели состояния симпатоадреналовой и ренин-ангиотензиновой систем у больных ГБ II стадии до начала лечения,  $\bar{X} \pm m$**

1 группа (n=41)	2 группа (n=40)	3 группа (n=42)
Уровень альдостерона в плазме крови, пкмоль/л		
$209,3 \pm 7,7$	$208,5 \pm 7,8$	$204,2 \pm 6,9$
Уровень активности ренина плазмы крови (нг/мл)/час.		
$6,5 \pm 0,2$	$6,4 \pm 0,1$	$6,6 \pm 0,2$
Суточная экскреция НА с мочой, нмоль/сут.		
$599,7 \pm 12,0$	$596,0 \pm 10,1$	$597,1 \pm 11,1$

Таким образом, функциональное состояние САС и РАС у всех больных ГБ II стадии до начала лечения соответствует повышенной активности этих систем. Не выявлено статистически значимого различия по показателям состояния САС и РАС между группами до начала лечения ( $p<0,05$  для всех показателей).

Общеклинические и биохимические показатели крови (количество эритроцитов, лейкоцитов, содержание гемоглобина, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), общий билирубин и креатинин, щелочная фосфатаза (ЩФ),

АсАТ, АлАТ, натрий и калий) больных всех групп до начала лечения (см. табл. 2.5) находятся в пределах возрастной нормы и не имеют статистически значимых различий ( $p>0,05$ ).

Таблица 2.5

**Гематологические и биохимические показатели больных ГБ II стадии  
до начала лечения,  $\bar{X} \pm m$**

1 группа (n=41)	2 группа (n=40)	3 группа (n=42)
Эритроциты, Т/л		
4,51±0,20	4,53±0,21	4,51±0,19
Гемоглобин, г/л		
134,25±7,55	134,61±7,47	134,49±7,38
Лейкоциты, Г/л		
6,40±0,89	6,43±0,88	6,41±0,86
СОЭ, мм/час.		
7,06±0,86	7,05±0,89	7,04±0,88
Билирубин, ммоль/л		
7,04±0,88	7,05±0,87	7,05±0,86
Креатинин, мкмоль/л		
78,09±5,67	77,53±5,81	77,78±5,69
Щелочная фосфатаза, Ед/л		
98,56±6,18	101,98±5,81	99,94±6,86
АсАТ, Ед/л		
23,96±1,75	23,34±1,27	23,76±1,23
АлАТ, Ед/л		
24,22±1,29	23,56±1,32	23,06±1,33
Натрий, ммоль/л		
143,21±1,36	141,04±1,48	142,01±1,39
Калий, ммоль/л		
3,40±0,74	4,11±0,52	3,40±0,73
Кальций (ммоль/л)		
2,30±0,09	2,28±0,11	2,29±0,09
Хлор (мкмоль/л)		
102,11±1,71	101,02±1,59	101,95±1,51

Статистически значимых различий по общеклиническим и биохимическим показателям между группами до начала лечения не выявлено ( $p<0,05$  для всех показателей).

До начала второго этапа антигипертензивную терапию получали только 112 пациентов; из них: 34 – антагонисты кальция (нифедипин, амлодипин), 26 –

$\beta$ -АБ (атенолол, карведилол и др.), 4 –  $\alpha_2$ -АМ (клонидин), 37 – ИАПФ (каптоприл, эналаприл), 11 – комбинированные резерпинсодержащие препараты (адельфан, норматенс). Алискирен и небиволол до проведения исследования не получал никто. Перед началом исследования отменялась проводимая ранее антигипертензивная терапия.

Как показано на рисунке 2.1, на втором этапе больные были разделены на 3 группы, которые получали следующую гипотензивную фармакотерапию:

- антигипертензивная монотерапия (алискирен 150-300 мг/сут.) – 41 больной (первая группа);
- антигипертензивная монотерапия (небиволол 5-10 мг/сут.) – 40 больных (вторая группа);
- комбинированная антигипертензивная терапия (алискирен 150 + небиволол 5 мг/сут.) – 42 больных (третья группа).

Начальная доза алискирена в 1-й группе составляла 150 мг в сутки, но в случае недостижения показателей АД ниже 140/90 мм рт.ст. к концу 2-й недели, доза препарата увеличивалась до 300 мг в сутки, оставаясь при этом неизменной до конца лечения. Во 2-й группе начальная доза небиволола составляла 5 мг в сутки, а в случае недостаточной эффективности (недостижения показателей АД ниже 140/90 мм рт.ст. к концу 2-й недели) доза препарата увеличивалась до 10 мг в сутки. Увеличение дозы небиволола во 2-й группе осуществлялось в тот же период, что и 1-й группе, т.е. в конце 2-й недели. В 3-й группе доза алискирена 150 мг в сутки и небиволола 5 мг в сутки была неизменной на протяжении всего периода лечения.

Лечение осуществлялось в течение 8 недель. Визиты, во время которых проводились запланированные процедуры исследования, осуществлялись больными на 2-й, 4-й и 8-й неделях.

## 2.2. Методы исследования

Для установления возможности химических реакций и силы межмолекулярного взаимодействия между алискиреном и небивололом, а также между их протонными формами (катионами), которые входят в состав лекарственных препаратов, был использован подход, основанный на совместном применении методов квантовой химии и молекулярной динамики. При этом проводилась оценка энергии внутри- и межмолекулярных взаимодействий в комплексах (агрегатах), образованных исходными молекулами, как при отсутствии растворителя, так и в водной среде.

Количественная оценка силы взаимодействия исследуемых молекул проводилась путем расчета пространственного строения, электронных и энергетических параметров непротонированных и протонированных молекул алискирена и небиволола, а также их комплексов с использованием самого современного на сегодня полуэмпирического квантово-химического метода PM7 [12; 44; 80], оптимизированного для расчетов сложных органических молекул, в том числе, биологически активных, их межмолекулярных комплексов, и реализованного в программе Moraca-2012 [49; 80; 176]. Для контроля процесса расчета и визуализации результатов использовали программу Facio-16.4.1 [87; 89; 177; 179].

Для определения наиболее энергетически выгодных конформеров, которые в дальнейшем были использованы в молекулярно-динамических расчетах, проводилась полная оптимизация геометрии исследуемых молекул (непротонированных и протонированных алискирена и небиволола) в рамках подхода ограниченного Хартри-Фока (ОХФ). При этом анализировали все стационарные точки на поверхности потенциальной энергии (ППЭ). Критерий сходимости самосогласованного поля (ССП) равен 0,00001. Для поиска минимумов на ППЭ применяли алгоритм Полака-Рибера при градиенте 0,001 ккал/( $\text{\AA}\cdot\text{моль}$ ). Для наиболее энергетически выгодных конформеров индивидуальных молекул и их агрегатов рассчитывали термодинамические

характеристики, а также тепловые эффекты комплексообразования [12; 87; 177].

Геометрии наиболее энергетически выгодных конформеров исследованных молекул использовали как стартовые для моделирования и оптимизации структуры комплексов, образующихся – при отсутствии растворителя и в водной среде (сольватной системе, включающей 256 молекул воды), а также в молекулярно-динамическом моделировании комплексов (температура 310 К (37°C), продолжительность записи молекулярно-динамической траектории (МДТ) 5-10 пикосекунд (пс), шаг интегрирования 0,001 пс [80; 176].



**Рисунок 2.2 Методы исследования**

В процессе проведения клинического исследования использованы следующие методы (см. рис. 2.2.): клинико-инструментальные (опрос, обследование, измерение АД, ЧСС, измерение антропометрических показателей); лабораторные (клинический анализ крови, общий билирубин, креатинин, щелочная фосфатаза, АлАТ, АсАТ, натрий, калий, кальций и хлор); лабораторные показатели активности САС и РАС (уровень альдостерона,

активность ренина плазмы крови, экскреция НА с мочой), инструментальные (СМАД).

Во время каждого визита больного к исследователю проводились сбор жалоб, объективный осмотр с измерением АД, ЧСС [3]. Офисное АД измеряли косвенным аускультативным методом с помощью ртутного сфигмоманометра (фирмы «Ramed», Голландия) по методике Н.С. Короткова в положении больного сидя (после пятиминутного отдыха). Измерение проводили трижды с интервалом 2-3 минуты, фиксировали среднее значение трех измерений; определяли САД и ДАД. Определение показателей осуществляли утром до приема очередной дозы препаратов. Контроль АД позволял своевременно корректировать режим дозирования препаратов [3; 4]. Для статистического анализа использовались начальные значения САД и ДАД (см. табл. 2.3), а также данные, полученные через 2, 4 и 8 недель лечения.

Для оценки функционального состояния САС у всех больных ГБ, которые принимали участие в исследовании, определяли суточную экскрецию НА с мочой путем колоночной хроматографии на окиси алюминия [7]. Суточная экскреция НА у здоровых людей определяется в диапазоне 47,3-591,0 нмоль в сутки. В дальнейшем суточную экскрецию НА с мочой определяли на 8 неделе лечения.

Функциональное состояние РАС у всех больных оценивали по уровню АРП с помощью набора «Immunotech angiotensin I RIA kit» (Чехия). Исследование основано на методе радиоиммуноанализа АТI, который образуется *in vitro* в ходе ферментативной реакции ренина с ангиотензиногеном в образце плазмы в управляемых условиях (температура, время, pH) и в присутствии ферментов, ингибирующих преобразования АТI в АТII [9]. При таких условиях в большинстве случаев количество преобразованного АТI прямо пропорционально количеству активного ренина в плазме. Оценка АРП осуществлялась с помощью количественного определения АТI в плазме крови человека. Ожидаемые диапазоны значений в норме 1,9-6,0 (нг/мл)/час. Уровень АРП в дальнейшем оценивали на 8 неделе терапии.

Для оценки функционального состояния РАС определяли также уровень альдостерона в плазме крови с помощью набора «Aldosterone radioimmunoassay kit» (cat # тысяча шестьсот шестьдесят четыре) по стандартной методике. Ожидаемые диапазоны значений в норме: 50,0-200,0 пкмоль/л [7].

У части больных, принимавших участие во II этапе исследования (всего 60 больных, по 20 из каждой группы) до начала фармакотерапии и после 8 недель лечения было проведено СМАД [23; 28]. Таким образом, для осуществления СМАД были сформированы группы 1.1; 2.1 и 3.1.

СМАД осуществлялось с помощью портативной системы «Кардиотехника-4000 АД» (Россия), в котором используется осцилометрический метод измерения АД. Установку аппарата проводили между 8:00 и 9:00 утра на среднюю треть плеча недоминантной руки. Продолжительность мониторирования составляла  $25,3 \pm 0,7$  часа. Интервал между измерениями в дневное время (с 6:00 до 22:00) – 15 минут, в ночное (с 22:00 до 6:00) – 20 минут. При ошибке измерения автоматически проводился одноразовый повтор через 2 минуты. Общее количество автоматических измерений – не менее 90. Результаты мониторинга учитывались при наличии не менее 80% успешных измерений [23; 30].

Анализировались следующие показатели СМАД: среднее систолическое (САДср.), среднее диастолическое (ДАДср.) АД за сутки. Суточный («циркадный») ритм АД оценивали по степени ночного снижения (СНС) АД, который являлся разницей между уровнем АД (САД и ДАД соответственно) днем и ночью [28; 67]:

$$\text{СНС} = \frac{(\text{АДд} - \text{АДн}) \times 100\%}{\text{АДд}}, \text{ где } \quad (2.1)$$

АДд – артериальное давление днем;

АДн – артериальное давление ночью.

У большинства людей колебания АД имеют двухфазный ритм, для которого характерно ночное снижение АД как у нормотоников, так и у гипертоников, и величина его может варьировать индивидуально [28]. Выраженность двухфазного ритма АД оценивается по перепаду «день-ночь» или по суточному индексу (СИ) для САД и ДАД. СИ, отражающий вариабельность АД, представляет разницу между средними значениями АД в дневное и ночное время в процентах. Нормальные значения СИ – 10-25%, то есть средний уровень ночного АД должен быть не менее чем на 10% ниже среднедневного. Оптимальным считается ночное снижение давления на 10-22%. Такое снижение АД ночью является неотъемлемой частью циркадного ритма и не зависит от среднего значения АД в дневные часы [30; 67]. На основании оценки этого показателя выделяли больных с типами суточного профиля АД: «Dipper» – с физиологическим снижением АД ночью (СИ АД – 10-20%); «Over-dipper» – с излишним снижением АД ночью (СИ АД > 20%), «Non-dipper» – с недостаточным снижением АД ночью (СИ АД < 10%); «Night-peaker» – с устойчивым повышением АД ночью (СИ АД < 0%) [67].

Также анализировались интегральные показатели перегрузки организма давлением: гипертонический временной индекс (ГВИ, %), который показывает, в каком проценте измерений АД было выше нормы. В работе мы ориентировались на следующие значения ГВИ: нормальный – < 15%; пограничный –  $\geq 15\%$ , повышенный –  $\geq 30\%$ . Индекс площадей (ИП), по которому можно судить о том, какая гипертоническая нагрузка действует на организм (т.е. в течение какого времени наблюдается повышенное АД и на сколько, в среднем, оно превышает верхнюю границу диапазона). Поскольку площадь зависит не только от величины подъема давления, но и от продолжительности эпизода, это необходимо учитывать при анализе дневных иочных эпизодов и сравнительной оценке ИП в процессе лечения. «Критическими» величинами дневного АД считали 140/90 мм рт.ст., ночного – 120/80 мм рт.ст. ИП в совокупности с ГВИ позволяет судить об эффективности антигипертензивной терапии [30; 67].

Периоды мониторирования были разделены на этапы день/ночь согласно бодрствования/сна [146]. Результаты оценивали в соответствии с рекомендациями Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов (2003) [28; 30; 67].

Переносимость фармакотерапии оценивалась на каждом визите пациентов (2, 4 и 8 недели) на основании субъективных симптомов и ощущений пациентов и объективных данных, полученных исследователем в процессе обследования. Учитывалась частота возникновения и характер побочных реакций. Оценка переносимость больными проводимой фармакотерапии, осуществлялась по предложенной шкале, согласно которой больные оценивали лечение как «отлично», «хорошо», «удовлетворительно» и «неудовлетворительно» переносимое [5].

Оценке «отлично» отвечала отсутствие каких-либо жалоб при проведении фармакотерапии; слабая степень выраженности одной-двух жалоб отвечала оценке «хорошо»; при наличии жалоб в количестве более двух умеренной степени выраженности переносимость оценивалась как «удовлетворительная»; на «неудовлетворительно» оценивалась переносимость в случаях наличия более трех жалоб значительной степени выраженности. Переносимость фармакотерапии оценивали по процентному распределению больных в зависимости от проводимого лечения [64].

Безопасность лечения контролировали путем определения влияния антигипертензивной фармакотерапии на следующие показатели крови: количество эритроцитов, лейкоцитов, содержание гемоглобина, СОЭ, креатинин, общий билирубин, щелочная фосфатаза, АЛАТ, АсАТ и электролиты (натрий, калий) [9]. Количественное определение эритроцитов и лейкоцитов осуществлялось традиционным методом с помощью камеры Горяева, СОЭ определяли по Панченкову. Содержание натрия и калия в плазме крови определяли унифицированным методом фотометрии пламени. Нормальные величины содержания натрия в плазме 130-156 ммоль/л, содержание калия 3,4-5,5 ммоль/л. Билирубин в сыворотке крови определяли

калориметрическим методом по Ван ден Бергу и Мюллеру. Определение креатинина в сыворотке крови осуществлялось цветной реакцией Яффе (метод Поппера) [9].

Все указанные общеклинические и биохимические показатели у больных всех групп оценивали на каждом визите, то есть на 2, 4 и 8 неделях наблюдения.

Статистические методы анализа. Для проведения анализа результатов исследования использованы методы биостатистики [47; 59; 64; 88]. Для представления результатов приводится значение среднего арифметического ( $\bar{X}$ ) и ошибки среднего ( $m$ ) показателей. В случае качественных признаков рассчитывалась частота проявления (%) и ее стандартная ошибка ( $m\%$ ). Для выявления влияния метода лечения на показатели, характеризующие состояние больного, был использован дисперсионный анализ (в случае нормального закона распределения), критерий Крускала-Уоллиса (в случае отличия закона распределения от нормального), для проведения парных сравнений – методы множественных сравнений [59]. Для определения динамики изменения показателей использовались критерии сравнений для связанных выборок: критерий Стьюдента (в случае нормального закона распределения), Т-критерий Вилкоксона (в случае отличия закона распределения от нормального) [88]. Для сравнения качественных признаков использован критерий  $\chi^2$ . Отличие считалось статистически значимым при уровне значимости  $p < 0,05$ . Для количественной оценки клинического эффекта в работе рассчитывался показатель отношения рисков (ОР) и его 95% доверительный интервал (95% ДИ). При проведении анализа использовался статистический пакет MedStat v.4.2 [47; 88].

Для оценки связи между признаками использованы методы корреляционного анализа (рассчитывался показатель ранговой корреляции Спирмена). Количественная оценка клинического эффекта проводилась по показателям ОР или снижения абсолютного риска (СAP %), рассчитывался 95% ДИ показателей [88].

Для оценки степени влияния факторных признаков на эффективность лечения больных АГ при применении моно- и комбинированной медикаментозной терапии алискиреном и небивололом был использован метод построения логистических моделей регрессии [64]. Для оценки адекватности математических моделей прогнозирования эффективности лечения рассчитывались показатели площади под ROC-кривой (Area Under Curve – AUC) [47]. Качество построенных моделей оценивалось их чувствительностью и специфичностью [88], и показателями отношения правдоподобия (Likelihood Ratios – +LR и -LR). Для выявления факторов, в наибольшей степени связанных с риском неэффективности лечения использовался метод пошагового отвержения факторных признаков [88]. Оценка степени влияния факторных признаков проводилась по показателю отношения шансов (ОШ) [47; 59; 64; 88]. Построение и анализ моделей регрессии проводились в пакете MedCalc v.13.3.0.0 (MedCalc SoftWare bvba, 1993-2014).

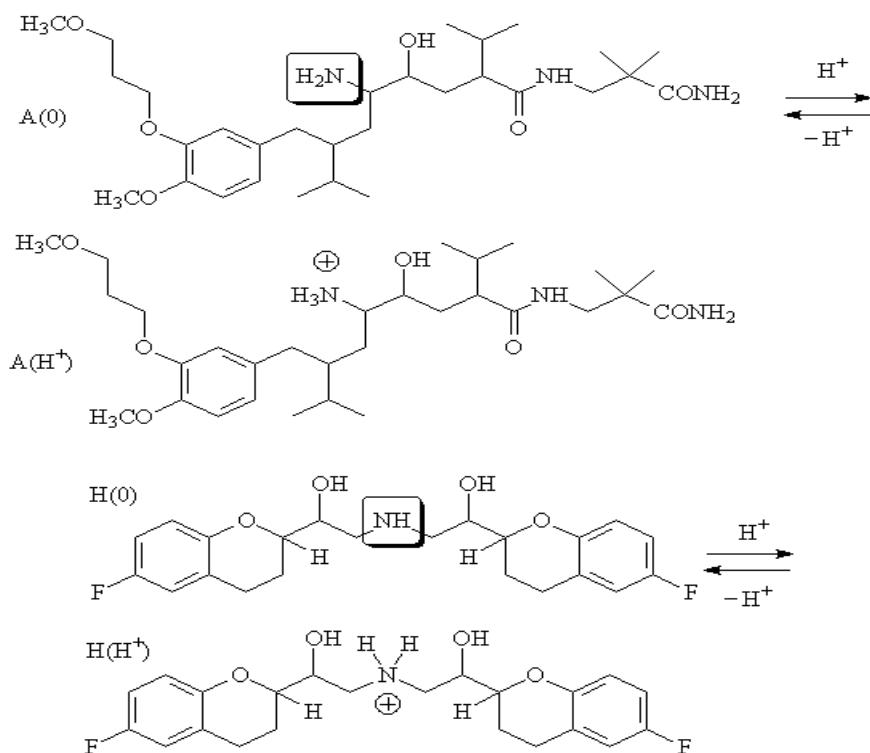
Таким образом, оценка общего состояния больных ГБ II стадии обнаружила следующее:

- у больных всех групп до начала лечения отмечаются: показатели офисного САД выше ( $p > 0,05$ ) на  $12,6 \pm 0,3\%$  показателя нормального САД (139 мм рт.ст.), показатели офисного ДАД больных всех групп выше ( $p > 0,05$ ) на  $4,9 \pm 0,8\%$  показателя высокого нормального ДАД (89 мм рт.ст.);
- у всех больных отмечались повышенные показатели среднего суточного САД и ДАД, т.е.  $> 140$  САД и  $> 90$  для ДАД; показатели СНС САД и ДАД свидетельствуют о том, что больные всех групп относятся к категории «Non-dipper» – с недостаточным снижением АД ночью (СНС АД  $< 10\%$ );
- определяется высокая степень активность САС (суточная экскреция НА с мочой –  $681,2 \pm 8,6$  нмоль/сут.) и РАС (уровень альдостерона в плазме крови –  $211,3 \pm 3,6$  пкмоль / л, уровень АРП –  $6,5 \pm 0,1$  (нг/мл)/ч).

### РАЗДЕЛ 3

## ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОГО КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ АЛИСКИРЕНА И НЕБИВОЛОЛА ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ПРИМЕНЕНИИ

На первом этапе изучалась возможность химического взаимодействия исследуемых нейтральных субстанций – алискирена А(0), небиволола Н(0), а также их протонированных форм (соответственно, А(Н<sup>+</sup>) и Н(Н<sup>+</sup>)). Отметим, что в состав лекарственных препаратов входят именно протонированные формы (катионы) алискирена и небиволола – применяют, соответственно, алискирена гемифумарат и небиволола гидрохлорид. Это приводит к значимому увеличению растворимости их в воде и повышает всасываемость в желудочно-кишечном тракте. На рисунке 3.1 показано, что в составе каждой молекулы есть только одна аминогруппа, которая способна подвергаться протонированию.



**Рисунок 3.1. Нейтральные (A(0), H(0)) и протонированные (A(H<sup>+</sup>), H(H<sup>+</sup>))  
формы алискирена и небиволола**

Таким образом, в реальных условиях *in vivo* в пределах  $\text{pH} \approx 6-8$  при температуре  $36-38^\circ\text{C}$  могут существовать четыре типа молекул: две «нейтральные» молекулы (алискирен A(0) и небиволол H(0)) и две их протонированные формы ( $\text{A}(\text{H}^+)$  и  $\text{H}(\text{H}^+)$ ). Это приводит к образованию четырех типов комплексов:  $\text{A}(0)/\text{H}(0)$ ;  $\text{A}(\text{H}^+)/\text{H}(0)$ ;  $\text{A}(0)/\text{H}(\text{H}^+)$  и  $\text{A}(\text{H}^+)/\text{H}(\text{H}^+)$ . Отметим, что последний комплекс следует считать наиболее типичным (близким к реальным условиям), поскольку в его состав входят соответствующие фармакологические (протонированные) формы.

Предварительный анализ природы имеющихся функциональных групп, входящих в состав исследуемых молекул ( $\text{CH}_3\text{O}-$ ;  $-\text{O}-$ ;  $-\text{OH}$ ;  $-\text{CONH}-$ ;  $-\text{CONH}_2$ ;  $-\text{NH}_2$ ;  $-\text{NH}-$ ), их кислотно-основных и других химических свойств показал, что наиболее реакционноспособными являются соответствующие аминогруппы. Они легко протонируются (в кислой среде, где  $\text{pH} < 7$ ) и депротонируются (в щелочной, где  $\text{pH} > 7$ ). Однако эти реакции не приводят к образованию химических связей между исследуемыми молекулами. Этот факт не исключает наличия физико-химических (межмолекулярных) взаимодействий (ван-дерваальсовых, электростатических, гидрофобных, образование водородных связей), поскольку в составе молекул присутствуют электронодонорные и электроноакцепторные центры (они входят в состав функциональных групп), образующие локальные области повышенной и пониженной электронной плотности.

В таблице 3.1 представлены некоторые общие характеристики молекул алискирена, небиволола, их катионов и комплексов по результатам расчетов в приближении PM7 [177] по программе MOPAC2012 [176]: площадь поверхности, доступная для молекул воды ( $\text{Sc}$ ), объем молекул (комплексов) ( $\text{Vc}$ ), энергии верхней занятой и нижней вакантной молекулярных орбиталей (МО) (соответственно, ВЗМО и НВМО), дипольный момент ( $\mu$ ) и потенциал ионизации (PI).

Результаты свидетельствуют, что катионы исследуемых молекул и их комплексы имеют высокие дипольные моменты. Это должно приводить к

сильному взаимодействию их с молекулами воды в растворе (сольватации), которая способствует диссоциации (распаду) агрегатов (комплексов) на отдельные компоненты. Значения энергий граничных орбиталей (ВЗМО и НВМО) свидетельствуют о возможности слабого донорно-акцепторного взаимодействия молекул и их протонных форм.

Таблица 3.1

### **Общие характеристики молекул алискирена, небиволола, их катионов и комплексов по результатам расчетов в приближении PM7**

Соединение (комплекс)	$S_c, \text{ \AA}^2$	$V_c, \text{ \AA}^3$	Энергии МО, еВ		$\mu, \text{ Д}$	$P_I, \text{ еВ}$
			ВЗМО	НВМО		
A(0)	576,0	724,1	-8,887	0,286	6,92	8,887
A(H <sup>+</sup> )	519,0	721,3	-11,263	-2,635	7,86	11,263
H(0)	399,8	461,7	-8,883	-0,405	3,64	8,883
H(H <sup>+</sup> )	396,6	461,9	-11,401	-3,690	11,78	11,401
A(0)//H(0)	763,8	1200,8	-8,789	-0,285	4,02	8,789
A(H <sup>+</sup> )// H(0)	691,8	1182,5	-10,726	-2,543	13,47	10,726
A(0)// H(H <sup>+</sup> )	673,7	1166,5	-10,572	-2,393	9,90	10,572
A(H <sup>+</sup> )// H(H <sup>+</sup> )	693,4	1201,0	-12,966	-4,501	10,70	12,966

О силе такого взаимодействия свидетельствуют данные анализа результатов термодинамических расчетов (значений теплоты образования ( $H_f^0$ ), стандартной энталпии ( $(\Delta H_{298}^0)$ , стандартной энтропии ( $\Delta S_{298}^0$ ), энергии Гиббса ( $\Delta G_{298}^0$ )), которые были проведены на основе оптимизированной геометрии соединений и комплексов и приведены в таблице 3.2.

Результаты расчетов подтверждают, что взаимодействие между исследуемыми молекулами и их катионами не приводит к образованию ковалентных химических связей, однако, межмолекулярное взаимодействие присутствует (это, в основном, электростатическое взаимодействие между противоположно заряженными атомами различных молекул, а также ван-дер-ваальсова взаимодействие).

Такое взаимодействие приводит к образованию неустойчивых ассоциатов, которые при обычной температуре и в реальных условиях

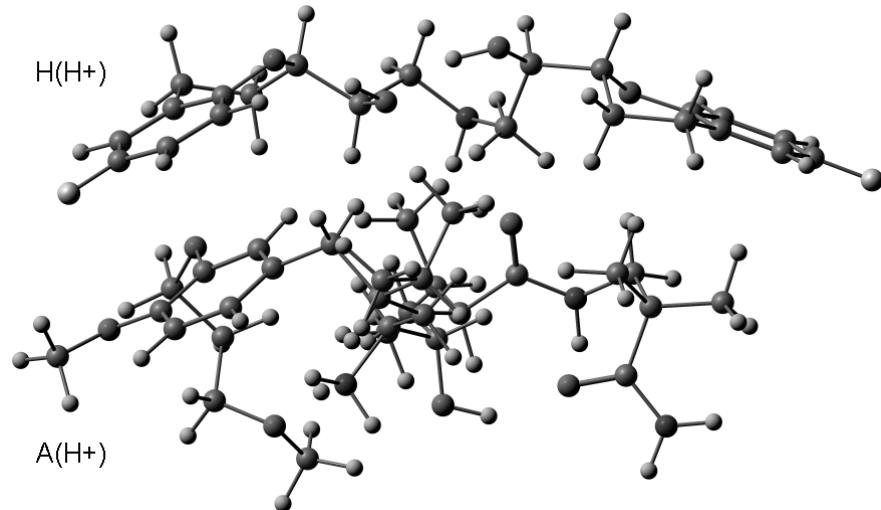
сольватации в водной среде должны легко диссоциировать, давая исходные соединения.

*Таблица 3.2*

**Основные термодинамические характеристики молекул алискирена, небиволола, их катионов и комплексов по результатам расчетов в приближении PM7**

Соединение (комплекс)	$H^f$ , ккал/моль	$\Delta H_{298}^0$ , ккал/моль	$\Delta S_{298}^0$ , кал/(К·моль)	$\Delta G_{298}^0$ , ккал/моль
A(0)	-317,03	27,39	247,20	-46,22
A(H <sup>+</sup> )	-212,95	26,95	239,07	-44,27
H(0)	-237,36	16,45	178,67	-36,89
H(H <sup>+</sup> )	-90,91	15,74	164,53	-33,43
A(0)//H(0)	-583,19	44,40	372,11	-66,46
A(H <sup>+</sup> )//H(0)	-483,24	42,53	348,75	-61,47
A(0)//H(H <sup>+</sup> )	-476,23	42,54	346,31	-60,57
A(H <sup>+</sup> )//H(H <sup>+</sup> )	-307,15	42,91	352,38	-61,98

Структура межмолекулярного комплекса A(H<sup>+</sup>)//H(H<sup>+</sup>), рассчитанная в квантово-химическом приближении PM7, показана на рисунке 3.2.



**Рисунок 3.2. Структура межмолекулярного комплекса A(H<sup>+</sup>)//H(H<sup>+</sup>)  
без учета влияния растворителя, рассчитанная в квантово-химическом  
приближении PM7**

Оценку прочности таких ассоциатов проводили исходя из термодинамических показателей образования исходных соединений и комплексов (теплот образования и энергий Гиббса) и используя следующие общие формулы:

$$Q = H^f_{(A(0) \text{ или } A(H^+))} + H^f_{(H(0) \text{ или } H(H^+))} - H^f_{((A(0) \text{ или } A(H^+))//((H(0) \text{ или } H(H^+)))};$$

$$\Delta G^0_{298(A(0))} = \Delta H^0_{298(A(0))} - T \cdot \Delta S^0_{298(A(0))};$$

$$\Delta G^0_{298(A(H^+))} = \Delta H^0_{298(A(H^+))} - T \cdot \Delta S^0_{298(A(H^+))};$$

$$\Delta G^0_{298(H(0))} = \Delta H^0_{298(H(0))} - T \cdot \Delta S^0_{298(H(0))};$$

$$\Delta G^0_{298(H(H^+))} = \Delta H^0_{298(H(H^+))} - T \cdot \Delta S^0_{298(H(H^+))};$$

$$\Delta \Delta G^0_{298} = \Delta G^0_{298(A(0) \text{ или } A(H^+))} + \Delta G^0_{298(H(0) \text{ или } H(H^+))} -$$

$$\Delta G^0_{298((A(0) \text{ или } A(H^+))//((H(0) \text{ или } H(H^+)))}.$$

При этом, чем больше величина  $Q$  (тепловой эффект взаимодействия) и чем меньше  $\Delta \Delta G^0_{298}$ , тем энергетически более выгодно образования ассоциата (он более прочный). Как свидетельствуют результаты расчетов термодинамических характеристик комплексообразования, приведенные в таблице 3.3, во всех случаях образования ассоциатов возможно (реакция экзотермическая), однако, по прочности эти ассоциаты существенно отличаются.

*Таблица 3.3*

### **Тепловой ( $Q$ ) и общий энергетический ( $\Delta \Delta G^0_{298}$ ) эффекты образования комплексов**

Комплекс	$Q$ , ккал/моль	$\Delta \Delta G^0_{298}$ , ккал/моль
$A(0)//H(0)$	28,80	-16,65
$A(H^+)//H(0)$	32,93	-19,69
$A(0)//H(H^+)$	68,30	-19,08
$A(H^+)//H(H^+)$	3,29	-15,72

Важным фактом является то, что наименее прочным оказывается именно комплекс, образованный протонированными формами алискирена и небиволола. Энергия диссоциации его (3,29 ккал/моль) соответствует одной водородной связи [3], что должно приводить к легкому разрушения такой

лабильной структуры в водном растворе до исходных компонентов – алискирена и небиволола. Такое слабое взаимодействие компонентов в этом комплексе можно объяснить наличием электростатического отталкивания протонированных алискирена и небиволола, входящих в его состав.

Наиболее прочным оказался комплекс  $A(0)/H(H^+)$  благодаря образованию сильных водородных связей с участием группы  $>NH_2(+)$  протонированных небиволола и групп  $-NH_2$ ,  $-OH$  и  $>C=O$  нейтральной формы алискирена. Однако и в этом случае сольватация комплекса в водном растворе должна приводить к его существенному ослаблению и диссоциации.

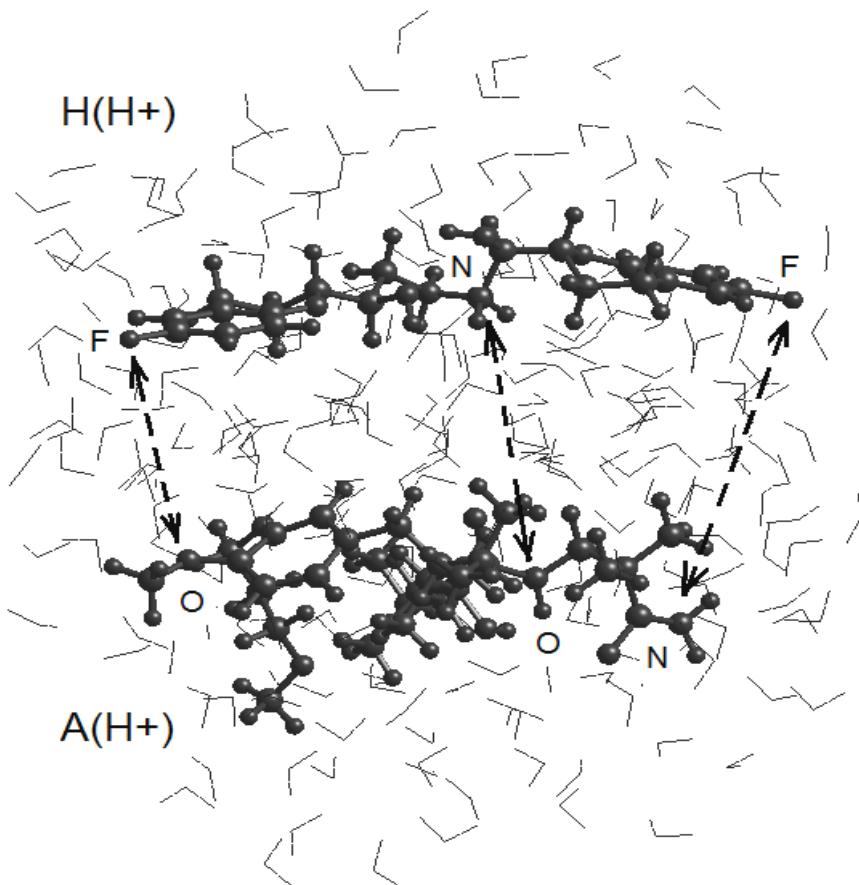
Оценка расстояния между атомами отдельных компонентов в рассмотренных комплексах в области «контакта» показала, что эти расстояния составляют 3-7 Å. Это значительно превышает длину ковалентной связи (примерно 1,3-1,7 Å). Такие расстояния характерные для слабых, легко диссоциирующих комплексов [176; 177]. Кроме того, судьба дисперсионных взаимодействий (диполь-дипольных взаимодействий между атомами, возникающих вследствие образования указанных зарядов при сближении молекул) мала и не превышает 5 % (заряды на атомах меняются мало при образовании ассоциатов).

Принимая во внимание совокупность приведенных фактов, можно заключить, что в исследуемых комплексах не образуются ковалентные химические связи между компонентами (во всех случаях силы отталкивания сравнимые с силами притяжения). Исследуемые комплексы лабильны и способны к диссоциации (распаду) на исходные компоненты.

Второй этап исследования комплекса  $A(H^+)/H(H^+)$  включал изучение его поведения в модельной водной среде с целью оценки влияния растворителя на прочность межмолекулярной связи.

Поскольку катионы  $A(H^+)$ ,  $H(H^+)$  и комплекс  $A(H^+)/H(H^+)$  имеют высокие дипольные моменты ( $\mu = 8-11 \text{ Д}$ ), ожидалось наличие сильного взаимодействия их с молекулами воды в растворе (сольватации), что способствует диссоциации комплекса на отдельные компоненты.

Действительно, результаты расчета в приближении PM7 такого комплекса, окруженного сольватной оболочкой из 256 молекул воды ( $(A(H^+)//H(H^+))_{SOLV}$ ) свидетельствуют о сильном росте расстояния между отдельными компонентами в водной среде. Кроме того, между молекулами  $A(H^+)$  и  $H(H^+)$  образуется широкая «прослойка» из молекул воды, препятствующая их сближению, как показано на рисунке 3.3.



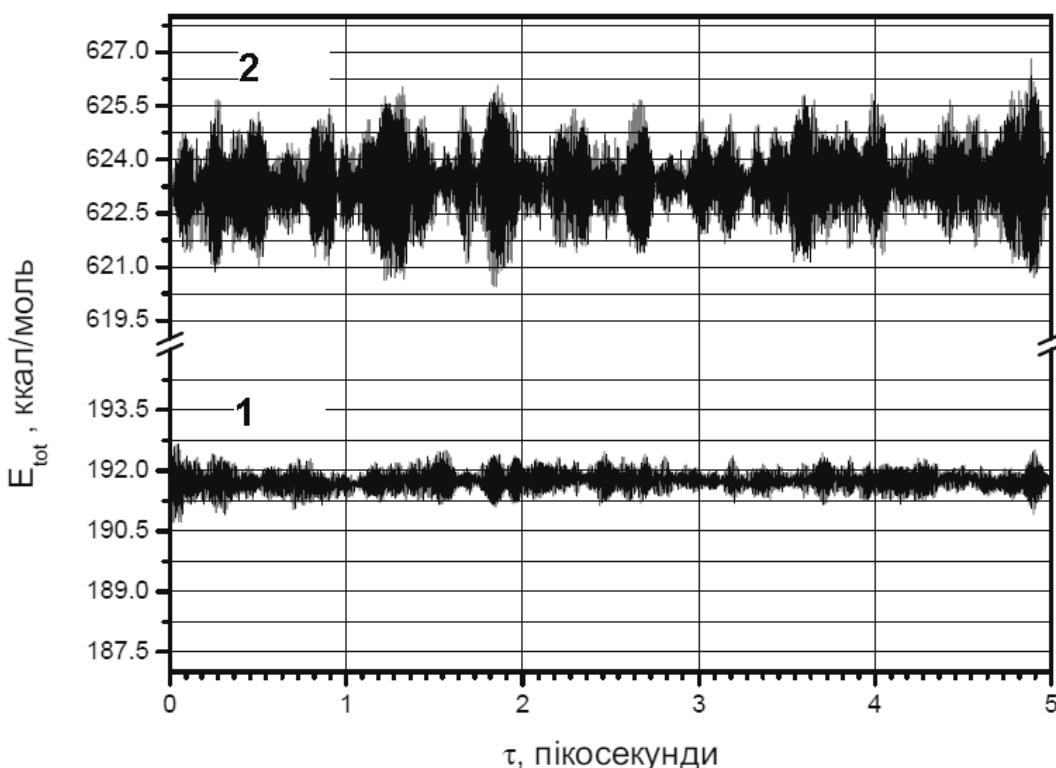
**Рисунок 3.3. Структура сольватированного комплекса (256 молекул воды)  $(A(H^+)//H(H^+))_{SOLV}$ , оптимизированная методом PM7. Стрелками показаны пары атомов, изменения расстояния между которыми изучались в молекулярно-динамическом эксперименте**

Для более детального изучения и сравнения свойств комплексов  $(A(H^+)//H(H^+))$  и  $(A(H^+)//H(H^+))_{SOLV}$  был применен метод молекулярной динамики [177], в котором изучалось вращательное и поступательное движение молекул, а также внутримолекулярные движения: колебания атомов и атомных групп, конформационные перестройки, вращения отдельных молекулярных

фрагментов. При этом времененная эволюция системы взаимодействующих атомов или частиц отслеживается интегрированием их уравнений движения.

Как показано на рисунке 3.4, значения полной энергии ( $E_{tot}$ ) комплексов, включая потенциальную и кинетическую энергию, при 37°C подвергаются заметным флуктуациям, однако в случае сольватированного комплекса они почти в 5 раз больше и достигают 5 ккал/моль.

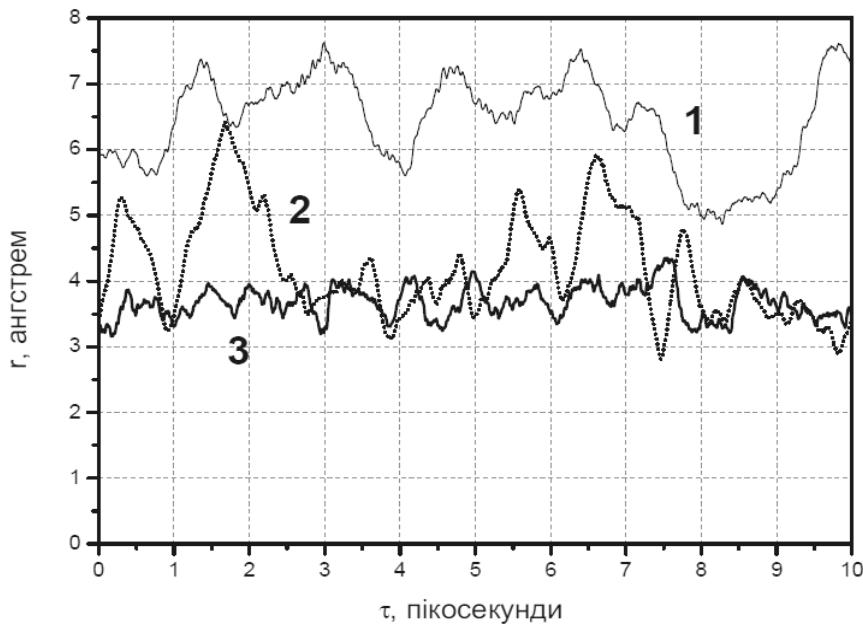
Этот факт однозначно свидетельствует о выраженном ослаблении стабильности комплекса  $(A(H^+)//H(H^+))$  в водной среде, что исключает возможность сближения компонентов и способствует процессу диссоциации.



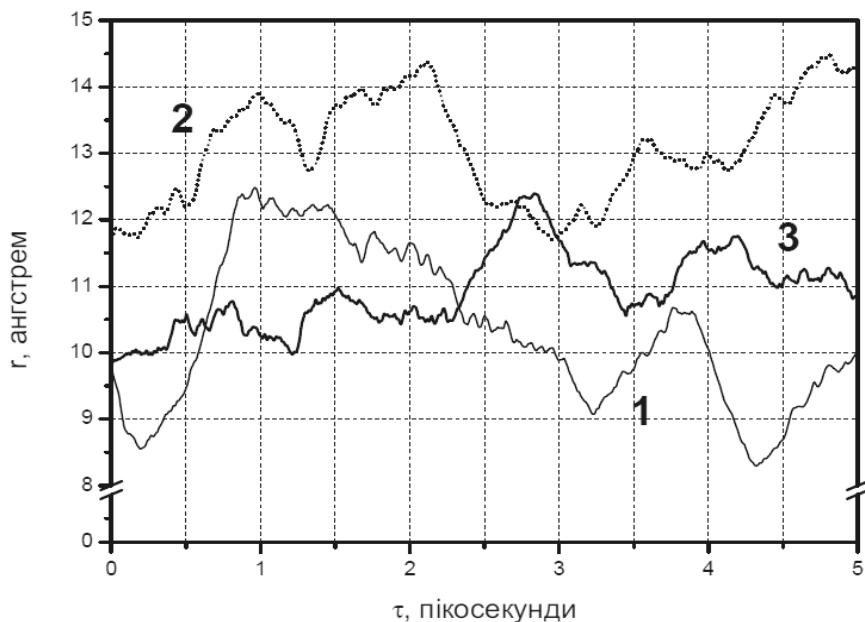
**Рисунок 3.4. Молекулярно-динамические траектории изменения полной энергии не сольватированных  $(A(H^+)//H(H^+))$  (траектория 1) и сольватированных  $(A(H^+)//H(H^+))_{Solv}$  (траектория 2) комплексов при 37°C**

Дополнительный весомый аргумент в пользу этого дает результат сравнительного анализа флуктуационных изменений межатомных расстояний между отдельными парами атомов ( $r(F\cdots O)$ ,  $r(N\cdots O)$ ,  $r(F\cdots N)$ ; показанный на рисунке 3.5 в комплексах  $(A(H^+)//H(H^+))$  и  $(A(H^+)//H(H^+))_{Solv}$ .

На рисунках 3.5 и 3.6 представлены кривые флуктуационных изменений межатомных расстояний для трех контрольных пар атомов вдоль молекулярно-динамической траектории.



**Рисунок 3.5. Флуктуационные изменения межатомных расстояний между контрольными парами атомов ( $r(F\cdots O)$  (кривая 1),  $r(N\cdots O)$  (кривая 2) и  $r(F\cdots N)$  (кривая 3)) в комплексе  $(A(H^+)/H(H^+))$  при  $37^\circ C$**



**Рисунок 3.6. Флуктуационные изменения межатомных расстояний между контрольными парами атомов ( $r(F\cdots O)$  (кривая 1),  $r(N\cdots O)$  (кривая 2) и  $r(F\cdots N)$  (кривая 3)) в комплексе  $(A(H^+)/H(H^+))_{SOLV}$  при  $37^\circ C$**

Видно, что в комплексе  $(A(H^+)/H(H^+))$  флуктуации межатомных расстояний составляют 0-2,5 Å, для сольватированного комплекса  $(A(H^+)/H(H^+))_{SOLV}$  они составляют 0-4 Å. Это свидетельствует о выраженном усиления диссоциативной тенденции во втором случае.

Межатомные расстояния при этом растут и достигают 9-14 Å, что практически исключает возможность взаимодействия между протонированными формами алискирена и небиволола в водной среде.

Принимая во внимание совокупность приведенных фактов, можно сделать вывод, что в водной среде физико-химическое взаимодействие алискирена и небиволола не происходит. Это позволило рекомендовать алискирен и небиволол для дальнейших исследований совместного использования при лечении ГБ.

Таким образом, в этом разделе, представлен анализ возможных путей взаимодействия между алискиреном и небивололом в различных условиях и показано, что:

- взаимодействие алискирена и небиволола, а также их катионов не приводит к химическим превращениям с образованием ковалентных связей, а заканчивается образованием только лабильных комплексов, которые связаны слабыми межмолекулярными связями (главным образом, ван-дер-ваальсовыми и электростатическими) и легко диссоциируют;
- молекулярно-динамическое исследование комплекса препартивных (катионных) форм алискирена и небиволола в моделированной водной среде (сольват, содержащий 256 молекул воды) при 37°C показало, что химическое взаимодействие (реакция) между этими соединениями не происходит – существует только смесь сольватно-разделенных индивидуальных соединений.

**РАЗДЕЛ 4****ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОНО- И КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ  
АЛИСКИРЕНОМ И НЕБИВОЛОЛОМ У БОЛЬНЫХ  
ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ**

В данном разделе представлен анализ изменений основных показателей гемодинамики (САД, ДАД и ЧСС) больных ГБ II стадии при проведении различных вариантов антигипертензивной фармакотерапии: алискирен 150-300 мг/сутки в один прием (1-я группа), небиволол 5-10 мг/сутки в один прием (2-я группа) и алискирен 150 мг/сутки + небиволол 5 мг/сутки в один прием (3-я группа) на протяжении 8 недель; представлен также анализ результатов СМАД у данного контингента больных за этот же период.

Традиционно принятые при обследовании пациентов разовые измерения АД, не всегда отражают истинные его величины и не дают представления о динамике АД в течение суток. В результате трудно осуществлять подбор АГЛС и оценку их эффективности. У значительного числа больных во время визита к врачу при однократных измерениях оказываются высокие цифры АД, иногда на 20-40 мм рт.ст. выше, чем при измерении дома. Обычно это ошибочно трактуется как АГ, но чаще – как «эффект белого халата». СМАД в условиях обычной жизнедеятельности человека помогает исключить этот эффект, улучшить качество диагностики и правильно определить необходимость и тактику лечения. Кроме того, СМАД помогает выявлять ложноотрицательные случаи, когда при однократных измерениях АД получают нормальные величины и пациенты рассматриваются как нормотензивные, хотя, на самом деле, являются гипертониками, поскольку при мониторировании у них в течение всего дня оказываются высокие цифры АД.

В данном разделе представлен также анализ выявленных изменений основных показателей состояния САС и РАС (уровня альдостерона плазмы крови, активности ренина плазмы крови и суточной экскреции НА с мочой).

Состояние чрезмерной активации САС и РАС способствует дальнейшему прогрессированию АГ, а также ремоделированию органов, обусловленному АГ. Таким образом, влияние на уменьшение дальнейшего развития негативных изменений со стороны этих показателей (или их улучшение), должно оказать позитивное влияние на течение ГБ.

#### **4.1 Влияние различных вариантов фармакотерапии алискиреном и небивололом на основные показатели гемодинамики больных гипертонической болезнью**

Показатели САД у больных всех групп до начала лечения (см. табл. 4.1) свидетельствуют о том, что этот уровень выше на  $12,6 \pm 0,3\%$  показателя нормы (139 мм рт.ст.); показатели ДАД больных всех групп выше на  $4,9 \pm 0,8\%$  показателя нормы (89 мм рт.ст.). Статистически значимого различия между группами по этим показателям не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Оценка антигипертензивной эффективности всех вариантов лечения (1-я, 2-я и 3-я группы больных) показала, что в течение 8 недель монотерапия алискиреном или небивололом, а также комбинированная терапия этими же препаратами были эффективны.

Антигипертензивная монотерапия (алискирен, небиволол: 1-я и 2-я группы), за весь период наблюдения (8 недель) способствовала следующим изменениям (различия статистически значимы,  $p < 0,05$ ): снижение офисного САД на  $16,1 \pm 1,3\%$  и  $15,5 \pm 1,2\%$ , соответственно; офисного ДАД на  $15,5 \pm 1,1\%$  и  $14,5 \pm 1,1\%$ , соответственно, а также обеспечивала достижение нормотонических показателей (офисного САД  $< 140$  мм рт. ст.; офисного ДАД  $< 90$  мм рт.ст.) после 4 недель лечения (см. табл. 4.1 и 4.2).

Наиболее эффективным вариантом фармакотерапии за тот же период у данного контингента больных была комбинация алискирен + небиволол. Этот вариант фармакотерапии способствовал: снижению ( $p < 0,05$ ) офисного САД (на  $18,8 \pm 1,2\%$ ) и офисного ДАД (на  $18,6 \pm 0,9\%$ ); обеспечивал достижение

нормотонических показателей офисного САД и офисного ДАД после 2 недель лечения (см. табл. 4.1 и 4.2).

*Таблица 4.1*

**Динамика офисного САД (мм рт.ст.) у больных гипертонической болезнью при проведении различных вариантов фармакотерапии,  $\bar{X} \pm m$**

Период лечения	Показатели САД, мм рт.ст.		
	1 группа (n=41)	2 группа (n=40)	3 группа (n=42)
До лечения	158,9±1,1	158,4±1,0	159,3±1,1
2 недели	140,4±0,6*	141,5±0,8*	138,8±0,4*
4 недели	136,9±0,4*	137,5±0,6*	133,1±0,3*#
8 недель	133,3±0,6*	133,9±0,7*	129,3±0,5*

Примечание. \* – Обозначены показатели, для которых выявлено статистически значимое ( $p<0,001$ ) отличие от показателей до начала лечения; # – Обозначены показатели, для которых выявлено статистически значимое ( $p<0,05$ ) отличие от показателей 1 и 2 групп.

*Таблица 4.2*

**Динамика офисного ДАД (мм рт.ст.) у больных гипертонической болезнью при проведении различных вариантов фармакотерапии,  $\bar{X} \pm m$**

Период лечения	Показатели ДАД, мм рт.ст.		
	1 группа (n=41)	2 группа (n=40)	3 группа (n=42)
До лечения	95,0±0,7	94,2±0,7	94,7±0,7
2 недели	90,9±0,9*	90,4±0,8*	88,1±0,5*
4 недели	87,5±0,8*	87,4±0,6*	79,4±0,7*#
8 недель	80,2±0,8*	80,5±0,9*	77,1±0,6*

Примечание. \* – Обозначены показатели, для которых выявлено статистически значимое ( $p<0,001$ ) отличие от показателей до начала лечения; # – Обозначены показатели, для которых выявлено статистически значимое ( $p<0,05$ ) отличие от показателей 1 и 2 групп.

Динамика ЧСС (уд./мин.) у больных гипертонической болезнью при проведении различных вариантов фармакотерапии алискиреном и небивололом в течение всего времени наблюдения приведена в таблице 4.3. У больных 1-ой группы, которые получали монотерапию алискиреном, показатель ЧСС практически не менялся. В тоже время, у больных 2-ой и 3-й групп, начиная со 2-ой недели лечения, выявлено статистически значимое ( $p<0,001$ ), в сравнении с исходными данными, изменение показателей ЧСС. Этот факт имеет свое объяснение: небиволол, как  $\beta_1$ -АБ, уменьшает ЧСС, оказывая

кардиодепрессивное влияние. Эти свойства препарата сохраняются также при его применении в комбинации с алискиреном (см. табл. 4.3). На наш взгляд, это имеет положительное значение, так как уменьшение ЧСС влияет на уменьшение минутного объема крови, который является одним из основных показателей, определяющих уровень АД у человека.

*Таблица 4.3*

**Динамика ЧСС (уд./мин.) у больных гипертонической болезнью  
при проведении различных вариантов фармакотерапии,  $\bar{X} \pm m$**

Период лечения	Показатели ЧСС, уд./мин.		
	1 группа (n=41)	2 группа (n=40)	3 группа (n=42)
До лечения	97,1±0,8	97,1±0,8	97,6±0,8
2 недели	97,6±0,6	89,8±0,7*	90,3±0,6*
4 недели	97,6±0,4	84,9±0,6*	85,6±0,5*
8 недель	97,3±0,4	83,1±0,4*#	82,8±0,4*#

Примечание. \* – Обозначены показатели, для которых выявлено статистически значимое ( $p < 0,001$ ) отличие от показателей до начала лечения; # – Обозначены показатели, для которых выявлено статистически значимое ( $p < 0,05$ ) отличие от показателей 1 группы.

**4.2. Влияние различных вариантов фармакотерапии алискиреном и небивололом на показатели суточного мониторирования артериального давления больных гипертонической болезнью**

Анализ динамики показателей СМАД (см. табл. 4.4) демонстрирует, что у больных ГБ II стадии, получавших монотерапию алискиреном и небивололом (1.1 и 2.1 группы), а также комбинированную терапию этими же препаратами (группа 3.1) до начала лечения показатели САД и ДАД не отличались ( $p > 0,05$ ). Исходно у всех больных отмечались повышенные показатели среднего суточного САД и ДАД (см. табл. 4.4), т.е.  $> 140$  мм рт.ст. для САД и  $> 90$  мм рт.ст. для ДАД.

Показатели СНС САД и ДАД свидетельствуют о том, что больные всех групп относятся к категории «Non-dipper» – с недостаточным снижением АД ночью (СНС АД  $< 10\%$ ). Только 10% больных, которым осуществлялось СМАД,

относились к категории «Dipper» – с физиологическим снижением АД ночью (СНС АД – 10-22%), что находилось в пределах статистической погрешности.

Таблица 4.4

**Изменения показателей суточного профиля артериального давления у больных гипертонической болезнью при проведении различных вариантов фармакотерапии,  $\bar{X} \pm m$**

Период лечения	1.1 группа (n=20)	2.1 группа (n=20)	3.1 группа (n=20)
Суточное САДср., мм рт.ст.			
До лечения	148,9±1,1	148,4±1,0	149,3±1,1
8 недель	131,3±0,6*	132,0±0,7*	128,6±0,5**
Суточное ДАДср., мм рт.ст.			
До лечения	91,2±0,9	91,4±0,8	91,7±0,5
8 недель	79,2±0,8*	79,5±0,9*	75,1±0,6**
СНС САД (%)			
До лечения	8,3±0,4	8,7±0,3	8,6±0,4
8 недель	13,4±0,3*	13,5±0,3*	16,8±0,4**
СНС ДАД (%)			
До лечения	7,9±0,3	7,7±0,3	7,6±0,3
8 недель	12,8±0,3*	13,1±0,3*	17,2±0,4**
ИП САД			
До лечения	341,5±10,2	344,7±9,8	353,4±10,7
8 недель	298,4±9,3*	304,3±9,0*	267,6±9,9**
ИП ДАД			
До лечения	202,5±7,1	209,5±6,3	204,6±6,9
8 недель	113,5±6,4*	109,0±5,4*	101,3±4,9**
ГВИ САД (%)			
До лечения	51,5±3,4	52,9±3,7	51,2±3,2
8 недель	23,0±3,1*	22,5±3,2*	19,1±3,2**
ГВИ ДАД (%)			
До лечения	54,1±2,6	53,5±2,8	53,1±2,2
8 недель	22,5±2,2*	21,8±2,1*	20,7±2,1**

Примечание. \* – Обозначены показатели, для которых выявлено статистически значимое ( $p < 0,001$ ) отличие от показателей до начала лечения; # – Обозначены показатели, для которых выявлено статистически значимое ( $p < 0,05$ ) отличие от показателей 1.1 и 2.1 групп.

В процессе лечения показатели АД (для среднего суточного САД и ДАД), ИП, ГВИ (как для САД, так и для ДАД) снижались ( $p < 0,05$ ) во всех группах больных (см. табл. 4.4). Так, суточные значения САДср. и ДАДср. у больных групп 1.1 и 2.1 за 8 недель лечения уменьшились на 11,5±0,2% и 13,2±0,3%,

соответственно;  $11,1\pm0,2\%$  и  $13,1\pm0,2\%$  соответственно. Более значимое снижение показателей САД ср. и ДАД ср., а именно на  $13,9\pm0,3\%$  и  $18,2\pm0,5\%$  соответственно, отмечено у больных группы 3.1, получавших комбинацию алискирен (150 мг/сутки) + небиволол (5 мг/сутки); для этих показателей выявлено статистически значимое ( $p<0,05$ ) отличие от показателей 1.1 и 2.1 групп.

Как уже отмечалось ИП – показатель, по которому можно судить о том, какая гипертоническая нагрузка действует на организм (т.е. в течение какого времени наблюдается повышенное АД и на сколько, в среднем, оно превышает верхнюю границу диапазона). Поскольку площадь зависит не только от величины подъема давления, но и от продолжительности эпизода, это необходимо учитывать при анализе дневных иочных эпизодов и сравнительной оценке ИП в процессе лечения. Анализ изменений показателей ИП (как для САД, так и для ДАД) был следующим: у больных групп 1.1 и 2.1 за 8 недель лечения они снижались ( $p<0,05$ ) на  $12,7\pm0,4\%$  и  $44,8\pm3,3\%$ ;  $11,8\pm0,3\%$  и  $48,0\pm3,5\%$  соответственно (см. табл. 4.4). В то же время у больных группы 3.1, получавших комбинированную терапию алискиреном и небивололом, снижение ( $p<0,05$ ) показателя ИП (САД и ДАД) были следующими:  $24,2\pm1,4\%$  и  $50,7\pm3,5\%$ . Для этого показателя выявлено статистически значимое ( $p<0,05$ ) отличие от показателей 1.1 и 2.1 групп, что свидетельствует о более высокой эффективности этого способа лечения.

Анализировался также интегральный показатель перегрузки организма давлением – ГВИ (%), который показывает, в каком проценте измерений АД было выше нормы (см. табл. 4.4). В работе мы ориентировались на следующие значения ГВИ: нормальный –  $<15\%$ ; пограничный –  $\geq15\%$ , повышенный –  $\geq30\%$ . У больных 1.1 и 2.1 групп снижение ( $p<0,05$ ) показателя ГВИ (САД и ДАД) были следующими:  $57,5\pm4,4\%$  и  $58,4\pm4,8\%$ ;  $57,5\pm4,7\%$  и  $59,3\pm5,1\%$  соответственно. Этот показатель у больных 1.1 и 2.1 групп перешел из категории «повышенный» ( $\geq 30\%$ ), так как у всех больных он был  $> 30\%$ , к категории «пограничный» ( $\geq 15\%$ ). В то же время наиболее существенным

снижение ( $p<0,05$ ) ГВИ (для САД и ДАД) наблюдалось у больных группы 3.1:  $62,3\pm6,2\%$  и  $61,1\pm5,9\%$  соответственно (см. табл. 4.4).

Анализ ИП и ГВИ в группах наблюдения свидетельствует об эффективности лечения у больных всех групп. Сопоставление средних значений показателей АД, а именно, ИП и ГВИ (как для САД, так и для ДАД) у больных групп 1.1 и 2.1 с показателями группы 3.1 к концу 8 недели лечения, демонстрирует статистически значимое ( $p<0,05$ ) улучшение результатов по большинству показателей в группе 3.1. Таким образом, наиболее эффективной была терапия, которая представляла собой комбинацию алискирена (150 мг/сутки) и небиволола (5 мг/сутки).

Показатели же СНС (как САД, так и ДАД), соответственно, повышались ( $p<0,05$ ). При этом следует отметить, что к концу 8 недели лечения средние значения практически всех показателей для больных групп 1.1 и 2.1 статистически значимо не отличались ( $p>0,05$ ), а для группы 3.1 они отличались как от группы 1.1, так и (в большинстве случаев) от группы 2.1 ( $p<0,05$ ). Показатели СНС (%) для САД и ДАД через 8 недель в группах 1.1 и 2.1 были низкими:  $13,4\pm0,3\%$  и  $12,8\pm0,3\%$ ;  $13,5\pm0,3\%$  и  $13,1\pm0,3\%$  соответственно. Наиболее существенной СНС была у больных группы 3.1 (см табл. 4.4), получавших комбинированную терапию алискирен + небиволол. Показатели СНС (%) для САД и ДАД у больных группы 3.1 составляли  $16,8\pm0,4\%$  и  $17,2\pm0,4\%$  соответственно.

В то же время, надо отметить, что у больных всех групп к концу 8 недели был достигнут показатель нормального значения СНС (то есть «суточного индекса»); оптимальным считается ночное снижение АД на 10-22% от уровня дневного АД. Таким образом, можно констатировать, что больные всех групп благодаря проведению антигипертензивной фармакотерапии перешли в категорию «Dipper» – с физиологическим снижением АД ночью (СНС АД – 10-22%). Этот факт свидетельствует, что все использованные варианты фармакотерапии были эффективными.

Позволяет оценивать эффективность антигипертензивной терапии также показатель ИП, по которому можно судить о том, какая гипертоническая нагрузка действует на организм (т.е. в течение какого времени наблюдается повышенное АД и на сколько, в среднем, он превышает верхнюю границу диапазона). Этот показатель статистически значимо ( $p<0,05$ ) уменьшался у больных всех групп (см. табл. 4.4), но наиболее существенным было снижение у больных, получавших комбинированную терапию алискиреном и небивололом: на  $24,3\pm2,2\%$  и  $50,5\pm5,9\%$  для САД и ДАД соответственно. Эти данные коррелируют с полученными нами результатами динамики амбулаторного АД у изучаемого контингента больных.

#### **4.3 Влияние различных вариантов фармакотерапии алискиреном и небивололом на основные показатели состояния симпатоадреналовой и ренин-ангиотензиновой систем больных гипертонической болезнью**

Как видно из таблицы 4.5 у больных всех трех групп до начала лечения показатели уровней альдостерона в плазме крови, АРП и суточной экскреции НА с мочой не отличались ( $p>0,05$ ). Функциональное состояние САС и РАС у всех больных ГБ до начала лечения соответствует повышенной активности этих систем, что определяется их вовлечением в патогенетические механизмы АГ.

В процессе лечения показатели функционального состояния САС и РАС снижались ( $p<0,05$ ) во всех группах больных (см. табл. 4.5). Так, уровень альдостерона в плазме крови за 8 недель лечения уменьшился на  $25,7\pm5,0\%$  у больных 1-ой группы; на  $26,2\pm3,5\%$  – 2-ой группы; на  $35,1\pm3,1\%$  – 3-й группы.

Такая же тенденция наблюдалась с другими показателями: уровень АРП уменьшился на  $13,9 \pm 4,5\%$ ;  $14,1 \pm 2,3\%$  и  $27,3 \pm 4,4\%$  соответственно в 1-й, 2-й и 3-й группах. Уровень суточной экскреции НА с мочой в этих же самых группах больных уменьшился соответственно на  $15,7\pm2,5\%$ ;  $16,5\pm2,5\%$  и  $26,2\pm2,4\%$  (табл.4.5).

**Изменения показателей симпатаоадреналовой и ренин-ангиотензиновой систем больных гипертонической болезнью при проведении различных вариантов фармакотерапии,  $\bar{X} \pm m$**

Период лечения	1 группа (n=41)	2 группа (n=40)	3 группа (n=42)
Уровень альдостерона в плазме крови (пкмоль/л)			
До лечения	209,3±7,7	208,5±7,8	204,2±6,9
8 недель	155,5±6,2*	153,9±4,4*	132,7±4,3*#
Уровень активности ренина плазмы крови (нг/мл)/час			
До лечения	6,5±0,2	6,4±0,1	6,6±0,2
8 недель	5,6±0,2*	5,5±0,1*	4,8±0,2*#
Уровень суточной экскреции НА с мочой (нмоль/сутки)			
До лечения	599,7±12,0	596,0±10,1	597,1±11,1
8 недель	505,2±9,1	498,0±11,1*	441,0±10,1*#

Примечание. \* – Обозначены показатели, для которых выявлено статистически значимое ( $p<0,05$ ) отличие от показателей до начала лечения; # – Обозначены показатели, для которых выявлено статистически значимое ( $p<0,05$ ) отличие от показателей 1 и 2 групп.

Таким образом, мы видим, что монотерапия алискиреном и небивололом у больных ГБ II стадии способствует снижению показателей, отражающих функциональное состояние САС и РАС, а именно уровней альдостерона в плазме крови, АРП и суточной экскреции НА с мочой. В то же время комбинированная терапия алискиреном и небивололом у этого же контингента больных обеспечивала более значимое снижение изучаемых показателей, что свидетельствует о преодолении чрезмерной активности САС и РАС. Эти данные коррелируют с полученными нами ранее показателями динамики офисного и суточного АД у данного контингента больных.

В таблице 4.6 приведены результаты корреляционного анализа показателей, полученных в результате проведенного лечения. Анализ полученных данных выявил сильную положительную корреляционную связь показателей САД и уровня альдостерона в плазме крови ( $r=0,752$ ,  $p<0,05$ ), а также положительную корреляционную связь средней степени выраженности показателей САД и показателей ДАД ( $r=0,571$ ,  $p<0,05$ ), показателей САД и уровня АРП ( $r=0,653$ ,  $p<0,05$ ), показателей САД и суточной экскреции НА с

мочой ( $r=0,675$ ,  $p<0,05$ ). Аналогичные связи, но меньшей степени выраженности, обнаружены для показателей ДАД.

Таблица 4.6

**Корреляционная матрица показателей  
больных гипертонической болезнью к проведению лечения**

Показатели	САД исх.	ДАД исх.	ЧСС исх.	Уровень альдостерона исх.	Уровень активности ренина плазмы крови исх.	Уровень суточной экскреции НА с мочой исх.
САД исх.	–	0,571	0,245	0,752	0,653	0,675
ДАД исх.	0,571	–	–	0,4	0,449	0,439
ЧСС исх.	0,245	–	–	–	0,207	–
Уровень альдостерона исх.	0,752	0,4	–	–	0,824	0,773
Уровень активности ренина плазмы крови исх.	0,653	0,449	0,207	0,824	–	0,764
Уровень суточной экскреции НА с мочой исх.	0,675	0,439	–	0,773	0,764	–

Примечание. выведено значение показателей ранговой корреляции Спирмена, статистически значимо ( $p<0,05$ ) отличных от 0.

Нами была проведена оценка риска неэффективности проводимых вариантов фармакотерапии по показателям офисного САД и ДАД во всех группах больных. До проведения лечения все пациенты 1-ой, 2-ой и 3-ей групп имели повышенный показатель офисного САД. Как было установлено, если на второй неделе лечения, во всех группах произошло статистически значимое ( $p<0,001$ ) снижение показателя офисного САД (разница между группами не является статистически значимой), то на четвертой неделе у пациентов 3-ей группы значение показателя офисного САД было статистически значимо ( $p<0,05$ ) ниже, чем у пациентов 1-ой и 2-ой групп.

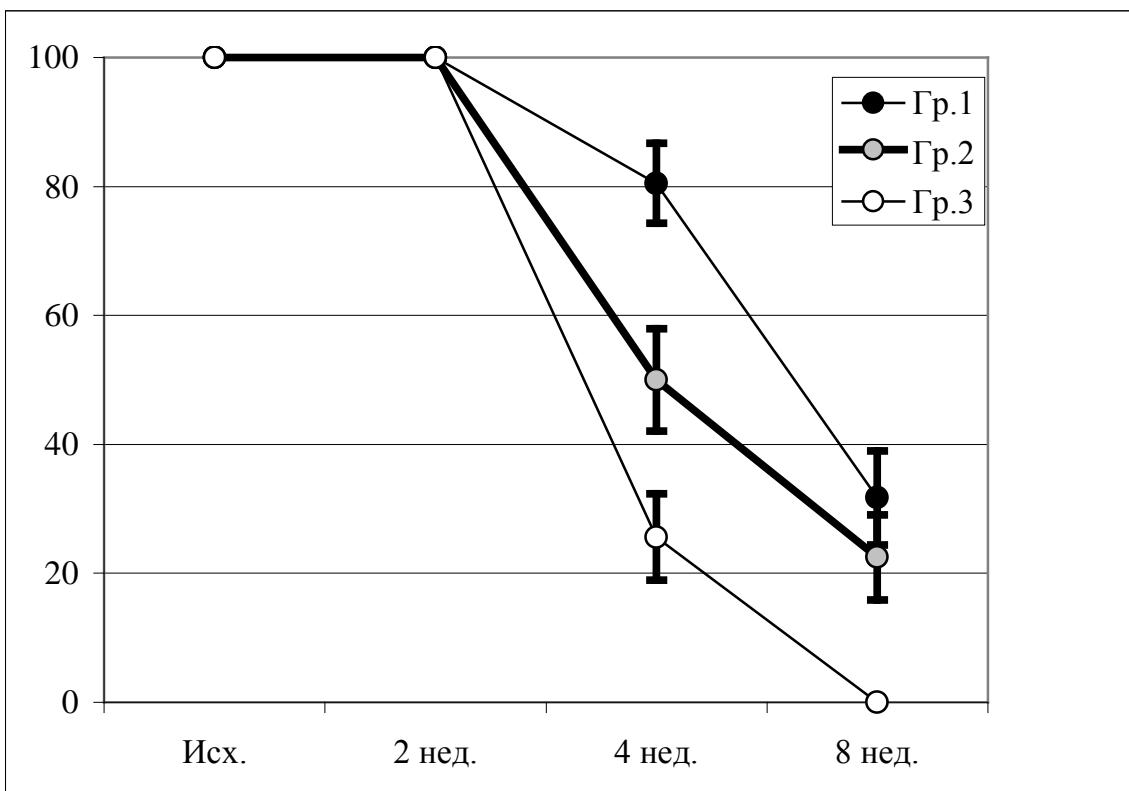
#### **4.4 Оценка риска неэффективности различных вариантов**

#### **фармакотерапии алискиреном и небивололом у больных гипертонической болезнью. Модель прогнозирования эффективности различных вариантов фармакотерапии алискиреном и небивололом у больных ГБ II стадии**

Нами была проведена оценка риска неэффективности фармакотерапии, которая проводилась по показателям офисного САД и ДАД во всех группах больных. До проведения лечения все пациенты 1, 2 и 3 групп имели повышенный показатель офисного САД. Как мы видим, если на 2-й неделе лечения во всех группах произошло статистически значимое ( $p<0,001$ ) снижение показателя офисного САД (различия между группами не является статистически значимыми), то на четвертой неделе у пациентов 3-й группы значение показателя офисного САД было статистически значимо ( $p<0,05$ ) ниже, чем у пациентов 1-ой и 2-ой групп.

Аналогично, до начала фармакотерапии у пациентов всех групп наблюдалось повышенное значение показателя офисного ДАД, далее во всех группах происходило его снижение ( $p<0,001$ ). К концу четвертой недели лечения у пациентов 3-ей группы значение показателя офисного ДАД было статистически значимо ( $p<0,05$ ) ниже, чем у пациентов 1-ой и 2-ой групп.

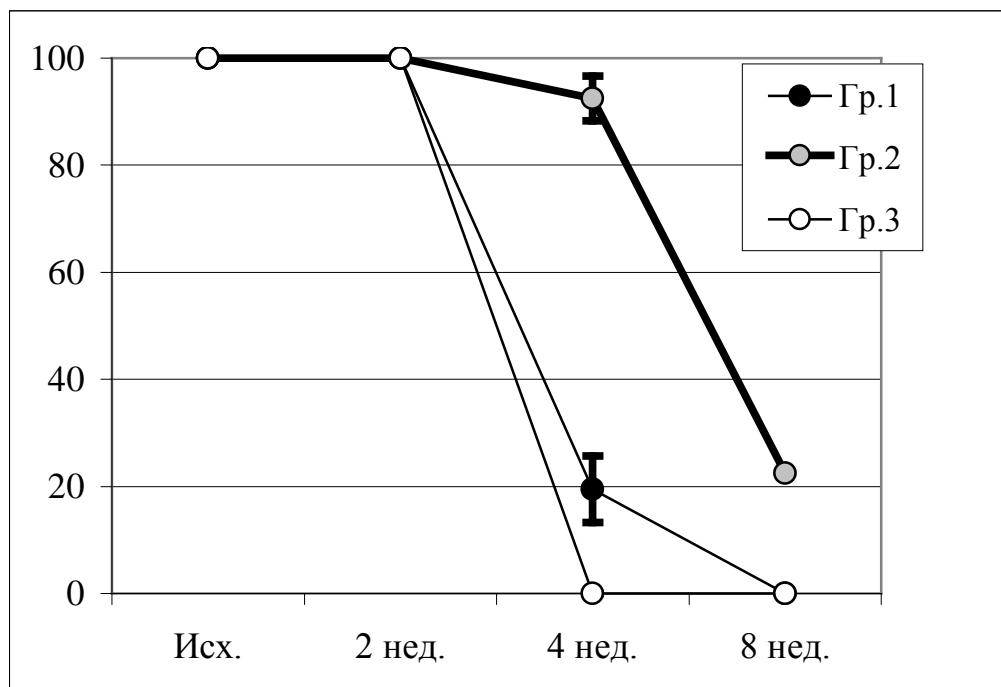
На рисунке 4.1 приведена динамика САД в трех группах лечения (за повышенное давление избрано САД, которое было 139 мм рт.ст. и выше). При проведении анализа установлено, что к концу четвертой недели лечения повышенное давление в 1-й группе имели  $80,5\pm6,2\%$  пациентов, во 2-й группе –  $50,0\pm7,9\%$ , в 3-й группе –  $25,6\pm6,7\%$ . Различие между группами статистически значимо ( $p<0,001$ ), что свидетельствует о снижении риска повышенного показателя офисного САД, ОШ= 0,39 (95% ДИ 0,23-0,67).



**Рисунок 4.1 Динамика снижения САД в группах лечения (указан % пациентов, САД $\geq$ 135 мм рт. ст. и стандартная ошибка)**

На рисунке 4.2. приведена динамика снижения ДАД в трех группах лечения (за повышенное давление избрано ДАД, которое было 89 мм рт. ст. и выше). При проведении анализа установлено, что на четвертой неделе лечения повышенное ДАД в 1-й группе имели  $19,5\pm6,2\%$  пациентов, во 2-й группе –  $92,5\pm4,2\%$ , в 3-й группе – таких пациентов не было. Разница между показателями в группах статистически значима ( $p<0,001$ ), что свидетельствует о снижении риска повышенного показателя офисного ДАД, ОР=55,6% (95% ДИ 42,0%-65,9%).

Для оценки эффективности терапии больных гипертонической болезнью и выявления факторов риска ее неэффективности был использован метод построения и анализа логистических моделей регрессии.

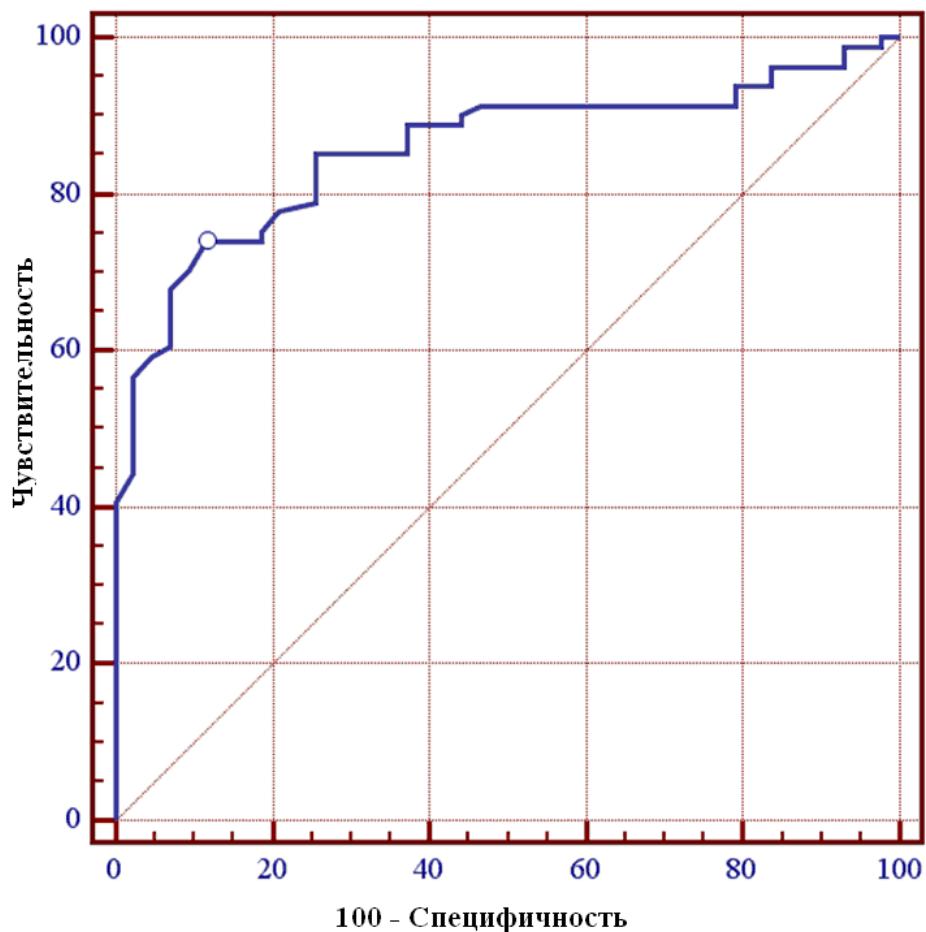


**Рисунок 4.2 Динамика снижения ДАД в группах лечения (указан % пациентов, ДАТ $\geq$ 85 мм рт. ст. и стандартная ошибка)**

В качестве результирующего признака рассматривалось состояние АД больного после 2-х недель проведения фармакотерапии. При этом лечение признавалось эффективным если после двух недель лечения САД было менее 140 мм рт.ст. и ДАД – менее 90 мм рт.ст., в противном случае считалось, что эффект не был достигнут.

Анализ проводился по результатам лечения, полученным для всех трёх групп больных – всего 124 пациента. В качестве факторных признаков анализу были подвергнуты 6 показателей: метод терапии (Х1), возраст больного (Х2), пол больного (Х3), начальное значение САД (Х4), начальное значение ДАД (Х5), начальное значение ЧСС (Х6).

Для выявления факторов, в наибольшей степени связанных с риском неэффективности лечения был проведен отбор наиболее значимых признаков с использованием метода пошагового исключения переменных (порог исключения  $p>0,3$ ). В результате было выделено 3 факторных признака: метод терапии (Х1), начальное значение САД больного (Х4), начальное значение ДАД больного (Х5).



**Рисунок 4.3 ROC-кривая модели прогнозирования риска неэффективности лечения алискиреном и небивололом больных гипертонической болезнью.**

На выделенном наборе признаков была построена логистическая модель регрессии, модель адекватна ( $\chi^2=42,6$  при  $p<0,001$ ). Для оценки значимости выделенных факторных признаков использовался метод построения кривых операционных характеристик (ROC-кривых – Receiver Operating Characteristic Curve) моделей (см. рис. 4.3).

Площадь под ROC-кривой  $AUC=0,86\pm0,03$ , статистически значимо отличается от 0,5 ( $p<0,001$ ). При выборе оптимального порога принятия / отвержения чувствительность модели составила 74,1% (95% ДИ 63,1%-83,2%), специфичность – 88,4% (95% ДИ 74,9%-96,1%), отношения правдоподобия  $+LR=6,4$  (95% ДИ 2,8-14,7),  $-LR=0,3$  (95% ДИ 0,2-0,4). Проведенный анализ указывает на высокую значимость выделенных факторных признаков (метод терапии, начальное значение САД больного,

начальное значение ДАД больного) для прогнозирования риска неэффективности лечения.

Результаты анализа коэффициентов модели приведены в таблице 4.7.

*Таблица 4.7*

**Коэффициенты 3-х факторной модели прогнозирования риска неэффективности лечения (логистическая регрессионная модель)**

Факторный признак	Значения коэффициента прогнозирования $b \pm m$	Уровень значимости различия коэффициента от 0	Оценка влияния признаки, ОШ (95% ДИ )
Гр2 vs Гр1	-0,9±0,6	0,131	—
Гр3 vs Гр1	-1,2±0,6	0,04*	0,3 (0,1 – 0,9)
САД (до лечения)	0,5±0,1	<0,001*	1,7 (1,3 – 2,2)
ДАД (до лечения)	0,4±0,2	0,01*	1,5 (1,1 – 2,1)

Из анализа коэффициентов логистической модели регрессии следует, что риск неэффективности лечения статистически значимо ( $p<0,001$ ) повышается при повышении значения САД больного до проведения лечения, ОШ=1,7 (95% ДИ 1,3-2,2) на каждый мм рт.ст. повышения САД. Выявлено также повышение ( $p=0,01$ ) риска неэффективности лечения при повышении значения ДАД больного до проведения лечения, ОШ=1,5 (95% ДИ 1,1-2,1) на каждый мм рт.ст. повышение ДАД. Установлено, что при стандартизации по факторам риска использования при проведении терапии алискирен + небиволол позволяет снизить ( $p=0,04$ ) риск неэффективности лечения, ОШ=0,3 (95% ДИ 0,1-0,9) в сравнении с использованием только алискирена.

Таким образом, проведенный анализ эффективности лечения больных ГБ II стадии с применением моно- и комбинированной терапии алискиреном и небивололом и показал, что:

- монотерапия алискиреном и небивололом у больных ГБ II стадии (1-ая и 2-ая группы) снижает ( $p<0,001$ ) показатели офисного САД и ДАД до нормотонических значений в конце четвертой недели лечения, а повышение

эффективности лечения этих больных обеспечивает комбинированная терапия алискирен + небиволол (3-я группа), которая эффективно снижает ( $p<0,001$ ) показатели офисного САД и ДАД до нормотонических значений в конце 2 недели лечения;

- использование комбинированной терапии алискирен + небиволол позволяет снизить риск повышения показателей офисного САД в конце 4 недели лечения ( $p<0,001$ ), ОР=0,39 (95% ДИ 0,23-0,67), а также показателей офисного ДАД в конце 4 недели лечения ( $p<0,001$ ), ОР = 55,6% (95% ДИ 42,0%-65,9%) в сравнении с монотерапией этими препаратами;

- у больных ГБ II стадии статистически значимое ( $p<0,05$ ) улучшение результатов большинства показателей суточного профиля АД (среднего САД и ДАД за сутки, степень ночного снижения артериального давления, суточный индекс САД и ДАД, а также интегральные показатели: гипертонический временной индекс и индекс площадей) обеспечивается комбинированным применением алискирена и небиволола;

- у больных ГБ II стадии статистически значимое ( $p<0,05$ ) улучшение показателей функционального состояния САС и РАС (уровень альдостерона в плазме крови, уровень АРП и уровень суточной экскреции НА с мочой) обеспечивается комбинированным применением алискирена и небиволола;

- выделено 3 факторных признака: метод терапии, начальное значение САД, начальное значение ДАД, – связанных с риском неэффективности лечения, модель прогнозирования адекватна, чувствительность составляет 74,1% (95% ДИ 63,1% -83,2%), специфичность – 88,4% (95% ДИ 74,9%- 96,1%), отношение правдоподобия +LR=6,4 (95% ДИ 2,8-14,7), -LR=0,3 (95 % ДИ 0,2-0,4).

- установлено, что риск неэффективности лечения статистически значимо ( $p<0,001$ ) увеличивается при повышении значения САД больного до проведения лечения, ОШ=1,7 (95% ДИ 1,3-2,2) на каждый 1 мм рт.ст. повышенного САД. Выявлено также повышение ( $p=0,01$ ) риска неэффективности лечения при повышении значения ДАД больного к

проводимому лечению, ОШ=1,5 (95% ДИ 1,1-2,1) на каждый 1 мм рт.ст. повышения ДАД. Установлено, что при стандартизации по факторам риска использования проведение терапии комбинацией алискирен + небиволол позволяет снизить ( $p=0,04$ ) риск неэффективности лечения, ОШ=0,3 (95% ДИ 0,1-0,9) в сравнении с использованием только алискирена.

**РАЗДЕЛ 5****БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ  
ТЕРАПИИ АЛИСКИРЕНОМ И НЕБИВОЛОЛОМ У БОЛЬНЫХ  
ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ**

В данном разделе приведена оценка влияния различных вариантов фармакотерапии (алискирен 150-300 мг/сутки небиволол 5-10 мг/сутки и алискирен 150 мг/сутки + небиволол 5 мг/сутки) на клинические (количество эритроцитов и лейкоцитов, уровень гемоглобина, СОЭ) и биохимические (содержание общего билирубина, АлАТ, АсАТ, щелочной фосфатазы и креатинина) показатели крови, а также на показатели минерального обмена (содержание натрия, калия, кальция и хлора).

Анализ этих лабораторных данных позволяет оценить безопасность различных вариантов медикаментозной терапии больных, принимавших участие в исследовании. Предоставлен также качественный и статистический анализ выявленных побочных эффектов при проведении различных вариантов фармакотерапии у больных ГБ в ходе исследования.

**5.1 Влияние различных вариантов фармакотерапии алискиреном и  
небивололом на клинические показатели крови у больных  
гипертонической болезнью**

Клинические показатели крови до начала лечения – количество эритроцитов и лейкоцитов, уровень гемоглобина, СОЭ (см. табл. 5.1), а также биохимические показатели – содержание общего билирубина, креатинина, щелочной фосфатазы, АлАТ и АсАТ (см. табл. 5.2.) у больных всех пяти групп статистически значимых различий не имели ( $p > 0,05$ ). Таким образом, исходные значения показателей общего анализа крови, а также биохимических

показателей плазмы крови у больных всех групп сопоставимы, что свидетельствует об отсутствии между ними различий.

В ходе проведения фармакотерапевтических мероприятий у больных всех групп в течение восьми недель не наблюдалось клинически значимых изменений со стороны общего анализа крови (табл. 5.1).

*Таблица 5.1*

**Изменения гематологических показателей больных гипертонической болезнью при проведении различных вариантов фармакотерапии,  $\bar{X} \pm m$**

Период лечения	1 группа (n=41)	2 группа (n=40)	3 группа (n=43)
Эритроциты, Т/л			
До лечения	4,51±0,20	4,53±0,21	4,51±0,19
8 недель	4,51±0,20	4,52±0,22	4,51±0,20
Гемоглобин, г/л			
До лечения	134,25±7,55	134,61±7,47	134,49±7,38
8 недель	134,48±7,55	134,55±6,95	134,85±7,11
Лейкоциты, Г/л			
До лечения	6,40±0,89	6,43±0,88	6,41±0,86
8 недель	6,42±0,88	6,43±0,86	6,40±0,89
СОЭ, мм/час.			
До лечения	7,06±0,86	7,05±0,89	7,04±0,88
8 недель	7,01±0,88	6,95±0,87	6,91±0,87

Среднее значение показателя количества эритроцитов во всех группах больных до начала исследования находилось в диапазоне 4,51-4,53 Т/л. К моменту окончания лечения (восемь недель) этот показатель статистически значимо не менялся ( $p < 0,05$ ) и находился в диапазоне 4,51-4,52 Т/л (см. табл. 5.1).

Недостоверными были также изменения со стороны уровня гемоглобина у больных всех трех групп. Так, в 1-ой группе пациентов до начала лечения среднее значение показателя уровня гемоглобина составляло 134,25 г/л, а к концу восьмой недели проведения антигипертензивной фармакотерапии 134,48 г/л ( $p < 0,05$ ) (см. табл. 5.1). Во 2-ой и 3-ей группах больных изменения показателя уровня гемоглобина в ходе исследования менялись соответственно от значения 134,61 г/л до 134,55 г/л и 134,49 г/л до 134,85 г/л ( $p > 0,05$ ).

Не было достоверных изменений и со стороны количества лейкоцитов у больных всех трех групп в течение всего срока лечения. Колебания среднего значения этого показателя у всех больных находились в пределах от 6,40 Г/л до 6,43 Г/л (см. табл. 5.1), что свидетельствует об отсутствии влияния любого варианта фармакотерапии на лейкоцитарную формулу. Не наблюдалось достоверных изменений и со стороны показателя СОЭ; этот показатель у больных всех групп находился в пределах физиологической нормы, а именно в диапазоне от 7,06 мм/час до 6,91 мм/час (см. табл. 5.1).

Анализируя динамику биохимических показателей крови (содержание общего билирубина, АлАТ, АсАТ, щелочной фосфатазы и креатинина) больных ГБ в зависимости от проводимой антигипертензивной фармакотерапии в группах, можно отметить, что все варианты лечения не оказывают на эти показатели существенного влияния (табл. 5.2 ).

*Таблица 5.2*

**Изменения биохимических показателей крови больных гипертонической болезнью при проведении различных вариантов фармакотерапии,  $\bar{X} \pm m$**

Период лечения	1 группа (n=41)	2 группа (n=40)	3 группа (n=43)
Билирубин, ммоль/л			
До лечения	7,04±0,88	7,05±0,87	7,05±0,86
8 недель	7,05±0,85	7,05±0,84	7,06±0,86
Креатинин, мкмоль/л			
До лечения	78,09±5,67	77,53±5,81	77,78±5,69
8 недель	76,87±6,12	78,02±5,70	76,59±6,12
Щелочная фосфатаза, Ед/л			
До лечения	98,56±6,18	101,98±5,81	99,94±6,86
8 недель	99,64±6,33	100,04±5,87	100,18±6,82
АсАТ, Ед/л			
До лечения	23,96±1,75	23,34±1,27	23,76±1,23
8 недель	23,52±1,31	23,28±1,21	23,96±1,71
АлАТ, Ед/л			
До лечения	24,22±1,29	23,56±1,32	23,06±1,33
8 недель	24,19±1,44	23,52±1,39	23,10±1,26

Так, у больных 1-ой группы до начала лечения среднее значение показателя уровня билирубина составляло 7,04 ммоль/л, а после двух месяцев лечения – 7,05 ммоль/л (см. табл. 5.2). У больных 2-ой и 3-й групп динамика среднего значения показателя уровня билирубина была соответственно такой до начала лечения – 7,05 ммоль/л и 7,05 ммоль/л. После восьми недель терапии – 7,05 ммоль/л и 7,06 ммоль/л соответственно. Во всех случаях изменений со стороны этого показателя статистически значимых различий не выявлено ( $p>0,05$ ).

Не наблюдалось статистически значимых различий ( $p>0,05$ ) в течение восьми недель медикаментозного лечения больных ГБ II стадии со стороны уровня креатинина (см. табл. 5.2). В 1-ой группе больных среднее значение этого показателя до начала лечения составляло  $78,50\pm5,79$  мкмоль/л, а в конце периода наблюдения –  $78,09\pm5,67$  мкмоль/л. У больных 2-ой и 3-ей групп среднее значение этого показателя составляло  $77,53\pm5,81$  мкмоль/л и  $77,78\pm5,69$  мкмоль/л, а в конце восьмой недели он оставался практически без изменения и составлял соответственно  $78,02\pm5,70$  мкмоль/л и  $76,59\pm6,12$  мкмоль/л (см. табл. 5.2). Уровень креатинина во всех группах пациентов оставался без существенных колебаний к концу восьмой недель лечения, статистически значимых различий не выявлено ( $p>0,05$ ).

Изменения со стороны показателей уровня ферментов печени – щелочной фосфатазы, АЛАТ и АсАТ во всех группах больных ГБ II стадии носили подобный характер, были незначительными и не достоверными ( $p>0,05$ ). Так, уровень щелочной фосфатазы в 1-ой, 2-ой и 3-ей группах до начала проведения лечения составлял  $98,56\pm6,18$  Ед/л;  $101,98\pm5,81$  Ед/л и  $99,94\pm6,86$  Ед/л соответственно (см. табл. 5.2). Данные значения уровня щелочной фосфатазы находились пределах нормы, а проведение фармакотерапевтических мероприятий в течение восьми недель не вызвало их существенных изменений. В конце исследования значение этого показателя составили  $99,64\pm6,33$  Ед/л;  $100,04\pm5,87$  Ед/л и  $100,18\pm6,82$  Ед/л соответственно в 1-ой, 2-ой и 3-ей группах, статистически значимых различий не выявлено ( $p>0,05$ ).

Практически похожей была динамика показателей уровней АлАТ и АсАТ у больных всех групп. До начала лечения значение АсАТ и АлАТ в 1-ой, 2-ой и 3-ей группах соответственно составляли  $23,96 \pm 1,75$  Ед/л и  $24,22 \pm 1,29$  Ед/л;  $23,34 \pm 1,27$  Ед/л и  $23,56 \pm 1,32$  Ед/л;  $23,76 \pm 1,23$  Ед/л и  $23,06 \pm 1,33$  Ед/л (табл. 5.2).

Антигипертензивная фармакотерапия, проводимая в группах больных ГБ II стадии не вызывает статистически значимого ( $p > 0,05$ ) повышения/снижения этих показателей в течение восьми недель. В конце указанного срока значения уровней этих ферментов составили  $23,52 \pm 1,31$  Ед/л и  $24,19 \pm 1,44$  Ед/л;  $23,28 \pm 1,21$  Ед/л и  $23,52 \pm 1,39$  Ед/л;  $23,96 \pm 1,71$  Ед/л и  $23,10 \pm 1,26$  Ед/л соответственно в 1-ой, 2-ой и 3-ей группах больных (см. табл. 5.2). Все изменения показателей были недостоверны ( $p > 0,05$ ).

*Таблица 5.3*

**Изменения показателей минерального обмена больных гипертонической болезнью при проведении различных вариантов фармакотерапии, в  $\bar{X} \pm m$**

Период лечения	1 группа (n=41)	2 группа (n=40)	3 группа (n=43)
Натрий, ммоль/л			
До лечения	$143,21 \pm 1,36$	$141,04 \pm 1,48$	$142,01 \pm 1,39$
8 недель	$140,22 \pm 1,40$	$140,92 \pm 1,41$	$140,76 \pm 1,50$
Калий, ммоль/л			
До лечения	$4,40 \pm 0,74$	$4,41 \pm 0,72$	$4,40 \pm 0,73$
8 недель	$4,41 \pm 0,69$	$4,43 \pm 0,68$	$4,41 \pm 0,71$
Кальций, ммоль/л			
До лечения	$2,30 \pm 0,09$	$2,28 \pm 0,11$	$2,29 \pm 0,09$
8 недель	$2,31 \pm 0,06$	$2,30 \pm 0,08$	$2,28 \pm 0,11$
Хлор, мкмоль/л			
До лечения	$102,11 \pm 1,71$	$101,02 \pm 1,59$	$101,95 \pm 1,51$
8 недель	$101,99 \pm 1,46$	$100,89 \pm 1,63$	$101,80 \pm 1,38$

Важным моментом является отсутствие существенного влияния проводимой антигипертензивной фармакотерапии на минеральный обмен. Так, уровни натрия, калия, кальция и хлора до лечения в 1-ой группе составляли соответственно  $143,21 \pm 1,36$  ммоль/л;  $4,40 \pm 0,74$  ммоль/л;  $2,30 \pm 0,09$  ммоль/л и  $102,11 \pm 1,71$  мкмоль/л; во 2-ой группе:  $141,04 \pm 1,48$  ммоль/л;  $4,41 \pm 0,72$  ммоль/л;  $2,28 \pm 0,11$  ммоль/л;

$101,02 \pm 1,59$  мкмоль/л; в 3-ей группе:  $142,01 \pm 1,39$  ммоль/л;  $4,40 \pm 0,73$  ммоль/л;  $2,29 \pm 0,09$  ммоль/л;  $101,95 \pm 1,51$  мкмоль/л (см. табл. 5.3). Не наблюдалось статистически значимого изменения ( $p < 0,05$ ) уровней натрия, калия, кальция и хлора в течение восьми недель лечения у больных всех групп.

При проведении дисперсионного анализа статистически значимых различий не выявлено. Это означает, что все обнаруженные изменения носят случайный, а не закономерный характер, то есть результаты принадлежат одной генеральной совокупности.

Таким образом, продемонстрировано, что при проведении различных вариантов фармакотерапии (алискирен 150-300 мг/сутки, небиволол 5-10 мг/сутки или алискирен 150 мг/сутки + небиволол 5 мг/сутки) не возникает негативного воздействия на процессы кроветворения, а также основные обменные процессы в организме.

В целом, оценивая влияние медикаментозного лечения в течение восьми недель, можно сделать заключение, что все изученные варианты фармакотерапии ГБ II стадии безопасны. Ни один из применённых в исследовании медикаментозных препаратов не оказал негативного воздействия на гемопоэз, не вызывал изменений со стороны основных видов обмена (азотистого и минерального). Это позволяет рассчитывать на отсутствие или минимальное негативное воздействие на органы и системы при более длительном применении этих препаратов.

## **5.2 Переносимость различных вариантов фармакотерапии алискиреном и небивололом больными гипертонической болезнью**

В ходе исследования установлено, что все пациенты, как видно из таблицы 5.4, переносили все варианты проводимой фармакотерапии «хорошо» и «отлично». Выводы базировались на результатах субъективной оценки пациентами переносимости им лечения.

Таблица 5.4

**Оценка больными гипертонической болезнью переносимости различных вариантов фармакотерапии, [абс. (%±m%)]**

Период лечения	1 группа (n=41)	2 группа (n=40)	3 группа (n=43)
<b>Оценка переносимости «отлично»</b>			
До лечения	—	—	—
2 недели	34 (82,9±5,9)	32 (80,0±6,3)	35 (81,4±5,9)
4 недели	33 (80,5±6,2)	32 (80,0±6,3)	36 (83,7±5,6)
8 недель	33 (80,5±6,2)	31 (77,5±6,6)	36 (83,7±5,6)
<b>Оценка переносимости «хорошо»</b>			
До лечения	—	—	—
2 недели	7 (17,1±5,9)	8 (20,0±6,3)	7 (18,6±5,9)
4 недели	8 (19,5±6,2)	8 (20,0±6,3)	6 (16,3±5,6)
8 недель	8 (19,5±6,2)	9 (22,5±6,6)	6 (16,3±5,6)
<b>Оценка переносимости «удовлетворительно»</b>			
До лечения	—	—	—
2 недели	—	—	—
4 недели	—	—	—
8 недель	—	—	—
<b>Оценка переносимости «неудовлетворительно»</b>			
До лечения	—	—	—
2 недели	—	—	—
4 недели	—	—	—
8 недель	—	—	—

Ни один из пациентов, получающих любой из вариантов фармакотерапии (алискирен 150-300 мг/сутки, или небиволол 5-10 мг/сутки, или алискирен 150 мг/сутки + небиволол 5 мг/сутки), не оценил переносимость терапии как «удовлетворительную» или «неудовлетворительную». Не было ни одного случая отмены проводимой фармакотерапии по причине «неудовлетворительной» ее переносимости. Это свидетельствует в пользу того, что все предложенные варианты антигипертензивной фармакотерапии для больных ГБ II стадии могут использоваться длительное время.

Из анализа таблицы 5.4 можно заключить, что одинаковое количество больных в группах оценивали переносимость лечения на «отлично» и «хорошо». Статистически значимого различия распределения значений оценок

больными переносимости терапии для всех групп сравнения не выявлено ( $p>0,05$ ).

При указании на «отличную» переносимость лечения пациенты не предъявляли никаких жалоб, связанных, по их мнению, с терапией, которая им проводилась.

Ряд пациентов предъявляли жалобы, которые, по их мнению, имели связь с проводимой им антигипертензивной терапией.

В таблице 5.5 отражено количество больных, которые указывали на отдельные жалобы, а также частота возникновения жалоб. Все жалобы, описанные больными, были ожидаемые, поскольку заявлены производителями как побочные эффекты данных медикаментозных препаратов. Таким образом, эти жалобы были определены как побочные эффекты ЛС, включенных в антигипертензивную фармакотерапию.

*Таблица 5.5*

**Частота возникновения побочных эффектов при проведении различных вариантов фармакотерапии у больных гипертонической болезнью**

[абс. (% ± m%)]

Период лечения	1 группа (n=41)	2 группа (n=40)	3 группа (n=43)
До лечения	—	—	—
2 недели	7 (17,1±5,9)	8 (20,0±6,3)	7 (18,6±5,6)
4 недели	8 (19,5±6,2)	8 (20,0±6,3)	6 (16,3±5,3)
8 недель	8 (19,5±6,2)	9 (22,5±6,6)	6 (16,3±5,3)

Данные, приведенные в таблице 5.5, показывают, что от 16,3% до 20,0% больных всех групп в течение восьми недель лечения отмечали те или иные жалобы. Частота возникновения жалоб была незначительной, 1-2 раза в месяц, и она практически не увеличивалась на протяжении всего лечения. Статистически значимого изменения их частоты на разных этапах лечения не выявлено ( $p>0,05$ ).

Во всех случаях отмечаемые больными жалобы были следующие: «головная боль», «повышенная утомляемость», «тошнота», «сухой кашель» и

«нарушение сна» (см. табл. 5.6). Эти жалобы носили периодический характер и не вызывали беспокойства у больных. Случаев необходимости отмены лечения из-за развития побочных эффектов ЛС не было. Следует также отметить, что структура зарегистрированных случаев побочного действия ЛС при проведении антигипертензивной фармакотерапии носили однотипный характер. В таблице 5.6 они расположены по мере убывания их распространенности.

*Таблица 5.6*

**Структура зарегистрированных случаев побочного действия лекарственных средств при проведении различных вариантов фармакотерапии больным гипертонической болезнью (% ± m%)**

Побочные эффекты	1 группа (n=41)	2 группа (n=40)	3 группа (n=43)
Через 2 недели лечения			
Головная боль	4 (9,8±4,6)	4 (10,0±4,7)	3 (7,0±3,9)
Повышенная утомляемость	2 (4,9±3,4)	1 (2,5±2,5)	2 (4,7±3,2)
Сухость во рту	—	1 (2,5±2,5)	1 (2,3±2,3)
Сухой кашель	—	1 (2,5±2,5)	1 (2,3±2,3)
Нарушения сна	1 (2,4±2,4)	1 (2,5±2,5)	—
Через 4 недели лечения			
Головная боль	4 (9,8±4,6)	4 (10,0±4,7)	3 (7,0±3,9)
Повышенная утомляемость	2 (4,9±3,4)	1 (2,5±2,5)	1 (2,3±2,3)
Сухость во рту	1 (2,4±2,4)	—	1 (2,3±2,3)
Сухой кашель	—	2 (5,0±3,4)	1 (2,3±2,3)
Нарушения сна	1 (2,4±2,4)	1 (2,5±2,5)	—
Через 8 недель лечения			
Головная боль	4 (9,8±4,6)	4 (10,0±4,7)	3 (7,0±3,9)
Повышенная утомляемость	2 (4,9±3,4)	2 (5,0±3,4)	1 (2,3±2,3)
Сухость во рту	1 (2,4±2,4)	—	1 (2,3±2,3)
Сухой кашель	—	2 (5,0±3,4)	1 (16,6±)
Нарушения сна	1 (2,4±2,4)	1 (2,5±2,5)	—

Таким образом, в этом разделеделено внимание анализу безопасности и переносимости лечения больными ГБ II стадии с применением моно- и комбинированной терапии алискиреном и небивололом и доказано, что:

- монотерапия (алискирен 150-300 мг/сутки или небиволол 5-10 мг/сутки) и комбинированная антигипертензивная фармакотерапия (алискирен 150 мг/сутки + небиволол 5 мг/сутки) в течение восьми недель не вызывает негативных изменений со стороны гематологических (содержания эритроцитов, лейкоцитов, гемоглобина, а также СОЭ), биохимических (общего билирубина, креатинина, щелочной фосфатазы, АлАТ и АсАТ), а также показателей минерального обмена (содержания натрия, калия, кальция и хлора);
- монотерапия (алискирен 150-300 мг/сутки или небиволол 5-10 мг/сутки) и комбинированная антигипертензивная фармакотерапия (алискирен 150 мг/сутки + небиволол 5 мг/сутки) в течение восьми недель переносится больными «отлично» и «хорошо» в 100% случаев.

## АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

АГ является крупнейшей в истории человечества пандемией, определяющей структуру ССЗ и смертности. Распространенность АГ в мире среди взрослого населения составляет более 30% (более 1 млрд.) [4; 20; 21; 29; 36; 106]. В 90% случаев АГ определяется как первичная (эссенциальная, идиопатическая) или ГБ, когда причина АГ неизвестна [6; 21; 29; 34; 39; 43; 63; 65].

Адекватная фармакотерапия ГБ всегда была непростой задачей, что обусловлено большим количеством различных клинико-патогенетических вариантов ГБ, большим количеством АГЛС с разнообразными механизмами действия и невозможностью прогнозирования эффективности того или иного ЛС [2; 3; 8; 10; 42; 46; 53; 56].

При отсутствии установленной причины возникновения ГБ обеспечить этиотропное лечение не представляется возможным. Фармакотерапия ГБ может быть не симптоматической, но патогенетической, т.к. она влияет на патогенетические механизмы формирования и прогрессирования АГ [1; 3; 5; 10; 194]. Комбинированное применение АГЛС, которое обеспечивает воздействие на различные патогенетические механизмы АГ, дает возможность повысить эффективность лечения. В то же время и комбинированное лечение не всегда дает желаемый результат. Это происходит чаще из-за того, что отдельные аспекты патогенеза ГБ остаются за пределами медикаментозного воздействия [3; 8; 62; 63; 68; 84].

Чрезвычайное значение РАС в патогенезе ГБ, развитии поражений органов-мишеней объясняет то, что модуляторы активности этой нейро-гуморальной системы уже более 40 лет являются одними из самых применяемых при ГБ ЛС. Фармакологический контроль состояния РАС обеспечивается тремя группами ЛС: ИАПФ, БАР и ПИР [11; 16; 24; 31; 76; 85; 94; 105; 108; 117]. Главный ожидаемый результат применения этих ЛС – уменьшение негативного влияния основного эффектора РАС – АТ II. Каскад

его синтеза из АТГ запускает ренин, который высвобождается ЮГА почек; АТ I, образовавшийся из АТГ при участии АПФ, трансформируется в «ключевое» соединение РАС – АТ II [9; 18; 25; 112; 116].

Длительное применение ИАПФ и БАР приводит к развитию «эффекта ускользания» («escape phenomenon»), который характеризуется снижением эффективности антигипертензивного и органопротективного эффектов. В развитие «escape phenomenon», несомненно, вносит вклад механизм отрицательной обратной связи, который реализуется через прямое действие АТII на ЮГА [11; 31; 37; 94; 102; 104]. Появление ПИР (первый представитель – алискирен), способствующих снижению секреции АТ II, стало рассматриваться как возможный способ достижения полного контроля активности РАС и преодоление «escape phenomenon» [9; 11; 19; 42; 45; 58; 60; 76; 84; 108].

Контроль активности РАС за счет снижения синтеза ренина ЮГА может осуществляться также при использовании  $\beta_1$ -АБ. В этом плане представляет большой интерес высокоселективный  $\beta_1$ -АБ – небиволол. До настоящего времени не предпринималась попытка комбинированного применения алискирена и небиволола. Такая комбинация может дать хороший результат у больных ГБ при применении этих ЛС в малых дозах [1; 15; 32; 50-52; 70; 82; 86; 90; 100].

Целью исследования было повышение эффективности лечения больных ГБ путем обоснования возможности и целесообразности комбинированного применения ингибитора ренина (алискирена) и  $\beta_1$ -АБ (небиволола).

До попытки комбинированного лечения больных ГБ новой комбинацией (алискирен + небиволол) и определения режима дозирования ЛС в этой комбинации, изучалась возможность химического взаимодействия исследуемых нейтральных субстанций – алискирена А (0), небиволола Н (0), а также их протонированных форм (соответственно, A(H<sup>+</sup>) и H(H<sup>+</sup>)). При этом был использован подход, основанный на совместном применении методов квантовой химии и молекулярной динамики; проводилась оценка энергии

внутри- и межмолекулярных взаимодействий в комплексах (агрегатах), образованных исходными молекулами, как при отсутствии растворителя, так и в водной среде [87; 89; 177].

Отметим, что в состав лекарственных препаратов входят именно протонированные формы (катионы) алискирена и небиволола – применяют, соответственно, алискирена гемифумарат и небиволола гидрохлорид. Это приводит к повышению растворимости их в воде и улучшает всасываемость их в желудочно-кишечном тракте. Как показано (рис. 3.1), в составе каждой молекулы есть только одна аминогруппа, которая способна подвергаться протонированию [12; 49; 80; 176].

Таким образом, в реальных условиях *in vivo* в пределах  $\text{pH} \approx 6\text{-}8$  при температуре  $36\text{-}38^\circ\text{C}$  могут существовать четыре типа молекул: две «нейтральные» молекулы (алискирен A(0) и небиволол H(0)) и две их протонированные формы ( $\text{A}(\text{H}^+)$  и  $\text{H}(\text{H}^+)$ ). Это приводит к образованию четырех типов комплексов:  $\text{A}(0)/\text{H}(0)$ ;  $\text{A}(\text{H}^+)/\text{H}(0)$ ;  $\text{A}(0)/\text{H}(\text{H}^+)$  и  $\text{A}(\text{H}^+)/\text{H}(\text{H}^+)$ . Отметим, что последний комплекс следует считать наиболее типичным (близким к реальным условиям), поскольку в его состав входят соответствующие фармакологические (протонированные) формы.

Предварительный анализ природы имеющихся функциональных групп, входящих в состав исследуемых молекул ( $\text{CH}_3\text{O}-$ ;  $-\text{O}-$ ;  $-\text{OH}$ ;  $-\text{CONH}-$ ;  $-\text{CONH}_2$ ;  $-\text{NH}_2$ ;  $-\text{NH}-$ ), их кислотно-основных и других химических свойств показал, что наиболее реакционными являются соответствующие аминогруппы. Они легко протонируют (в кислой среде, где  $\text{pH} < 7$ ) и депротонируют (в щелочной, где  $\text{pH} > 7$ ). Однако эти реакции не приводят к образованию химических связей между исследуемыми молекулами. Но этот факт не исключает наличие физико-химических (межмолекулярных) взаимодействий (ван-дер-ваальсовых, электростатических, гидрофобных, образование водородных связей), поскольку в составе молекул присутствуют электронодонорные и электроноакцепторные центры (они входят в состав функциональных групп, приведенных выше),

образующие локальные области повышенной и пониженной электронной плотности [44; 87; 89; 177].

Представленные некоторые общие характеристики (табл. 3.1) молекул алискирена, небиволола, их катионов и комплексов по результатам расчетов в приближении PM7 [176] по программе MOPAC2012 [177]: площадь поверхности, доступная для молекул воды (Sc), объем молекул (комплексов) (Vc), энергии верхней занятой и нижней вакантной молекулярных орбиталей (МО) (соответственно, ВЗМО и НВМО), дипольный момент ( $\mu$ ) и потенциал ионизации (PI).

Результаты свидетельствуют, что катионы исследуемых молекул и их комплексы имеют высокие дипольные моменты. Это должно приводить к сильному взаимодействию их с молекулами воды в растворе (сольватации), которая способствует диссоциации (распад) агрегатов (комплексов) на отдельные компоненты. Значения энергий граничных орбиталей (ВЗМО и НВМО) свидетельствуют о возможности слабого донорно-акцепторного взаимодействия молекул и их протонированных форм.

О силе такого взаимодействия свидетельствуют результаты анализа термодинамических расчетов (значений теплоты образования ( $H^f$ ), стандартной энталпии ( $\Delta H_{298}^0$ ), стандартной энтропии ( $\Delta S_{298}^0$ ), энергии Гиббса ( $\Delta G_{298}^0$ )), которые были проведены на основе оптимизированной геометрии соединений и комплексов (табл. 3.2).

Результаты расчетов подтверждают, что взаимодействие между исследуемыми молекулами, а также их катионами не приводит к образованию ковалентных химических связей, однако, межмолекулярное взаимодействие присутствует (это, в основном, электростатическое взаимодействие между противоположно заряженными атомами различных молекул, а также ван-дер-ваальсово взаимодействие) [87; 89; 176; 177].

Такое взаимодействие приводит к образованию неустойчивых ассоциатов, которые при обычной температуре и в реальных условиях сольватации, в водной среде должны легко диссоциировать, давая исходные

соединения. Структура межмолекулярного комплекса А(Н<sup>+</sup>)//Н(Н<sup>+</sup>), рассчитанная в квантово-химическом приближении PM7 (рис. 3.2).

Оценку прочности таких ассоциатов проводили, исходя из термодинамических показателей образования исходных соединений и комплексов (теплот образования и энергий Гиббса) и используя следующие общие формулы:

$$Q = H^f_{(A(0) \text{ или } A(H^+))} + H^f_{(H(0) \text{ или } H(H^+))} - H^f_{((A(0) \text{ или } A(H^+)) // (H(0) \text{ или } H(H^+)))};$$

$$\Delta G^0_{298(A(0))} = \Delta H^0_{298(A(0))} - T \cdot \Delta S^0_{298(A(0))};$$

$$\Delta G^0_{298(A(H^+))} = \Delta H^0_{298(A(H^+))} - T \cdot \Delta S^0_{298(A(H^+))};$$

$$\Delta G^0_{298(H(0))} = \Delta H^0_{298(H(0))} - T \cdot \Delta S^0_{298(H(0))};$$

$$\Delta G^0_{298(H(H^+))} = \Delta H^0_{298(H(H^+))} - T \cdot \Delta S^0_{298(H(H^+))};$$

$$\Delta \Delta G^0_{298} = \Delta G^0_{298(A(0) \text{ или } A(H^+))} + \Delta G^0_{298(H(0) \text{ или } H(H^+))} -$$

$$\Delta G^0_{298((A(0) \text{ или } A(H^+)) // (H(0) \text{ или } H(H^+)))}.$$

При этом, чем больше величина Q (тепловой эффект взаимодействия) и чем меньше  $\Delta \Delta G^0_{298}$ , тем энергетически более выгодно образования ассоциата (он более прочный). Как свидетельствуют результаты расчетов термодинамических характеристик комплексообразования (табл. 3.3) во всех случаях образование ассоциатов возможно (реакция экзотермическая), однако, по прочности эти ассоциаты существенно отличаются.

Важным фактом является то, что наименее прочным оказался именно комплекс, который образуется протонированными алискиреном и небивололом – фармакологическими формами этих соединений. Энергия диссоциации его (3,29 ккал/моль) соответствует одной водородной связи [12], что должно приводить к легкому разрушению такой лабильной структуры в водном растворе до исходных компонентов – алискирена и небиволола. Такое слабое взаимодействие компонентов в этом комплексе можно объяснить наличием электростатического отталкивания протонированных алискирена и небиволола, входящих в его состав.

Наиболее прочным оказался комплекс А(0)//Н(Н<sup>+</sup>) благодаря образованию сильных водородных связей с участием группы >NH2(+) протонированных

небиволола и групп  $\text{-NH}_2$ ,  $\text{-OH}$  и  $\text{>C=O}$  нейтральной формы алискирена. Однако и в этом случае сольватация комплекса в водном растворе должна приводить к его существенному ослаблению и диссоциации.

Оценка расстояния между атомами отдельных компонентов в рассмотренных комплексах в области «контакта» показала, что эти расстояния составляют 3-7 Å. Это значительно превышает длину ковалентной связи (примерно 1,3-1,7 Å). Такие расстояния характерны для слабых, легко диссоциирующих комплексов [249]. Кроме того, судьба дисперсионных взаимодействий (диполь-дипольных взаимодействий между атомами, возникающих вследствие образования указанных зарядов при сближении молекул) мала и не превышает 5% (заряды на атомах меняются мало при образовании ассоциатов).

Принимая во внимание совокупность приведенных фактов, можно заключить, что в исследуемых комплексах не образуются ковалентные химические связи между компонентами (во всех случаях силы отталкивания сравнимы с силами притяжения). Исследуемые комплексы лабильны и способны к диссоциации (распаду) на исходные компоненты.

Второй этап исследования комплекса  $\text{A(H}^+/\text{H(H}^+)$  включал изучение его поведения в модельной водной среде с целью оценки влияния растворителя на прочность межмолекулярной связи. Поскольку катионы  $\text{A(H}^+)$ ,  $\text{H(H}^+)$  и комплекс  $\text{A(H}^+/\text{H(H}^+)$  имеют высокие дипольные моменты ( $\mu=8-11 \text{Д}$ ), ожидалось наличие сильного взаимодействия их с молекулами воды в растворе (сольватации), что способствует диссоциации комплекса на отдельные компоненты.

Действительно, результаты расчета в приближении PM7 такого комплекса, окруженного сольватной оболочкой из 256 молекул воды ( $(\text{A(H}^+/\text{H(H}^+))_{\text{SOLV}}$ ) свидетельствуют о сильном росте расстояния между отдельными компонентами в водной среде. Кроме того, между молекулами  $\text{A(H}^+)$  и  $\text{H(H}^+)$  образуется широкая «прослойка» из молекул воды, что препятствует их сближению (рис. 3.3).

Для более детального изучения и сравнения свойств комплексов  $(A(H^+)//H(H^+))$  и  $(A(H^+)//H(H^+))_{SOLV}$  был применен метод молекулярной динамики [149], в котором изучается вращательное и поступательное движение молекул, а также внутримолекулярные движения: колебания атомов и атомных групп, конформационные перестройки, вращения отдельных молекулярных фрагментов. При этом времененная эволюция системы взаимодействующих атомов или частиц отслеживается интегрированием их уравнений движения.

Значение полной энергии ( $E_{tot}$ ) комплексов (рис. 3.4), включая потенциальную и кинетическую энергию, при  $37^\circ C$  подвергаются заметным флуктуациям, однако, в случае сольватированных комплексов они почти в 5 раз больше и достигают 5 ккал/моль. Этот факт однозначно свидетельствует о выраженном ослаблении стабильности комплекса  $(A(H^+)//H(H^+))$  в водной среде, что исключает возможность сближения компонентов и способствует процессу диссоциации.

Дополнительный весомый аргумент (рис. 3.5) в пользу этого дает результат сравнительного анализа флуктуационных изменений межатомных расстояний между отдельными парами атомов ( $r(F\cdots O)$ ,  $r(N\cdots O)$ ,  $r(F\cdots N)$ ) в комплексах  $(A(H^+)//H(H^+))$  и  $(A(H^+)//H(H^+))_{SOLV}$ . Из анализа кривых флуктуационных изменений межатомных расстояний для трех контрольных пар атомов вдоль молекулярно-динамической траектории (рис. 3.5 и 3.6) видно, что в комплексе  $(A(H^+)//H(H^+))$  флуктуации межатомных расстояний составляют 0-2,5 Å, для сольватированных комплексов  $(A(H^+)//H(H^+))_{SOLV}$  они составляют 0-4 Å. Это свидетельствует о значительном усиления диссоциативной тенденции во втором случае. Межатомные расстояния при этом растут и достигают 9-14 Å, что практически исключает возможность взаимодействия между протонированными формами алискирена и небиволола в водной среде.

Принимая во внимание совокупность приведенных фактов, можно сделать вывод, что в водной среде физико-химическое взаимодействие алискирена и небиволола не происходит. Это позволило рекомендовать

изученные соединения для дальнейших исследований с целью совместного использования при лечении ГБ.

На I этапе проводилось скрининговое обследование 166 больных АГ в возрасте 41-67 лет с целью выявления соответствия критериям включения в исследование и отсутствия критериев исключения. Согласно разным причинам 43 ( $25,9 \pm 3,4\%$ ) пациента, от общего количества обследованных, были исключены из исследования.

К началу второго этапа был предложен режим дозирования новой комбинации ЛС (алискирен + небиволол), а именно: алискирен 150 мг/сутки + небиволол 5 мг/сутки.

Во втором этапе исследовании приняли участие 123 больных ГБ II стадии, которые были разделены на 3 группы (таблица 2.2.). Не было выявлено статистически значимых различий распределения больных в трех группах ни по возрасту ( $p=0,81$ ), ни по полу ( $p = 0,92$ ).

Пациенты получали следующую гипотензивную фармакотерапию: монотерапия (алискирен 150-300 мг/сутки) – 41 больной (1-ая группа), монотерапия (небиволол 5-10 мг/сутки) – 40 больных (2-ая группа) комбинированная терапия (алискирен 150 мг/сутки + небиволол 5 мг/сутки) – 43 больных (3-ья группа). Начальная доза алискирена в 1-й группе составляла 150 мг/сутки, но в случае необходимости осуществлялось титрование до 300 мг/сутки через 2 и 4 недели лечения. Во 2-ой группе начальная доза небиволола была 5 мг/сутки, а в случае недостаточной эффективности титровалась до 10 мг/сутки в тот же период, что и для алискирена. В 3-й группе доза алискирена 150 мг/сутки и небиволола 5 мг/сутки была неизменной на протяжении всего периода лечения. Лечение осуществлялось в течение 8 недель. Визиты, во время которых проводились запланированные процедуры исследования, осуществлялись больными на 2-й, 4-й и 8-й неделях.

Не все больные до начала второго этапа получали антигипертензивную терапию. Лечение получали только 112 пациентов; из них 34 – antagonисты кальция (нифедипин, амлодипин), 26 –  $\beta$ -АБ (атенолол, карведилол и др.), 4 –

$\alpha_2$ -адреномиметик (клонидин), 37 – ИАПФ (каптоприл, эналаприл), 11 – комбинированные резерпинсодержащие препараты (адельфан и др.). Алискирен и небиволол до проведения исследования не применял никто. Перед началом исследования отменялась антигипертензивная терапия, которая проводилась ранее.

Основные показатели гемодинамики больных всех групп до начала лечения представлены в таблице 2.3. Показатели САД больных всех групп до начала лечения свидетельствуют о том, что этот уровень выше на  $12,6 \pm 0,3\%$  показателя нормального САД (139 мм рт.ст.); показатели ДАД больных всех групп выше на  $4,9 \pm 0,8\%$  показателя нормального ДАД (89 мм рт.ст.). Статистически значимого различия между группами по этим показателям не обнаружено ( $p > 0,05$ ).

Согласно классификации АГ по уровню АД у больных, которые принимали участие в исследовании, уровень САД ( $158,9 \pm 1,8$  мм рт. ст.) относится ко II степени, а уровень ДАД ( $94,6 \pm 1,2$  мм рт. ст.) – к I степени. По нашему мнению более корректна следующая позиция, согласно которой АГ у больных в этом исследовании будет отнесена ко II степени.

Значения показателей СМАД у больных ГБ II стадии до начала лечения приведены в таблице 2.3. Статистически значимого различия среднего значения показателей СМАД у больных всех трех групп, до начала лечения не выявлено ( $p > 0,05$ ) по критерию Крускала-Уоллиса. Исходно у всех больных отмечались повышенные показатели среднего суточного САД и ДАД (табл. 4.4), т.е.  $> 140$  мм рт.ст. для САД и  $> 90$  мм рт.ст. для ДАД. Показатели СНС САД и ДАД свидетельствуют о том, что больные всех групп относятся к категории «Non-dipper» – с недостаточным снижением АД ночью (СНС АД  $< 10\%$ ). Только 10% больных, которым осуществлялось СМАД, принадлежало к категории «Dipper» – с физиологическим снижением АД ночью (СНС АД – 10-22%), что находилось в пределах статистической погрешности.

Данные, приведенные в таблице 2.4, показывают, что у всех больных ГБ II стадии уровень альдостерона в плазме крови, активности ренина плазмы крови,

суточной экскреции НА с мочой был выше нормальных значений. Таким образом, функциональное состояние САС и РАС у всех больных ГБ II стадии до начала лечения соответствует избыточной активации этих систем. Не выявлено статистически значимого различия по показателям состояния САС и РАС между группами до начала лечения ( $p<0,05$  для всех показателей).

Общеклинические и биохимические показатели (количество эритроцитов, лейкоцитов, содержание гемоглобина, СОЭ, общий билирубин и креатинин, щелочная фосфатаза, АсАТ, АлАТ, натрий и калий) больных всех групп до начала лечения (табл. 2.5) находятся в пределах возрастной нормы и не имеют статистически значимых различий ( $p>0,05$ ). Не выявлено статистически значимого различия по общеклиническим и биохимическим показателям между группами до начала лечения ( $p<0,05$  для всех показателей).

Переносимость фармакотерапии оценивалась на каждом визите (2, 4 и 8 недель лечения) на основании субъективных симптомов и ощущений, которые сообщались пациентом, и объективных данных, полученных исследователем в процессе обследования. Учитывалась частота возникновения и характер побочных реакций. Переносимость больными фармакотерапии осуществлялось по предложенной шкале, согласно которой больные оценивали лечение как «отлично», «хорошо», «удовлетворительно» и «неудовлетворительно» переносимое.

Оценке «отлично» отвечало отсутствие каких-либо жалоб при проведении фармакотерапии; слабая степень выраженности одной-двух жалоб отвечала оценке «хорошо»; при наличии жалоб в количестве более двух умеренной степени выраженности переносимость оценивалась как «удовлетворительная»; на «неудовлетворительно» оценивалась переносимость в случаях наличия более трех жалоб значительной степени выраженности [70]. Переносимость фармакотерапии оценивали по процентному распределению больных отдельно в каждой группе.

Антигипертензивная монотерапия (алискирен, небиволол: 1-я и 2-я группы), за весь период наблюдения (8 недель) способствовала изменениям:

снижению офисного САД на  $16,1\pm1,3\%$  и  $15,5\pm1,2\%$ , соответственно; офисного ДАД на  $15,5\pm1,1\%$  и  $14,5\pm1,1\%$ , соответственно, а также обеспечивала достижение нормотонических показателей (офисного САД  $<140$  мм рт. ст.; офисного ДАД  $<90$  мм рт.ст.) после 4 недель лечения (различия статистически значимы,  $p<0,05$ ) (табл. 4.1 и 4.2).

Наиболее эффективным вариантом фармакотерапии была комбинация алискирен + небиволол. Этот вариант фармакотерапии способствовал: снижению ( $p<0,05$ ) офисного САД (на  $18,8\pm1,2\%$ ) и офисного ДАД (на  $18,6\pm0,9\%$ ); обеспечивал достижение нормотонических показателей офисного САД и офисного ДАД после 2 недель лечения (табл. 4.1 и 4.2).

**Динамика ЧСС (уд./мин.)** В течение всего времени лечения у больных гипертонической болезнью при проведении различных вариантов фармакотерапии алискиреном и небивололом приведена в таблице 4.3. У больных 1-ой группы, которые получали монотерапию алискиреном, показатель ЧСС практически не менялся. В тоже время, у больных 2-ой и 3-й групп, начиная со 2-ой недели лечения, выявлено статистически значимое ( $p<0,001$ ) отличие от показателей ЧСС до начала проведения медикаментозной терапии. Этот факт имеет свое объяснение: небиволол, как  $\beta_1$ -АБ, уменьшает ЧСС, оказывая кардиодепрессивное влияние. Эти свойства препарата сохраняются также при его применении в комбинации с алискиреном (табл. 4.3). На наш взгляд, это имеет положительное значение, так как уменьшение ЧСС влияет на уменьшение минутного объема крови, который является одним из основных показателей, определяющих уровень АД у человека.

Анализ динамики изменений показателей СМАД (табл. 4.4) демонстрирует, что у больных ГБ II стадии, получавших монотерапию алискиреном и небивололом (1.1 и 2.1 группы), а также комбинированную терапию этими же ЛС (группа 3.1) до начала лечения показатели САД и ДАД не отличались ( $p>0,05$ ). Исходно у всех больных отмечались повышенные показатели среднего суточного САД и ДАД (табл. 4.4), т.е.  $>140$  мм рт.ст. для САД и  $>90$  мм рт.ст. для ДАД.

Показатели СНС САД и ДАД свидетельствуют о том, что больные всех групп относятся к категории «Non-dipper» – с недостаточным снижением АД ночью (СНС АД <10%). Только 10% больных, которым осуществлялось СМАД, принадлежало к категории «Dipper» – с физиологическим снижением АД ночью (СНС АД – 10-22%), что находилось в пределах статистической погрешности.

В процессе лечения показатели АД (для среднего суточного САД и ДАД), ИП, ГВИ (как для САД, так и для ДАД) снижались ( $p<0,05$ ) во всех группах больных (табл. 4.4). Так, суточные значения САД ср. и ДАД ср. у больных групп 1.1 и 2.1 за 8 недель лечения уменьшились на  $11,5\pm0,2\%$  и  $13,2\pm0,3\%$ , соответственно;  $11,1\pm0,2\%$  и  $13,1\pm0,2\%$  соответственно. Более весомым снижение показателей САД ср. и ДАД ср. в группе больных, которые получали комбинацию алискирен (150 мг/сутки) + небиволол (5 мг/сутки) – группа 3.1, а именно, на  $13,9\pm0,3\%$  и  $18,2\pm0,5\%$ ; для этих показателей выявлено статистически значимое ( $p<0,05$ ) отличие от показателей 1.1 и 2.1 групп (табл. 4.4).

Как уже отмечалось, ИП – показатель, по которому можно судить о том, какая гипертоническая нагрузка действует на организм (т.е. в течение какого времени наблюдается повышенное АД и на сколько, в среднем, он превышает верхнюю границу диапазона). Поскольку площадь зависит не только от величины подъема давления, но и от продолжительности эпизода, это необходимо учитывать при анализе дневных иочных эпизодов и сравнительной оценке ИП в процессе лечения. Анализ изменений показателей ИП (как для САД, так и для ДАД) был следующим: у больных групп 1.1 и 2.1 за 8 недель лечения они снижались ( $p<0,05$ ) на  $12,7\pm0,4\%$  и  $44,8\pm3,3\%$ ;  $11,8\pm0,3\%$  и  $48,0\pm3,5\%$  соответственно (табл. 4.4). В то же время у больных группы 3.1, которые получали комбинированную терапию алискиреном и небивололом, снижение ( $p<0,05$ ) показателя ИП (САД и ДАД) были следующими:  $24,2\pm1,4\%$  и  $50,7\pm3,5\%$  (табл. 4.4). Для этого показателя выявлено статистически значимое ( $p<0,05$ ) отличие от показателей 1.1 и 2.1 групп, что свидетельствует о более высокой эффективности этого способа лечения.

Также анализировался интегральный показатель перегрузки организма давлением – ГВИ (%), который показывает, в каком проценте измерений АД было выше нормы (табл. 4.4). В работе мы ориентировались на следующие значения ГВИ: нормальный – < 15%; пограничный – ≥ 15%, повышенный – ≥ 30%. У больных 1.1 и 2.1 групп снижение ( $p<0,05$ ) показателя ГВИ (САД и ДАД) были следующими:  $57,5\pm4,4\%$  и  $58,4\pm4,8\%$ ;  $57,5\pm4,7\%$  и  $59,3\pm5,1\%$  соответственно (табл. 4.4). Этот показатель у больных 1.1 и 2.1 групп перешел из категории «повышенный» ( $\geq 30\%$ ), а именно у всех больных он был  $> 30\%$ , к категории «пограничный» ( $\geq 15\%$ ). В то же время наиболее существенным снижение ( $p<0,05$ ) ГВИ наблюдалось у больных группы 3.1 (соответственно для САД и ДАД):  $62,3\pm6,2\%$  и  $61,1\pm5,9\%$ .

Анализ ИП и ГВИ в группах наблюдения свидетельствует об эффективности медикаментозной терапии во всех группах. Если сравнивать средние значения показателей АД, а именно ИП, ГВИ (как для САД, так и для ДАД) у больных групп 1.1 и 2.1 через 8 недель от начала лечения с группой 3.1, то следует отметить статистически значимо ( $p<0,05$ ) лучшие результаты в группе 3.1, нежели в группах 1.1 и 2.1. Таким образом, наиболее эффективной в течение 8 недель была терапия, которая представляла собой комбинацию алискирена (150 мг/сутки) и небиволола (5 мг/сутки).

Показатели же СНС (как САД, так и ДАД), соответственно, повышались ( $p<0,05$ ). При этом следует отметить, что через 8 недель от начала лечения средние значения практически всех показателей у больных групп 1.1 и 2.1 статистически значимо не отличались ( $p>0,05$ ), а в группе 3.1 они отличались как от группы 1.1, так и (в большинстве случаев) от группы 2.1 ( $p<0,05$ ). Показатели СНС (%) для САД и ДАД через 8 недель в группах 1.1 и 2.1 были низкими:  $13,4\pm0,3\%$  и  $12,8\pm0,3\%$ ;  $13,5\pm0,3\%$  и  $13,1\pm0,3\%$  соответственно. Наиболее существенной СНС была у больных группы 3.1 (табл. 4.3), получавших комбинированную терапию алискирен + небиволол. Показатели СНС (%) для САД и ДАД у больных группы 3.1 составляли  $16,8\pm0,4\%$  и  $17,2\pm0,4\%$  соответственно.

В то же время надо отметить, что у больных всех групп к концу 8-ой недели лечения был достигнут показатель нормального значения СНС (то есть «суточного индекса»); оптимальным считается ночное снижение АД на 10-22% от уровня дневного АД. Таким образом, можно констатировать, что больные всех групп благодаря проведению антигипертензивной фармакотерапии перешли в категорию «Dipper» – с физиологическим снижением АД ночью (СНС АД – 10-22%). Этот факт свидетельствует, что все использованные варианты фармакотерапии были эффективными.

Эффективность антигипертензивной терапии позволяет оценивать также показатель ИП, по которому можно судить о том, какая гипертоническая нагрузка действует на организм (т.е. в течение какого времени наблюдается повышенное АД и на сколько, в среднем, оно превышает верхнюю границу нормы). Этот показатель статистически значимо ( $p<0,05$ ) уменьшался у больных всех групп (табл. 4.4), но наиболее существенным было снижение у больных, получавших комбинированную терапию алискиреном и небивололом: на  $24,3\pm2,2\%$  и  $50,5\pm5,9\%$  для САД и ДАД соответственно.

Как видно из таблицы 4.5 у больных всех трех групп до начала лечения показатели уровней альдостерона в плазме крови, АРП и суточной экскреции НА с мочой не отличались ( $p>0,05$ ). Функциональное состояние САС и РАС у всех больных ГБ до начала лечения соответствует повышенной активации этих систем, что определяется их вовлечением в патогенетические механизмы АГ.

В процессе лечения показатели функционального состояния САС и РАС снижались ( $p<0,05$ ) во всех группах больных (табл. 4.5). Так, уровень альдостерона в плазме крови за 8 недель лечения уменьшился на  $25,7\pm5,0\%$  у больных 1-ой группы; на  $26,2\pm3,5\%$  – 2-ой группы; на  $35,1\pm3,1\%$  – 3-й группы.

Такая же тенденция наблюдалась и по другим показателям: уровень АРП уменьшился на  $13,9 \pm 4,5\%$ ;  $14,1 \pm 2,3\%$  и  $27,3 \pm 4,4\%$  соответственно в 1-й, 2-й и 3-й группах. Уровень суточной экскреции НА с мочой в этих же самых группах больных уменьшался соответственно на  $15,7\pm2,5\%$ ;  $16,5\pm2,5\%$  и  $26,2\pm2,4\%$  (табл.4.5).

Таким образом, мы видим, что монотерапия алискиреном и небивололом у больных ГБ II стадии способствует уменьшению показателей повышенного функционального состояния САС и РАС, а именно уровней альдостерона в плазме крови, АРП и суточной экскреции НА с мочой. В то же время комбинированная терапия алискиреном и небивололом у этого же контингента больных позволяла эффективнее преодолевать чрезмерную активность САС и РАС.

В таблице 4.6 приведены результаты корреляционного анализа показателей, полученных в результате проведенного лечения. При проведении анализа выявлена сильная положительная корреляционная связь показателей САД и уровня альдостерона в плазме крови ( $r=0,752$ ,  $p<0,05$ ), а также положительная корреляционная связь средней степени выраженности показателей САД и ДАД ( $r=0,571$ ,  $p<0,05$ ), показателей САД и уровня АРП ( $r=0,653$ ,  $p<0,05$ ), показателей САД и суточной экскреции НА с мочой ( $r=0,675$ ,  $p<0,05$ ). Аналогичные связи, но меньшей степени выраженности, обнаружены для показателей ДАД.

Нами была проведена оценка риска неэффективности проводимых вариантов фармакотерапии по показателям офисного САД и ДАД во всех группах больных. До проведения лечения все пациенты 1-ой, 2-ой и 3-ей групп имели повышенный показатель офисного САД. Как было установлено, если на второй неделе лечения, во всех группах произошло статистически значимое ( $p<0,001$ ) снижение показателя офисного САД (разница между группами не является статистически значимой), то на четвертой неделе у пациентов 3-ей группы значение показателя офисного САД было статистически значимо ( $p<0,05$ ) ниже, чем у пациентов 1-ой и 2-ой групп.

Клинические показатели крови до начала лечения – количество эритроцитов и лейкоцитов, уровень гемоглобина, СОЭ (табл. 5.1), а также биохимические показатели – содержание общего билирубина, креатинина, щелочной фосфатазы, АлАТ и АсАТ (табл. 5.2.) у больных всех трех групп статистически значимых различий не имели ( $p> 0,05$ ). Таким образом,

исходные значения показателей общего анализа крови, а также биохимических показателей плазмы крови у больных всех групп сопоставимы, что свидетельствует об отсутствии различий между группами.

В ходе проведения фармакотерапевтических мероприятий у больных всех групп в течение восьми недель не наблюдалось клинически значимых изменений со стороны общего анализа крови (табл. 5.1).

Среднее значение показателя количества эритроцитов во всех группах больных до начала исследования находилось в диапазоне 4,51-4,53 Т/л (табл. 5.1). К моменту окончания лечения (восемь недель) этот показатель статистически значимо не менялся ( $p < 0,05$ ) и находился в диапазоне 4,51-4,52 Т/л (табл. 5.1).

Недостоверными были также изменения со стороны уровня гемоглобина у больных всех трех групп. Так, в 1-ой группе пациентов до начала лечения среднее значение показателя уровня гемоглобина составляло 134,25 г/л, а к концу восьмой недели проведения антигипертензивной фармакотерапии 134,48 г/л ( $p < 0,05$ ) (табл. 5.1). Во 2-ой и 3-ей группах больных изменения показателя уровня гемоглобина в ходе исследования менялись соответственно от значения 134,61 г/л до 134,55 г/л и 134,49 г/л до 134,85 г/л ( $p > 0,05$ ) (табл. 5.1).

Не было выявлено достоверных изменений и со стороны количества лейкоцитов у больных всех трех групп в течение всего срока лечения. Колебания среднего значения этого показателя у всех больных находились в пределах от 6,40 Г/л до 6,43 Г/л (см. табл. 5.1), что свидетельствует об отсутствии влияния любого варианта фармакотерапии на лейкоцитарную формулу. Не наблюдалось достоверных изменений и со стороны показателя СОЭ; этот показатель у больных всех групп находился в пределах физиологической нормы, а именно в диапазоне от 6,91 мм/час до 7,06 мм/час (табл. 5.1).

Анализируя динамику изменений со стороны биохимических показателей крови (содержание общего билирубина, АлАТ, АсАТ, щелочной фосфатазы и

креатинина) больных ГБ в зависимости от проводимой антигипертензивной фармакотерапии в группах, можно отметить, что все варианты лечения не оказывают на эти показатели существенного влияния (табл. 5.2).

Так, у больных 1-ой группы до начала лечения среднее значение показателя уровня билирубина составляло 7,04 ммоль/л, а после 8 недель лечения – 7,05 ммоль/л (табл. 5.2). У больных 2-ой и 3-й групп среднее значение показателя уровня билирубина до начала лечения составляло соответственно 7,05 ммоль/л и 7,05 ммоль/л. После восьми недель терапии – 7,05 ммоль/л и 7,06 ммоль/л соответственно (табл. 5.2). Во всех случаях изменения со стороны этого показателя не имели статистически значимых различий ( $p>0,05$ ).

Не наблюдалось статистически значимых различий ( $p>0,05$ ) со стороны уровня креатинина у больных ГБ II стадии в течение восьми недель медикаментозного лечения (табл. 5.2). В 1-ой группе больных среднее значение этого показателя до начала лечения составляло  $78,50\pm5,79$  мкмоль/л, а в конце периода наблюдения –  $78,09\pm5,67$  мкмоль/л (табл. 5.2). У больных 2-ой и 3-ей групп среднее значение этого показателя составляло  $77,53\pm5,81$  мкмоль/л и  $77,78\pm5,69$  мкмоль/л, а к концу восьмой недели он оставался практически без изменения и составлял соответственно  $78,02\pm5,70$  мкмоль/л и  $76,59\pm6,12$  мкмоль/л (табл. 5.2). Уровень креатинина во всех группах пациентов существенно не изменился к концу восьмой недели лечения (табл. 5.2), статистически значимых различий не выявлено ( $p>0,05$ ).

Изменения показателей уровня ферментов печени – щелочной фосфатазы, АлАТ и АсАТ во всех группах больных были аналогичными, т.е. изменения были незначительными и не достоверными ( $p>0,05$ ). Так, уровень щелочной фосфатазы в 1-ой, 2-ой и 3-ей группах до начала проведения лечения составлял  $98,56\pm6,18$  Ед/л;  $101,98\pm5,81$  Ед/л и  $99,94\pm6,86$  Ед/л соответственно (табл. 5.2). Данные значения уровня щелочной фосфатазы находились в пределах нормальных, а проведение фармакотерапевтических мероприятий в течение восьми недель не вызвало существенных изменений. В конце исследования

значение этого показателя в 1-ой, 2-ой и 3-ей группах составили  $99,64\pm6,33$  Ед/л;  $100,04\pm5,87$  Ед/л и  $100,18\pm6,82$  Ед/л соответственно, статистически значимых различий не выявлено ( $p>0,05$ ).

Практически схожей была динамика показателей уровней АлАТ и АсАТ у больных всех групп. До начала лечения значение АсАТ и АлАТ в 1-ой, 2-ой и 3-ей группах составляли  $23,96\pm1,75$  Ед/л и  $24,22\pm1,29$  Ед/л;  $23,34\pm1,27$  Ед/л и  $23,56\pm1,32$  Ед/л;  $23,76\pm1,23$  Ед/л и  $23,06\pm1,33$  Ед/л соответственно (табл. 5.2).

Антигипертензивная фармакотерапия, проводимая в группах больных ГБ II стадии не вызывает статистически значимого ( $p>0,05$ ) повышения/снижения этих показателей в течение восьми недель. В конце указанного срока значения уровней этих ферментов в 1-ой, 2-ой и 3-ей группах больных составили  $23,52\pm1,31$  Ед/л и  $24,19\pm1,44$  Ед/л;  $23,28\pm1,21$  Ед/л и  $23,52\pm1,39$  Ед/л;  $23,96\pm1,71$  Ед/л и  $23,10\pm1,26$  Ед/л соответственно (табл. 5.2). Все изменения показателей при были недостоверны ( $p>0,05$ ).

Важным моментом является отсутствие существенного влияния проводимой антигипертензивной фармакотерапии на минеральный обмен. Так, уровни натрия, калия, кальция и хлора до лечения в 1-ой группе составляли соответственно  $143,21\pm1,36$  ммоль/л;  $4,40\pm0,74$  ммоль/л;  $2,30\pm0,09$  ммоль/л и  $102,11\pm1,71$  мкмоль/л; во 2-ой группе:  $141,04\pm1,48$  ммоль/л;  $4,41\pm0,72$  ммоль/л;  $2,28\pm0,11$  ммоль/л;  $101,02\pm1,59$  мкмоль/л; в 3-ей группе:  $142,01\pm1,39$  ммоль/л;  $4,40\pm0,73$  ммоль/л;  $2,29\pm0,09$  ммоль/л;  $101,95\pm1,51$  мкмоль/л (табл. 5.3). Не наблюдалось статистически значимого изменения ( $p<0,05$ ) уровней натрия, калия, кальция и хлора в течение восьми недель лечения у больных всех групп (табл. 5.3).

При проведении дисперсионного анализа статистически значимых различий не выявлено. Это означает, что все обнаруженные изменения носят случайный, а не закономерный характер, то есть результаты принадлежат одной генеральной совокупности.

Таким образом, продемонстрировано, что ни один из вариантов фармакотерапии (алискирен 150-300 мг/сутки, небиволол 5-10 мг/сутки или

алискирен 150 мг/сутки + небиволол 5 мг/сутки) не оказывает негативного воздействия на процессы кроветворения, а также основные обменные процессы в организме.

В целом, оценивая влияние медикаментозного лечения, можно сделать заключение, что в течение восьми недель все изученные варианты фармакотерапии при ГБ II стадии безопасны. Все применённые в исследовании ЛС не оказывают вредного воздействия на гемопоэз, не вызывают изменений со стороны основных видов обмена (азотистого и минерального). Это позволяет рассчитывать на отсутствие или минимальное негативное воздействие этих препаратов на органы и системы при более длительном применении.

В ходе исследования установлено, что все пациенты, как видно из таблицы 5.4, переносили все варианты проводимой фармакотерапии «хорошо» и «отлично». Выводы базировались на результатах субъективной оценки пациентами переносимости им лечения.

Ни один из пациентов, получающих любой из вариантов фармакотерапии (алискирен 150-300 мг/сутки, или небиволол 5-10 мг/сутки, или алискирен 150 мг/сутки + небиволол 5 мг/сутки), не оценил переносимость терапии как «удовлетворительную» или «неудовлетворительную». Не было ни одного случая отмены проводимой фармакотерапии по причине «неудовлетворительной» ее переносимости. Это свидетельствует в пользу того, что все предложенные для больных ГБ II стадии варианты антигипертензивной фармакотерапии могут использоваться длительное время.

Из анализа таблицы 5.4 можно заключить, что одинаковое количество больных в группах оценивали переносимость лечения на «отлично» и «хорошо». Статистически значимого различия распределения значений оценок переносимости терапии для всех групп сравнения не выявлено ( $p > 0,05$ ).

При указании на «отличную» переносимость лечения пациенты не предъявили никаких жалоб, связанных, по их мнению, с терапией, которая им проводилась.

Ряд пациентов предъявляли жалобы, которые, по их мнению, имели связь с проводимой им антигипертензивной терапией.

В таблице 5.5 отражено количество больных, которые указывали на отдельные жалобы, а также частота возникновения жалоб. Все жалобы, описанные больными, были ожидаемые, поскольку заявлены производителями как побочные эффекты данных медикаментозных препаратов. Таким образом, эти жалобы были определены как побочные эффекты ЛС, включенных в антигипертензивную фармакотерапию. В ходе проведения исследования на все побочные эффекты были заполнены учетно-статистические формы 137-у.

Данные, приведенные в таблице 5.5, показывают, что от 16,3% до 20,0% больных всех групп в течение восьми недель лечения отмечали те или иные жалобы. Частота возникновения жалоб была незначительной, 1-2 раза в месяц, и она практически не увеличивалась на протяжении всего периода лечения. Статистически значимого изменения их частоты на разных этапах лечения не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Во всех случаях отмечаемые больными жалобы были следующие: «головная боль», «повышенная утомляемость», «тошнота», «сухой кашель» и «нарушение сна» (табл. 5.6). Эти жалобы носили периодический характер и не вызывали беспокойства у больных. Случаев необходимости отмены лечения из-за побочных эффектов ЛС не было. Следует также отметить, что структура зарегистрированных случаев побочного действия ЛС при проведении антигипертензивной фармакотерапии носили однотипный характер. В таблице 5.6 они расположены по мере убывания их распространенности.

Нами была проведена оценка риска неэффективности фармакотерапии, которая базировалась на показателях офисного САД и ДАД для всех групп больных. До начала лечения пациенты всех групп имели повышенный показатель офисного САД. На 2-й неделе лечения, во всех группах произошло статистически значимое ( $p < 0,001$ ) снижение показателя офисного САД (однако, разница между группами не является статистически значимой). К концу

четвертой недели у пациентов 3-й группы значение показателя офисного САД было статистически значимо ( $p < 0,05$ ) ниже, чем у пациентов 1-ой и 2-ой групп.

Аналогично, до начала фармакотерапии у пациентов всех групп наблюдается повышенное значение показателя офисного ДАД, далее во всех группах происходило его снижение ( $p < 0,001$ ). К концу четвертой недели лечения у пациентов 3-ей группы значение показателя офисного ДАД было статистически значимо ( $p < 0,05$ ) ниже, чем у пациентов 1-ой и 2-ой групп.

На рисунке 4.1 приведена динамика снижение САД в трех группах лечения (за повышенное давление принято САД которое было 139 мм рт. ст. и выше). При проведении анализа установлено, что если к концу четвертой недели повышенное САД в 1-й группе имели  $80,5 \pm 6,2\%$ , 2-й группе –  $50,0 \pm 7,9\%$ , то в 3-й группе –  $25,6 \pm 6,7\%$ , различие между группами статистически значимо ( $p < 0,001$ ), что свидетельствует о снижении риска повышенного показателя офисного САД, ОШ= 0,39 (95% ДИ 0,23-0,67).

На рисунке 4.2. приведена динамика снижения ДАД в трех группах лечения (за повышенное давление принято ДАД, которое было 89 мм рт. ст. и выше). При проведении анализа установлено, что если к концу четвертой недели лечения повышенное ДАД в 1-й группе имели  $19,5 \pm 6,2\%$ , 2-й группе –  $92,5 \pm 4,2\%$ , то в 3-й группе – таких пациентов не было, разница между показателями в группах статистически значима ( $p < 0,001$ ), что свидетельствует о снижении риска повышенного показателя офисного ДАД, ОР=55,6% (95% ДИ 42,0%-65,9%).

Для оценки эффективности терапии больных гипертонической болезнью и выявления факторов риска ее неэффективности был использован метод построения и анализа логистических моделей регрессии.

В качестве результирующего признака рассматривалось состояние АД больного после 2-х недель проведения фармакотерапии. При этом лечение признавалось эффективным если после двух недель лечения САД было менее 140 мм рт.ст. и ДАД – менее 90 мм рт.ст., в противном случае считалось, что эффект не был достигнут.

Анализ проводился по результатам лечения, полученным для всех трёх групп больных – всего 124 пациента. В качестве факторных признаков анализу были подвергнуты 6 показателей: метод терапии (Х1), возраст больного (Х2), пол больного (Х3), начальное значение САД (Х4), начальное значение ДАД (Х5), начальное значение ЧСС (Х6).

Для выявления факторов, в наибольшей степени связанных с риском неэффективности лечения, был проведен отбор наиболее значимых признаков с использованием метода пошагового исключения переменных (порог исключения  $p>0,3$ ). В результате было выделено 3 факторных признака: метод терапии (Х1), начальное значение САД больного (Х4), начальное значение ДАД больного (Х5).

На выделенном наборе признаков была построена логистическая модель регрессии, модель адекватна ( $\chi^2=42,6$  при  $p<0,001$ ). Для оценки значимости выделенных факторных признаков использовался метод построения кривых операционных характеристик (ROC-кривых – Receiver Operating Characteristic Curve) моделей (рис. 4.3).

Площадь под ROC-кривой  $AUC=0,86\pm0,03$ , статистически значимо отличается от 0,5 ( $p<0,001$ ). При выборе оптимального порога принятия/отвержения чувствительность модели составила 74,1% (95% ДИ 63,1%-83,2%), специфичность – 88,4% (95% ДИ 74,9%-96,1%), отношения правдоподобия  $+LR=6,4$  (95% ДИ 2,8-14,7),  $-LR=0,3$  (95% ДИ 0,2-0,4). Проведенный анализ указывает на высокую значимость выделенных факторных признаков (метод терапии, начальное значение САД больного, начальное значение ДАД больного) для прогнозирования риска неэффективности лечения.

Результаты анализа коэффициентов модели приведены в таблице 4.7. Из анализа коэффициентов логистической модели регрессии следует, что риск неэффективности лечения статистически значимо ( $p<0,001$ ) повышается при повышении значения САД больного до начала лечения, ОШ=1,7 (95% ДИ 1,3-2,2) на каждый мм рт.ст. повышения САД. Выявлено также повышение ( $p=0,01$ )

риска неэффективности лечения при повышении значения ДАД больного до начала лечения, ОШ=1,5 (95% ДИ 1,1-2,1) на каждый мм рт.ст. повышения ДАД. Установлено, что при стандартизации по факторам риска использование при проведении терапии комбинации алискирен + небиволол позволяет снизить ( $p=0,04$ ) риск неэффективности лечения, ОШ=0,3 (95% ДИ 0,1-0,9) в сравнении с использованием только алискирена.

## ВЫВОДЫ

В диссертации представлено решение задачи повышения эффективности и безопасности комбинированной антигипертензивной фармакотерапии у больных ГБ путём комбинированного применения алискирена и небиволола.

1. Проблема эффективного лечения АГ является одной из наиболее актуальных в мировой медицине из-за высокой распространенности (в мире среди взрослого населения составляет более 30% – почти 1 млрд. больных) и тяжесть исходов заболевания (сердечно-сосудистая смертность достигает 65%). В 90% случаев отсутствует возможность проведения этиотропного лечения АГ, так как она является первичной (эссенциальная, идиопатическая) или ГБ. Применение комбинированного медикаментозного лечения ГБ, влияющего на различные звенья патогенеза АГ, существенно повышает его эффективность.

2. Установлено, что взаимодействие алискирена и небиволола, а также их катионов не приводит к химическим превращениям с образованием ковалентных связей, а заканчивается образованием только лабильных комплексов, которые связаны слабыми межмолекулярными силами (главным образом, ван-дер-ваальсовыми и электростатическими) и легко диссоциируют. Также при молекулярно-динамическом исследовании комплекса препаратаных (катионных) форм алискирена и небиволола в моделированной водной среде (сольват, содержащий 256 молекул воды) при 37°C установлено, что химическое взаимодействие (реакция) между этими соединениями не происходит – существует только смесь сольватно-разделенных индивидуальных соединений. Это дает основание предложить новую комбинацию антигипертензивных ЛС, а именно: алискирен (150 мг/сутки) + небиволол (5 мг/сутки) для лечения больных с ГБ, а также перспективу создания комбинированной лекарственной формы этих препаратов.

3. Определено, что у всех больных ГБ II стадии до начала лечения: показатели офисного САД выше ( $p>0,05$ ) на  $12,6\pm0,3\%$  показателя высокого нормального САД (139 мм рт.ст.), показатели офисного ДАД выше ( $p>0,05$ ) на

$4,9 \pm 0,8\%$  показателя высокого нормального ДАД (89 мм рт.ст.); повышенные показатели среднего суточного САД и ДАД ( $>140$  САД и  $>90$  для ДАД) показатели СНС САД и ДАД свидетельствуют о том, что больные всех групп относятся к категории «Non-dipper» – с недостаточным снижением АД ночью (СНС АД  $<10\%$ ); определяется избыточная активация САС (суточная экскреция НА с мочой –  $681,2 \pm 8,6$  нмоль/сут.) и РАС (уровень альдостерона в плазме крови –  $211,3 \pm 3,6$  пкмоль/л, уровень АРП –  $6,5 \pm 0,1$  (нг/мл)/ч).

4. Установлено, что монотерапия алискиреном (150-300 мг/сутки) и небивололом (5-10 мг/сутки) у больных ГБ II стадии снижает ( $p < 0,001$ ) показатели офисного САД (на  $16,1 \pm 1,3\%$  и  $15,5 \pm 1,2\%$ , соответственно) и ДАД ( $15,5 \pm 1,1\%$  и  $14,5 \pm 1,1\%$ , соответственно) до нормотонических значений в конце четвёртой недели лечения. Повышение эффективности лечения этих больных обеспечивает комбинированная терапия алискирен (150 мг/сутки) + небиволол (5 мг/сутки), которая эффективно снижает ( $p < 0,05$ ) показатели офисного САД (на  $18,8 \pm 1,2\%$ ) и ДАД (на  $18,6 \pm 0,9\%$ ) до нормотонических значений к концу второй недели лечения.

5. Комбинированное применение алискирена и небиволола у больных ГБ II стадии обеспечивает статистически значимое ( $p < 0,05$ ) улучшение, в сравнении с монотерапией этими препаратами, показателей суточного профиля АД: (снижение среднего суточного САД и ДАД на  $13,9 \pm 0,3\%$  и  $18,2 \pm 0,5\%$  соответственно, повышение СНС САД и ДАД на  $16,8 \pm 0,4\%$  и  $17,2 \pm 0,4\%$  соответственно, а также снижение ИП на  $24,2 \pm 1,4\%$  и  $50,7 \pm 3,5\%$ ; ГВИ на  $62,3 \pm 6,2\%$  и  $61,1 \pm 5,9\%$  соответственно для САД и ДАД). Все больные перешли в категорию «Dipper» – с физиологическим снижением АД ночью.

6. Все варианты применяемого лечения в течение восьми недель обеспечивали устранение высокой активности САС и РАС, статистически значимо ( $p < 0,05$ ) снижая показатели суточной экскреции НА с мочой, уровня альдостерона в плазме крови, и АРП. Наиболее эффективно этому способствовало комбинированное применение алискирена и небиволола, что было продемонстрировано статистически значимым ( $p < 0,05$ ) уменьшением:

суточной экскреции НА с мочой на  $26,2\pm2,4\%$ ; уровня альдостерона в плазме крови на  $35,1\pm3,1\%$  и АРП на  $27,3\pm4,4\%$  в сравнении с монотерапией этими препаратами.

7. Все варианты фармакотерапии, применяющиеся у больных ГБ II стадии в течение восьми недель, безопасны и не вызвали существенных изменений со стороны гематологических показателей (содержание эритроцитов, лейкоцитов, гемоглобина, а также СОЭ), биохимических показателей (общего билирубина, креатинина, щелочной фосфатазы, АлАТ и АсАТ), показателей минерального обмена (содержание натрия, калия, кальция и хлора). Различные варианты фармакотерапии в течение восьми недель лечения переносились больными «отлично» и «хорошо» в 100,0% случаев.

8. На основании построенной математической модели установлено, что риск неэффективности лечения обусловлен тремя факторами: методом терапии, начальным значением САД, начальным значением ДАД, – чувствительность модели 74,1% (95% ДИ 63,1%-83,2%), специфичность – 88,4% (95% ДИ 74,9%-96,1%). Установлено, что при стандартизации по факторам риска, использование комбинации алискирен + небиволол позволяет снизить ( $p=0,04$ ) риск неэффективности лечения, ОШ = 0,3 (95% ДИ 0,1-0,9) в сравнении с использованием только алискирена.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовано для внедрения в работу научных сотрудников научно-исследовательских учреждений здравоохранения с целью выяснения возможности/невозможности взаимодействия соединений, включаемых в новые комбинации ЛС. Необходимо использовать подход, основанный на совместном применении методов квантовой химии и молекулярной динамики. При этом надо проводить оценку энергии внутри- и межмолекулярных взаимодействий в комплексах (агрегатах), образованных исходными молекулами, как при отсутствии растворителя, так и в водной среде.

2. Рекомендована к внедрению в работу терапевтических и кардиологических отделений лечебно-профилактических учреждений новая комбинированная антигипертензивная терапия алискирен (150 мг/сутки) + небиволол (5 мг/сутки) у больных ГБ II стадии. Эта комбинация эффективно снижает показатели офисного САД и ДАД до нормотонических значений к концу второй недели лечения, позволяет снизить ( $p=0,04$ ) риск неэффективности лечения, ОШ = 0,3 (95% ДИ 0,1-0, 9) в сравнении с использованием только алискирена.

3. Рекомендовано к внедрению в работу поликлинических отделений лечебно-профилактических учреждений применение комбинации алискирен (150 мг/сутки) + небиволол (5 мг/сутки) у больных ГБ II стадии длительное время. Эта комбинация не вызывает изменений клинических и биохимических показателей крови у больных, а также переносится больными «отлично» и «хорошо» в 100,0% случаев.

4. Рекомендовано к разработке сотрудниками фармацевтических предприятий комбинированной лекарственной формы, которая должна содержать алискирен 150 мг и небиволол 5 мг, что обеспечит максимальное удобство для применения больными ГБ.

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия;  
АГЛС – антигипертензивные лекарственные средства;  
АД – артериальное давление;  
АлАТ – аланинаминотрансфераза;  
АсАТ – аспартатаминотрансфераза;  
АПФ – ангиотензин-превращающий фермент;  
АРП – активность ренина плазмы;  
АТ I – ангиотензин I;  
АТ II – ангиотензин II;  
АТ<sub>1</sub>-Р – ангиотензина II рецепторы первого типа;  
АТ<sub>2</sub>-Р – ангиотензина II рецепторы второго типа;  
АТГ – ангиотензиноген;  
БАР – блокаторы рецепторов ангиотензина 1 типа;  
БКК – блокаторы кальциевых каналов;  
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения;  
ГБ – гипертоническая болезнь;  
ГВИ – гипертонический временной индекс;  
ДАД – диастолическое артериальное давление;  
ДИ – доверительный интервал;  
ЕТ-I – эндотелин-I;  
ИАПФ – ингибиторы АПФ;  
ИМ – инфаркт миокарда;  
ИП – индекс площади;  
ИБС – ишемическая болезнь сердца;  
КЖ – качество жизни;  
ККС – калликреин-кининовая система;  
ЛС – лекарственное средство;  
ЛЖ – левый желудочек;

МДТ – молекулярон-динамическая траектория;  
МОС – минутный объем сердца;  
НА – норадреналин;  
ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов;  
ОБ – общий билирубин;  
ОР – отношение рисков;  
ОЦК – объем циркулирующей крови;  
ОШ – отношение шансов;  
ПИР – прямые ингибиторы ренина;  
РАС – ренин-ангиотензиновая система;  
САС – симпатоадреналовая система;  
САД – систолическое артериальное давление;  
СВ – сердечный выброс;  
СВНС – симпатическая вегетативная нервная система;  
СИ – сердечная индекс;  
СМАД – суточное мониторирование артериального давления;  
СНС – степень ночного снижения;  
СОЭ – скорость оседания эритроцитов;  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания;  
УО – ударный объём;  
ФК – функциональный класс;  
ХПН – хроническая почечная недостаточность;  
ЧСС – частота сердечных сокращений;  
ЩФ – щелочная фосфатаза;  
ЭКГ – электрокардиография;  
ЭхоКГ – эхокардиография;  
ЮГА – юкстагломеруллярного аппарата;  
 $\alpha_1$ -АБ –  $\alpha_1$ -адреноблокаторы;  
 $\alpha_2$ -АР –  $\alpha_2$ -адренорецепторы;  
 $\alpha_2$ -АМ –  $\alpha_2$ -адреномиметики;

$\beta$ -АБ –  $\beta$ -адреноблокаторы;  
 $\beta_1$ -АБ –  $\beta_1$ -адреноблокаторы;  
 $\beta_2$ -АБ –  $\beta_2$ -адреноблокаторы;  
 $\beta$ -АР –  $\beta$ -адренорецепторы;  
 $\beta_1$ -АР –  $\beta_1$ -адренорецепторы;  
 $\beta_2$ -АР –  $\beta_2$ -адренорецепторы;  
НО – оксид азота.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Аксельрод, А. С. Высокая эффективность небиволола и улучшение качества жизни пациентов / А. С. Аксельрод // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 34. – С. 8–12.
2. Актуальные вопросы антигипертензивной терапии. Рациональный выбор препаратов: ингибиторы АПФ. Диуретики, комбинированные препараты / Г. В. Дзяк [и др.] // Український медичний часопис. – 2009. – № 1 (69). – С. 17 – 25.
3. Алгоритмы ведения пациента с артериальной гипертензией: методические указания / С. В. Недогода . – Санкт-Петербург, 2015. – 54 с.
4. Артериальная гипертензия: 35-летняя динамика распространенности и эффективности ее контроля на популяционном уровне среди мужчин, проживающих в городе / Е. А. Кваша [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2016. – № 3 (47). – С. 18-23.
5. Артериальная гипертензия: общие вопросы диагностики и тактика лечения // Земский врач. – 2010. – № 1. – С. 11–14.
6. Бадритдинова, М. Н. Состояние фармакотерапии артериальной гипертензии среди неорганизованного населения / М. Н. Бадритдинова, Х. И. Жураева // Состояние здоровья: медицинские, социальные и психолого-педагогические аспекты : VII Международная научно-практическая интернет-конференция : сборник статей. / отв. ред. С. Т. Кохан. – Бухара, 2016. – С. 93-100.
7. Базанова, М. А. Клиническая биохимия / М. А. Базанова, Т. В. Морозова. – Киев : Вища школа, 1990. – Ч. 3. – 319 с.
8. Баранова, Е. И. Лечение артериальной гипертензии в особых группах пациентов (рекомендации по лечению артериальной гипертензии 2013 года европейского общества по артериальной гипертензии и европейского общества кардиологов) / Е. И. Баранова // Артериальная гипертензия. – 2014. – Т. 20, № 1. – С. 38-44.

9. Бахтеева, Т. Д. Клиническая фармакология антигипертензивных лекарственных средств / Т. Д. Бахтеева. – Донецк : Ноулидж, 2013. – 267 с.
- 10.Бахтєєва, Т. Д. Безпека метаболітотропної фармакотерапії у хворих на гіпертонічну хворобу з інсулінорезистентністю / Т. Д. Бахтєєва // Клінічна фармація. – 2012. – Т. 16, № 4. – С. 11-16.
- 11.Березин, А. Е. Кирены – прямые ингибиторы ренина – новый класс лекарственных средств. Потенциальные возможности клинического применения / А. Е. Березин // Український медичний часопис. – 2009. – № 6. – С. 58-65.
- 12.Билобров, В. М. Водородная связь. Межмолекулярные взаимодействия / В. М. Билобров. – Киев : Наукова думка, 1993. – 520 с.
- 13.Біловол, О. М. Зміни метаболічних показників під впливом комбінованої антигіпертензивної терапії на тлі цукрового діабету 2 типу / О. М. Біловол, В. В. Школьник, А. О. Андреєва // Галицький лікарський вісник. – 2012. – Т. 19, № 2. – С. 5-7.
- 14.Бова, А. А. Артериальная гипертензия: взгляд с позицией рекомендаций ESH/ESC 2013 / А. А. Бова // Военная медицина. – 2014. – № 1 (30). – С. 17-22.
- 15.Бубнова, М. Г. Возможности современного  $\beta$ -адреноблокатора небиволола в контроле артериальной гипертонии и управлении сердечно-сосудистым риском пациента / М. Г. Бубнова // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2015. – № 1. – С. 28–35.
- 16.Визир, В. А. Терапевтическое значение и потенциальные преимущества прямых ингибиторов ренина в лечении пациентов с артериальной гипертензией / В. А. Визир, А. Е. Березин // Артериальная гипертензия. – 2012. – № 1. – С. 23-32.
- 17.Власенко, Е. М. Эффективность медикаментозной терапии фозиноприлом, небивололом и аторвастатином у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа / Е. М. Власенко // Сімейна медицина. – 2015. – № 3. – С. 123-126.

18. Влияние приема прямого ингибитора ренина алискирена на риск развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний и болезней почек у больных сахарным диабетом 2-го типа: результаты рандомизированного клинического исследования ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiorenal Endpoints) // Доказательная кардиология. – 2012. – № 4. – С. 23-26.
19. Вплив комбінованої антигіпертензивної і гіполіпідемічної терапії нарівні адіпонектину крові у хворих на гіпертонічну хворобу з порушеню толерантністю до глюкози / С. М. Коваль [та ін.] // Експериментальна і клінічна медицина. – 2011. – № 4. – С. 69-74.
20. Гайнуллина, Э. Н. Распространенность корректируемых факторов риска развития артериальной гипертензии по данным социологического исследования / Э. Н. Гайнуллина, Г. М. Хасанова, А. Н. Хасанова // Актуальные вопросы экологии человека : сборник научных статей участников Всероссийской научно-практической конференции с международным участием : в 3-х т. – Уфа, 2015. – Т. 1. – С. 156-160.
21. Гаммель, И. В. Оценка рациональности использования лекарственных средств в лечении артериальной гипертензии в условиях стационара / И. В. Гаммель, М. А. Пегова // Роль фармакоэкономических исследований в управлении качеством лекарственной помощи : коллективная научная монография / Е. В. Алакаева [и др.]. – Нижний Новгород, 2015. – С. 89-113.
22. Гипотензивная и нефропротективная эффективность, переносимость и безопасность комбинированной терапии, включающей валсартан или эналаприл, у пациентов с артериальной гипертонией и ожирением / А. С. Ермолаева [и др.] // Лекарственные средства: прикладная фармакология и персонализированная фармакотерапия. – 2011. – № 1. – С. 32–36.
23. Горбунов, В. М. Использование СМАД для оценки эффективности антигипертензивной терапии / В. М. Горбунов. – Н. Новгород : ДЕКОМ, 2006. – 48 с.

- 24.Гринь, В. К. Перспективи комбінованого застосування аліскірену і небівололу при гіпертонічній хворобі та можливість їх хімічної взаємодії / В. К. Гринь, С. М. Лящук, О. С. Нальотова // Клінічна фармація. – 2013. – Т. 17, № 3. – С. 10-15.
- 25.Гамджян, К. А. Блокаторы рецепторов ангиотензина и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента: поединок двух лидеров фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний / К. А. Гамджян, М. Л. Максимов // Фарматека. – 2013. – № 13 (266). – С. 22-27.
- 26.Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертонией и ожирением, без нарушения функции почек / С. А. Савельева [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2012. – № 3. – С. 14-19.
- 27.Действительно ли активность ренина плазмы крови является биомаркером для предупреждения ренальных и сердечно-сосудистых последствий у пациентов с артериальной гипертензией на фоне ее лечения? Наблюдение Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) // Артериальная гипертензия. – 2012. – № 6. – С. 72.
- 28.Дзяк, Г. В. Суточное мониторирование артериального давления / Дзяк Г. В., Колесник Т. В., Погорецкий Ю. Н. – Киев : Ферзь, 2005. – 200 с.
- 29.Динамика артериальной гипертонии в России: есть ли прогресс в назначении антигипертензивной терапии? (результаты исследований 1993-2013 гг.) / С. А. Шальнова [и др.] // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2015. – Т. 14, № 6 (86). – С. 389-396.
- 30.Доценко, С. Я. Добовий профіль артеріального тиску та структурно-функціональний стан судин залежно від ефективності контролю артеріальної гіпертензії / С. Я. Доценко // Вісник Сумського державного університету. Сер. Медицина. – 2012. – Т. 2. № 2. – С. 139-143.
- 31.Дралова, О. В. Клинический случай применения прямого ингибитора ренина алискирена в комбинации с блокатором рецепторов ангиотензина II валсартаном и антагонистом кальция амлодипином у пациента с

- артериальной гипертонией и подагрой / О. В. Дралова, М. Л. Максимов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011. – Т. 7, № 4. – С. 468-472.
32. Жиль, Т. Д. Роль вазодилатирующих бета-адреноблокаторов в терапии пациентов с осложненной гипертензией: фокус на небиволол / Т. Д. Жиль // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т. 10, № 6. – С. 94-98.
33. Жмурев, В. А. Влияние прямого ингибитора ренина (алискирен) на показатели артериального давления и центральной гемодинамики у больных пожилого возраста с хронической болезнью почек и артериальной гипертензией / В. А. Жмурев, Д. В. Жмурев // Научный форум. Сибирь. – 2016. – Т. 2, № 2. – С. 11–13.
34. Жужлова, Н. Ю. Бедность как предиктор риска развития артериальной гипертензии / Н. Ю. Жужлова, И. Л. Кром, Г. Ю. Сазанова // Новое слово в науке и практике: гипотезы и апробация результатов исследований. – 2015. – № 16. – С. 103–107.
35. Изменение метаболического статуса и функционального состояния эндотелия у больных с метаболическим синдромом и ожирением на фоне антигипертензивной терапии алискиреном / И. М. Фуштей [и др.] // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2012. – Т. 13, № 4. – С. 569-573.
36. Кальчева, Е. Ю. Распространённость артериальной гипертензии, гипертензии белого халата и маскированной артериальной гипертензии среди работающих женщин / Е. Ю. Кальчева, В. Н. Ослопов, О. В. Захарова // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т. 93, № 5. – С. 826-829.
37. Канорский, С. Г. Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в лечении артериальной гипертензии: классика против модерна / С. Г. Канорский // Международный медицинский журнал. – 2013. – Т. 19, № 3. – С. 33-40.

- 38.Карпенко, Е. А. Нестероидные противовоспалительные препараты и артериальная гипертензия – проблема современной кардиологии / Е. А. Карпенко, В. Е. Кондратюк // Украинский научно-медицинский молодежный журнал. – 2014. – № 1. – С. 160-163.
- 39.Качество жизни лиц с артериальной гипертензией в России – есть ли связь со статусом лечения? (по данным популяционного исследования эссе-РФ) / Ю. А. Баланова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 9 (137). – С. 7-13.
- 40.Клинико-эпидемиологические аспекты распространенности артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца среди населения (по материалам регионального исследования “рельеф”) (сообщение 1) / Б.Б. Фишман [и др.] // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2016. – Т. 8, № 1. – С. 56-60.
- 41.Коваль, С. М. Комбінована терапія хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні із цукровим діабетом 2 типу / С. М. Коваль, К. С. Першина, Т. Г. Старченко // Український терапевтичний журнал. – 2013. – № 1. – С. 24-28.
- 42.Комбинированная терапия артериальной гипертонии в свете последних рекомендаций / Т. В. Адашева [и др.] // Медицинский совет. – 2011. – № 1–2. – С. 41–43.
- 43.Ланг, Г. Ф. О гипертонии / Г. Ф. Ланг // Архив государственного клинического института для усовершенствования врачей. – 1922. – Т. 1. – С. 16–66.
44. Лен, Ж.-М. Супрамолекулярная химия. Концепции и перспективы / Ж.-М. Лен. — Новосибирск : Наука, 1998. — 334 с.
- 45.Леонова, М. В. Алискирен – новые данные доказательной медицины и перспективы применения / М. В. Леонова // Фарматека. – 2016. – № 6 (319). – С. 6-12.
- 46.Лихачев, С. А. Артериальная гипертензия и приверженность

- антигипертензивной терапии по данным популяционного исследования / С. А. Лихачев, А. В. Лущик // Бюллєтень медичинских інтернет-конференцій. – 2014. – Т. 4, № 2. – С. 103.
- 47.Лях, Ю. Е. Математическое моделирование при решении задач классификации в биомедицине / Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов // Український журнал телемедицини та медичної телематики. – 2012. – Т. 10, № 2. – С. 69–76.
- 48.Мазуров, В. И. Состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией / В. И. Мазуров, М. А. Фролова, Л. И. Великанова // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. – 2013. – Т. 5, № 2. – С. 55–59.
- 49.Маррел, Дж. Химическая связь / Дж. Маррел, С. Кеттл, Дж. Теддер. – М. : Мир, 1980. – 382 с.
- 50.Место небиволола среди  $\beta$ -адреноблокаторов в лечении мягкой (умеренной) артериальной гипертензии у беременных / А. М. Пристром [и др.] // Медицинские новости. – 2013. – № 2 (221). – С. 70-75.
- 51.Минушкина, Л. О. Небиволол в лечении артериальной гипертензии у больных высокого риска / Л. О. Минушкина // Фарматека. – 2015. – № 9 (302). – С. 27–33.
- 52.Міщенко, О. Я. Фармакоепідеміологічне дослідження споживання бета-адреноблокаторів в Україні / О. Я. Міщенко, В. Ю. Адонкіна, І. В. Чинуш // Запорожский медицинский журнал. – 2012. – № 6. – С. 17-20.
- 53.Мычка, В. Б. Сердечно-сосудистые заболевания на догоспитальном этапе: как повысить эффективность помощи? / В. Б. Мычка, Э. И. Узуева // Терапия. – 2015. – № 1. – С. 50-62.
- 54.Налётов, С. В. Рациональная фармакотерапия в практике врача / С. В. Налётов, Е. Н. Налётова. – Донецк : Ноулидж, 2016. – 513 с.
- 55.Натрийуретические пептиды сердца и артериальная гипертензия: экспериментальное исследование / В. Ф. Максимов [и др.] // Вестник

Российской академии медицинских наук. – 2013. – № 1. – С. 4-9.

56. Нейко, М. А. Проблемні питання артеріальної гіпертензії за матеріалами 10-річного спостереження / М. А. Нейко, Є. М. Оринчак // Прикарпатський вісник наукового товариства ім. Шевченка. Сер. Пульс. – 2011. – № 4. – С. 68-74.
57. Носирова, М. П. Медико-социальные аспекты формирования артериальной гипертензии у школьников / М. П. Носирова, К. С. Олимова, Р. П. Пачаева // Вестник Педагогического университета. – 2015. – № 5-2 (66). – С. 302-306.
58. Нужно ли комбинировать алискирен с ингибиторами АПФ или сартанами у пациентов с сахарным диабетом и сопутствующим поражением почек? // Артериальная гипертензия. – 2012. – № 1. – С. 58.
59. Основы компьютерной биостатистики. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat / [Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов, В. Н. Хоменко, О. А. Панченко]. – Донецк : Папакица Е.К., 2006. – 214 с.
60. Острые сосудистые эффекты блокатора рецепторов к ангиотензину II олмесартана у здоровых лиц с нормальным уровнем артериального давления: влияние на ренин-альдостероновую систему / Л. М. Резник [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т. 10, № 6. – С. 35-41.
61. Оценка эффективности блокатора рецепторов ангиотензина II лозартана в моно- и комбинированной терапии у больных артериальной гипертензией в зависимости от показателей активности ренин-ангiotензин-альдостероновой системы / Ш. В. Ахадов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т. 10, № 1. – С. 30-37.
62. Оценка эффективности препаратов для лечения артериальной гипертензии в Ставропольском крае / Т. Г. Ковалёва [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2-3. – С. 241.

- 63.Пайс, В. Л. Артериальная гипертензия (гипертония) или гипертоническая болезнь / В. Л. Пайс // Безопасность труда в промышленности. – 2013. – № 9. – С. 82-85.
- 64.Петри, А. Наглядная статистика в медицине / А. Петри, К. Сэбин ; пер. с англ. В. П. Леонова. – Москва : ГЭОТАР-МЕД. 2003. – 144 с.
- 65.Подзолков, В. И Эссенциальная артериальная гипертензия у женщин или женская артериальная гипертензия? / В. И. Подзолков, А. Е. Брагина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 79-84.
- 66.Подпалов, В. П. Изучение особенностей распространенности артериальной гипертензии среди взрослого населения, проживающего на загрязненных радионуклидами территориях / В. П. Подпалов, А. И. Счастливенко // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2015. – № 2 (14). – С. 141-147.
- 67.Подушка, И. И. Суточный профиль артериального давления у больных острым ишемическим инсультом в зависимости от полиморфизма гена аngiotensinпревращающего фермента / И. И. Подушка // Медицина сьогодні і завтра. – 2012. – № 2. – С. 112-115.
- 68.Попов, В. В. Современные мишени антигипертензивной терапии. Данные клинических исследований. Часть 1 / В. В. Попов, Н. А. Буланова, Г. Г. Иванов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2012. – Т. 8, № 1. – С. 88-94.
- 69.Пристром, А. М. Влияние небиволола на упруго-эластические свойства общей сонной артерии пациентов с хронической ишемической болезнью сердца и связь с артериальной гипертензией / А. М. Пристром, Е. И. Гайшун, О. А. Погудо // Кардиология в Беларуси. – 2014. – № 2 (33). – С. 132-138.
- 70.Радченко, О. М. Бета-адреноблокатори: стандарти та перспективи: монографія / О. М. Радченко. – Київ : Синопсис, 2011. – 127 с.
- 71.Рекомендації з діагностики та лікування артеріальної гіпертензії 2007

- року (скорочений виклад) / Робоча група з діагностики та лікування артеріальної гіпертензії Європейського товариства з гіпертензії (ESH) і Європейського кардіологічного товариства (ESC) // Медицина світу. – 2007. – Т. XXIII, число 3. Вересень. – С. 159–184.
- 72.Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії : посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії / Є. П. Свіщенко [та ін.]. – [Четверте видання, випр. і доп.]. – Київ : ННЦ «Інститут кардіології ім. М. Д. Стражеска», 2008. – 101 с.
- 73.Самородская, И. Артериальная гипертензия: доказательства и экспертные мнения / И. Самородская // Врач. – 2015. – № 3. – С. 2–6.
- 74.Самородская, И. В. Обзор рекомендаций по ведению больных артериальной гипертензией: доказательства и экспертные мнения / И. В. Самородская, С. А. Бойцов // Системные гипертензии. – 2015. – Т. 12, № 2. – С. 83–88.
- 75.Сиваков, В. П. Стандартные нагрузочные пробы - фокус на артериальную гипертензию / В. П. Сиваков // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2010. – Т. 9, № 2. – С. 68-75.
- 76.Сиволап, В. В. Прямые ингибиторы ренина – новый подход в лечении больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением, сахарным диабетом, поражением почек и менопаузой / В. В. Сиволап, М. П. Герасько // Запорожский медицинский журнал. – 2013. – № 2. – С. 70-75.
- 77.Сіренко, Ю. М. Артеріальна гіпертензія та супутня патологія / Ю. М. Сіренко. – Донецьк : Заславський О.Ю., 2010. – 383 с.
- 78.Скибицкий, В. В. Эффективность комбинированной антигипертензивной терапии в зависимости от феномена солечувствительности у пациентов с рефрактерной артериальной гипертонией / В. В. Скибицкий, Е. С. Гаркуша, А. В. Фендрикова // Системные гипертензии. – 2015. – Т. 12, № 4. – С. 30-37.

79. Славнов, В. Н. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система у пациентов с гипертонической болезнью и эндокринными гипертензиями / В. Н. Славнов, С. Ю. Савицкий, Н. П. Строганова // Украинский кардиологический журнал. – 2013. – № 4. – С. 111-116.
80. Соловьев, М. Е. Компьютерная химия / М. Е. Соловьев, М. М. Соловьев. – Москва : СОЛОН–Пресс, 2005. – 535 с.
81. Состояние спонтанного артериального барорефлекса как предиктор эффективности терапии при резистентной артериальной гипертензии / И. В. Емельянов [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2014. – Т. 20, № 2. – С. 86-91.
82. Сравнительная фармакокинетика и влияние на гемодинамику оригинального и воспроизведенного препаратов небиволола у здоровых добровольцев / Е. И. Бамбышева [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12, № 2. – С. 171-175.
83. Сравнительная характеристика профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в Украине и Европе по данным исследования EUROASPIRE IV: госпитальная линия / В. Н. Коваленко [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2015. – № 5 (43). – С. 57-61.
84. Сравнительная характеристика современных антигипертензивных препаратов, применяемых в лечении гипертонической болезни / С. В. Сердюк [и др.] // Наука и Мир. – 2016. – Т. 2. № 5 (33). – С. 55–58.
85. Сравнительная эффективность монотерапии алискиреном и рамиприлом у больных со 2-й стадией систолической артериальной гипертензии: анализ подгруппы из двойного слепого сравнительного исследования // Український терапевтичний журнал. – 2011. – № 1. – С. 108-109.
86. Сравнительная эффективность небиволола и бисопролола в плане влияния на центральное артериальное давление и упруго-эластические свойства артерий у пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией / Ю. Н. Сиренко [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2013. – № 1 (27). – С. 9-19.

87. Стид, Дж. В. Супрамолекулярная химия : в 2-х т. / Дж. В. Стид, Дж. Этвуд. – Москва : Академкнига, 2007. – Т. 1. – 479 с.
88. Теоретические и практические аспекты автоматизированной информационной системы "Депрессии" / В. Н. Казаков [и др.]. — Донецк : изд-во ДонГМУ, 2001. – 160 с. – (Очерки биологической и медицинской информатики).
89. Товбин, Ю. К. Метод молекулярной динамики в физической химии / Ю. К. Товбин. – Москва : Наука, 1996. – 334 с.
90. Трошина, А. А. Современные позиции бета-адреноблокаторов в лечении артериальной гипертензии / А. А. Трошина // Русский медицинский журнал. – 2016. – Т. 24, № 9. – С. 551-554.
91. Фролова, Е. В. Артериальная гипертензия / Е. В. Фролова // Российский семейный врач. – 2016. – Т. 20, № 2. – С. 1-18.
92. Херинг, Д. Симпатическая нервная система и артериальная гипертензия: новые данные, дальнейшие перспективы / Д. Херинг, К. Наркевич // Артериальная гипертензия. – 2014. – Т. 20, № 2. – С. 66-74.
93. Хромых, И. С. Факторы сердечно-сосудистого риска у пациентов молодого возраста с артериальной гипертензией по материалам стационара дневного пребывания / И. С. Хромых // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2015. – Т. 5, № 5. – С. 545.
94. Целуйко, В. И. Алискирен: новая группа препаратов, новые возможности / В. И. Целуйко // Ліки України. – 2009. – № 4. – С. 65-68.
95. Чазова, Е. И. Тиазидные диуретики и артериальная гипертензия: история продолжается / Е. И. Чазова, В. В. Фомин // Фарматека. – 2010. – № 5. – С. 14-17.
96. Чернышев, В. Н. Опухоли надпочечников и артериальная гипертензия – проблема социальной значимости / В. Н. Чернышев, А. М. Аюпов, Г. В. Михеев // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура. – 2010. – № 24 (200). – С. 72-74.

97. Чи справді активність реніну плазми крові є біомаркером для передбачення ренальних та серцево-судинних наслідків у пацієнтів з артеріальною гіпертензією на тлі її лікування? Спостереження Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) // Артериальная гипертензия. – 2012. – № 5. – С. 56.
98. Чижиков, Н. П. Оценка эффективности реабилитационных программ при артериальной гипертензии / Н. П. Чижиков // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2015. – Т. 5. № 5. – С. 526.
99. Чирин, А. С. Артериальная гипертензия как социально-значимая проблема современной России / А. С. Чирин // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2016. – Т. 6, № 1. – С. 85.
100. Шайдюк, О. Ю. Плейотропные эффекты небиволола: новые данные / О. Ю. Шайдюк, Е. О. Таратухин // Российский кардиологический журнал. – 2015. – № 9 (125). – С. 92–95.
101. Шарипова, С. А. Вопросы психогигиены в профилактике артериальной гипертонии / С. А. Шарипова Ш. Тиллаева // Молодой ученый. – 2016. – № 12 (116). – С. 539-541.
102. Шестакова, М. В. Активность ренин-ангиотензиновой системы (РАС) жировой ткани: метаболические эффекты блокады РАС / М. В. Шестакова // Ожирение и метаболизм. – 2011. – № 1. – С. 21-25.
103. Шилов, А. М. Артериальная гипертензия в условиях первичного звена здравоохранения: курс на эффективное лечение комбинированными антигипертензивными препаратами / А. М. Шилов // Фарматека. – 2013. – № 13 (266). – С. 54-61.
104. Эффективность прямого ингибитора ренина (алискирен) у больных с хронической болезнью почек и артериальной гипертензией / Д. В. Жмурев [и др.] // Артериальная гипертония: от теории к практике : сборник тезисов XI Всероссийского конгресса / Министерство здравоохранения Российской Федерации ; Департамент охраны здоровья населения Кемеровской области ; Европейское общество по артериальной

- гипертонии; Российское медицинское общество по артериальной гипертонии ; ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ; ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». – Москва : ООО "ИнтерМедсервис", 2015. – С. 92.
105. Эффективность прямого ингибитора ренина алискирена, блокатора ангиотензиновых рецепторов валсартана и их комбинации у больных артериальной гипертензией с эндотелиальной дисфункцией и микроальбуминурией / Е. А. Дербенцева [и др.] // Биомедицина. – 2010. – № 3. – С. 66-67.
106. A central iliac arteriovenous anastomosis results in durable and substantial blood pressure reduction in a woman with uncontrolled hypertension and multiple drug intolerances / M. Saxena [et al.] // J. Hypertens. – 2015. – Vol. 33, suppl 1. – P. e112.
107. Absence of irreversible effects of aliskiren in standard juvenile rat toxicity studies / D. Beckman [et al.] // Birth Defects Res. B Dev. Reprod. Toxicol. – 2014. – Vol. 101, № 2. – P. 144-151.
108. Aliskiren administration during early postnatal life sex-specifically alleviates hypertension programmed by maternal high fructose consumption / C. N. Hsu [et al.] // Front. Physiol. – 2016. – Vol. 7. – P. 299.
109. Aliskiren alone or with other antihypertensives in the elderly with borderline and stage 1 hypertension: the APOLLO trial / K. K. Teo [et al.] // Eur. Heart J. – 2014. – Vol. 35, № 3. – P. 63-75.
110. Aliskiren/amlodipine vs. aliskiren/hydrochlorothiazide in hypertension: indirect meta-analysis of trials comparing the two combinations vs. monotherapy / Y. Liu [et al.] // Am. J. Hypertens. – 2014. – Vol. 27, № 2. – P. 268-278.
111. Aliskiren: review of efficacy and safety data with focus on past and recent clinical trials / S. Sen [et al.] // Ther. Adv. Chronic Dis. – 2013. – Vol. 4, № 5. – P. 232-241.

112. Alkaloids of *Nitraria sibirica* Pall. decrease hypertension and albuminuria in angiotensin II-salt hypertension / M. Bakri [et al.] // Chin. J. Nat. Med. – 2014. – Vol. 12, № 4. – P. 266-272.
113. Ambulatory 24-hour cardiac oxygen consumption and blood pressure-heart rate variability: effects of nebivolol and valsartan alone and in combination / J. L. Izzo [et al.] // J. Am. Soc. Hypertens. – 2015. – Vol. 9, № 7. – P. 526–535.
114. Antihypertensive drug prescribing and persistence among new elderly users: implications for persistence improvement interventions / K. Tu [et al.] // Can. J. Cardiol. – 2014. – Vol 30, № 6. – P. 647-652.
115. Antihypertensive efficacy of the direct renin inhibitor aliskiren as add-on therapy in patients with poorly controlled hypertension / S. Tani [et al.] // Intern. Med. – 2016. – Vol. 55, № 5. – P. 427-435.
116. Arterial stiffening provides sufficient explanation for primary hypertension / K. H. Pettersen [et al.] // PLoS Comput. Biol. – 2014. – Vol. 10, № 5. – e1003634.
117. Bhatti, A. B. Can aliskiren be considered as a new novel drug for hypertension? / A. B. Bhatti, Z. A. Gazali // Cureus. – 2015. – Vol. 7, № 11. – P. e375.
118. Blood pressure control with a single-pill combination of indapamide sustained-release and amlodipine in patients with hypertension: the EFFICIENT study / U. Jadhav [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 4. - e92955.
119. Borderline hypertension. When do you need treatment? Many people develop high blood pressure during their lifetime. These steps may delay your need to take medicines // Harv. Heart Lett. – 2014. – Vol. 24, № 7. – P. 5.
120. Breaking up prolonged sitting reduces resting blood pressure in overweight/obese adults / R. N. Larsen [et al.] // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. – 2014. – Vol. 24, № 9. – P. 976-982.

121. Central integration and neural control of blood pressure during the cold pressor test: a comparison between hydrochlorothiazide and aliskiren / S. S. Jarvis [et al.] // Physiol. Rep. – 2015. – Vol. 3, № 9. – P. e12502.
122. Chronic activation of the renin-angiotensin system induces lung fibrosis / J. Wang [et al.] // Sci. Rep. – 2015. – Vol. 5. – P. 5561.
123. Comparative effect of a renin inhibitor and a thiazide diuretic on renal tissue oxygenation in hypertensive patients // N. Vakilzadeh [et al.] // Kidney Blood Press Res. – 2015. – Vol. 40, № 5. – P. 542-554.
124. Correlations of plasma rennin activity and aldosterone concentration with ambulatory blood pressure responses to nebivolol and valsartan, alone and in combination, in hypertension / T. D. Giles [et al.] // J. Am. Soc. Hypertens. – 2015. – Vol. 9, № 11. – P. 845-854.
125. De Mello, W. Intracellular renin increases the inward calcium current in smooth muscle cells of mesenteric artery of SHR. Implications for hypertension and vascular remodeling / W. De Mello // Peptides. – 2016. – Vol. 84. – P. 36-43.
126. Development and initial psychometric properties of the Pulmonary Arterial Hypertension Symptom Scale (PAHSS) / L. A. Matura [et al.] // Appl. Nurs. Res. – 2015. – Vol.28, № 1. – P. 42–47.
127. Differential effects of aliskiren/amlodipine combination and high-dose amlodipine monotherapy on endothelial function in elderly hypertensive patients / M. Fukutomi [et al.] // Am. J. Hypertens. – 2014. – Vol. 27, № 1. – P. 14-20.
128. Differential effects of nebivolol vs. metoprolol on microvascular function in hypertensive humans / A. Velasco [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2016. – Vol. 311, № 1. – P. H118-H124.
129. Economic benefits associated with beta blocker persistence in the treatment of hypertension: a retrospective database analysis / S. Chen [et al.] // Curr. Med. Res. Opin. – 2015. – Vol. 31, № 4. – P. 615-622.

130. Effects of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and beta-blockers on markers of arterial stiffness / C. Koumaras [et al.] // J. Am. Soc. Hypertens. – 2014. – Vol. 8, № 2. – P. 74-82.
131. Efficacy and safety profile of aliskiren: practical implications for clinicians / F. Angeli [et al.] // Curr. Drug Saf. – 2014. – Vol. 9, № 2. – P. 106–117.
132. Evaluation of patients diagnosed with essential arterial hypertension through network analysis / L. Suciu [et al.] // Ir. J. Med. Sci. – 2016. – Vol. 185, № 2. – P. 443-451.
133. Fergus, I. V. A comparison of vasodilating and non-vasodilating beta-blockers and their effects on cardiometabolic risk / I. V. Fergus, K. L. Connell, K. C. Ferdinand // Curr. Cardiol. Rep. – 2015. – Vol. 17, № 6. – P. 38.
134. Ferric carboxymaltose improves exercise capacity and quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension and iron deficiency: a pilot study / T. Viethen [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2014. – Vol. 175, № 2. – P. 233-239.
135. Fisker, F. Y. Third-generation beta-adrenoceptor antagonists in the treatment of hypertension and heart failure / F. Y. Fisker, D. Grimm, M. Wehland // Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. – 2015. – Vol. 117, № 1. – P. 5-14.
136. Fixed dose combinations with selective beta-blockers: quantitative determination in biological fluids / Š. C. Mahu [et al.] // Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. – 2015. – Vol. 119, № 2. – P. 585-591.
137. Fongemie, J. Review of nebivolol pharmacology and clinical evidence / J. Fongemie, E. A. Felix-Getzik // Drugs. – 2015. – Vol. 75, № 12. – P. 1349-1371.
138. Fongemie, J. Review of nebivolol pharmacology and clinical evidence / J. Fongemie, E. Felix-Getzik // Drugs. – 2015. – Vol. 75, № 12. – P. 1349-1371.
139. Glomerular filtration rate: which method should we measure in daily clinical practice? / G. Yildiz [et al.] // Minerva Med. – 2013. – Vol. 104, № 6. – P. 613–653.

140. Herrera, J. Beta-blockers use for hypertension in the elderly / J. Herrera // Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem. – 2015. – Vol. 12, № 3. – P. 152-159.
141. How are physicians prescribing the direct renin inhibitor aliskiren in the management of essential hypertension? A French observational study / P. Sosner [et al.] // J. Hypertens. – 2013. – Vol. 31, № 7. – P. 1491-1496.
142. Hypertension treatment in the Asia-Pacific: the role of and treatment strategies with nebivolol / C. H. Kim [et al.] // Heart Asia. – 2016. – Vol. 8, № 1. – P. 22–26.
143. Idris, Z. Microgravity environment and compensatory: Decompensatory phases for intracranial hypertension form new perspectives to explain mechanism underlying communicating hydrocephalus and its related disorders / Z. Idris, M. Mustapha, J. M. Abdullah // Asian J. Neurosurg. – 2014. – Vol. 9, № 1. – P. 7-13.
144. Impact of initial blood pressure on antihypertensive response in patients with acute hypertension / S. Farias [et al.] // Am. J. Emerg. Med. – 2014. – Vol. 32, № 8. – P. 187-189.
145. Intrarenal renin-angiotensin system mediates fatty acid-induced ER stress in the kidney / C. Li [et al.] // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. – 2016. – Vol. 310, № 5. – P. F351-F363.
146. Jaques, H. NICE guideline on hypertension / H. Jaques, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34, № 6. – P. 406-408.
147. Kanbay, M. Are all  $\beta$ -blockers the same? Nebivolol vasodilator properties and evidence for relevance in treatment of hypertension / M. Kanbay, B. Afsar // J. Clin. Hypertens (Greenwich). – 2015. – Vol. 17, № 1. – P. 20-21.
148. Koid, S. S. Aliskiren reduces myocardial ischemia-reperfusion injury by a bradykinin B2 receptor- and angiotensin AT2 receptor-mediated mechanism /

- S. S. Koid, J. Ziogas, D. J. Campbell // Hypertension. – 2014. – Vol. 63, № 4. – P. 768–773.
149. Kucharski, M. Stearoyl-CoA desaturase - the lipid metabolism regulator / M. Kucharski, U. Kaczor // Postepy Hig Med Dosw (Online). – 2014. – Vol. 68 (0). – P. 334-342. Polish]
150. Magnitude of blood pressure reduction in the placebo arms of modern hypertension trials: implications for trials of renal denervation / H. C. Patel [et al.] // Hypertension. – 2015. – Vol. 65, № 2. – P. 401-406.
151. Medical management of acute ocular hypertension in a western screech owl (*Megascops kennicottii*) / S. Jayson [et al.] // J. Avian. Med. Surg. – 2014. – Vol. 28, № 1. – P. 38–44.
152. MOPAC2016 : program. – Mode of access : <http://openmopac.net/>.
153. Multicentre randomised, double blind, evaluation of nebivolol plus hctz and irbesartan plus hctz in the treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: the nehis study / G. Seravalle [et al.] // J. Hypertens. – 2015. – Vol. 33, suppl. 1. – P. e124-e125.
154. Multiple ascending dose study with the new renin inhibitor VTP-27999: nephrocentric consequences of too much rennin inhibition / J. Balcarek [et al.] // Hypertension. – 2014. – Vol. 63, № 5. – P. 942-950.
155. Nebivolol and endothelial dysfunction in patients with essential hypertension: a reputation saver of β-blockers? / T. Celik [et al.] // J. Clin. Hypertens (Greenwich). – 2016. – Access mode : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jch.12856/abstract;jsessionid=C97CE206BF57C1F57CA7B3120E8432BB.f03t04>.
156. New drug therapies interfering with the renin-angiotensin-aldosterone system for resistant hypertension / M. Monge [et al.] // J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst. – 2013. – Vol. 14, № 4. – P. 285-289.
157. Petriz, B. A. Effects of hypertension and exercise on cardiac proteome remodelling / B. A. Petriz, O. L. Franco // Biomed. Res. Int. – 2014. – Vol. 2014. – P. 634132.

158. Plasma renin activity testing to guide triple antrenin system drug therapy in a patient with difficult-to-treat hypertension / S. Shah [et al.] // Ann. Pharmacother. – 2014. – Vol. 48, № 2. – P. 279-285.
159. Plasma renin activity testing to guide triple antrenin system drug therapy in a patient with difficult-to-treat hypertension / S. Shah [et al.] // Ann. Pharmacother. – 2013. – Vol. 47, № 11. – P. 1562-1568.
160. Pre-existing antihypertensive treatment predicts early increase in blood pressure during bevacizumab therapy: the prospective AVALUE cohort study / A. Wicki [et al.] // Oncol. Res. Treat. – 2014. – Vol. 37, № 5. – P. 230-236.
161. Primary care physician visits by patients with incident hypertension / F. M. Clement [et al.] // Can. J. Cardiol. – 2014. – Vol. 30, № 6. – P. 653-660.
162. Probable drug-induced liver injury associated with aliskiren: case report and review of adverse event reports from pharmacovigilance databases / S. Crepin [et al.] // Am. J. Health Syst. Pharm. – 2014. – Vol. 71, № 8. – P. 643-647.
163. Proceedings from duke resistant hypertension think tank / S. Vemulapalli [et al.] // Am. Heart J. – 2014. – Vol. 167, № 6. – P. 775-788.
164. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension / D. L. Clement [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 348, № 24. – P. 2407–2415.
165. Rahn, K. H. European Society of Hypertension; European Society of cardiology. New hypertension guidelines / K. H. Rahn // Dtsch Med Wochenschr. – 2013. – Bd. 138, № 48. – S. 2471-2473.
166. Regulatory effects of chronic low-dose morphine on nitric oxide level along with baroreflex sensitivity in two-kidney one-clip hypertensive rats / H. Rezazadeh [et al.] // Iran. J. Kidney Dis. – 2014. – Vol. 8, № 3. – P. 194-200.
167. Richards, T. R. Combining other antihypertensive drugs with  $\beta$ -blockers in hypertension: a focus on safety and tolerability / T. R. Richards, S. W. Tobe // Can. J. Cardiol. – 2014. – Vol. 30, № 5 (suppl.). – P. 88–92.

168. Robles, N. R. Renin-angiotensin system blocking drugs / N. R. Robles, I. Cerezo, R. Hernandez-Gallego // J. Cardiovasc Pharmacol. Ther. – 2014. – Vol. 19, № 1. – P. 14–33.
169. Rodrigues, M. T. Elaboration and validation of instrument to assess adherence to hypertension treatment / M. T. Rodrigues, T. M. Moreira, D. F. Andrade // Rev. Saude Publica. – 2014. – Vol. 48, № 2. – P. 232-240.
170. Role of aliskiren on arterial stiffness and endothelial function in patients with primary hypertension / I. Bonadei [et al.] // J. Clin. Hypertens (Greenwich). – 2014. – Vol. 16, № 3. – P. 202-206.
171. Sander, G. E. Fixed-dose combination therapy of nebivolol and valsartan for the treatment of hypertension / G. E. Sander, C. Fernandez, T. D. Giles // Expert Rev. Cardiovasc. Ther. – 2016. – Vol. 14, № 5. – P. 563-572.
172. Shamekhi Amiri, F. Recent advances in the treatment of renal diseases with nebivolol: a literature review / F. Shamekhi Amiri // Nephrol. Ther. – 2016. – Vol. 12, № 3. – P. 140-148.
173. Shen, A. Associations of circadian blood pressure rhythm with autonomic nervous system and myocardial energy expenditure level in patients with primary hypertension / A. Shen, D. Zheng, Z. Hu // Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. – 2014. – Vol. 34, № 5. – P. 713-717.
174. Short daily versus conventional hemodialysis for hypertensive patients: a randomized cross-over study / D. L. Zimmerman [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 5. – e97135.
175. Staessen, J. A. Progress in blood pressure measurement: a workshop of the European Society of Hypertension / J. A. Staessen, E. O'Brien // Blood Pressure Monitoring. – 2007. – Vol. 12, № 4. – P. 243–244.
176. Stewart J. J. P. MOPAC2012: program / J. J. P. Stewart. – Colorado Springs : Stewart Computational Chemistry, 2012. – Mode of access: <http://openmopac.net>
177. Stewart J. J. P. Optimization of parameters for semiempirical methods. VI. More modifications to the NDDO approximations and re-optimization of

- parameters // J. J. P. Stewart. – J. Mol. Model. – 2013. – Vol. 19, № 1. – P. 1 – 32.
178. Successful bortezomib/dexamethasone induction therapy with lenalidomide in an elderly patient with primary plasma cell leukemia complicated by renal failure and pulmonary hypertension / S. Tamura [et al.] // Intern. Med. – 2014. – Vol. 53, № 11. – P. 1171-1175.
179. Suenaga, M. Facio: new computational chemistry environment for PC GAMESS / M. Suenaga // J. Comput. Chem. Jpn. – 2005. – Vol. 4, № 1. – P. 25–32.
180. Tailored assays for pharmacokinetic and pharmacodynamic investigations of aliskiren and enalapril in children: an application in serum, urine, and saliva / B. B. Burckhardt [et al.] // J. Pediatr. Pharmacol. Ther. – 2015. – Vol. 20, № 6. – P. 431-452.
181. Targeting angiotensin-converting enzyme 2 as a new therapeutic target for cardiovascular diseases / N. Parajuli [et al.] // Can. J. Physiol. Pharmacol. – 2014. – Vol. 92, № 7. – P. 558-565.
182. The association of duration of hypertension and changes in cognitive function in hypertension patients / T. Li [et al.] // Zhonghua Nei Ke Za Zhi. – 2014. – Vol. 53, № 4. – P. 278-282.
183. The beneficial effects on blood pressure, dyslipidemia and oxidative stress of *Sambucus nigra* extract associated with renin inhibitors / M. Ciocoiu [et al.] // Pharm. Biol. – 2016. – Access mode : <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13880209.2016.1207088>.
184. The effects of nebivolol-valsartan single-pill combinations in reducing blood pressure in patients with stage i or ii hypertension / M. A. Weber [et al.] // J. Am. Soc. Hypertens. – 2016. – Vol. 10, suppl. 1. – P. e8.
185. Time-related alteration in flow- (shear stress-) mediated remodeling in resistance arteries from spontaneously hypertensive rats / O. Dumont [et al.] // Int. J. Hypertens. – 2014. – Vol. 2014. – P. 1-12.

186. Treatment of systemic hypertension is important for improvement of macular edema associated with retinal vein occlusion / T. Kida [et al.] // Clin. Ophthalmol. – 2014. – Vol. 8. – P. 955-958.
187. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension / ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension / ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension // J. Hypertens. – 2013. – Vol. 31, № 10. – P. 1925-1938.
188. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) / P. A. James [et al.] // JAMA. – 2014. – Vol. 311, № 5. – P. 507-520.
189. Utilization and tolerability of aliskiren (rasilez) in the primary care setting in England / A. L. Coughtrie [et al.] // J. Clin. Hypertens (Greenwich). – 2016.–Accessmode:  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jch.12852/abstract>.
190. Validation of the custo screen 400 ambulatory blood pressure-monitoring device according to the European Society of Hypertension International Protocol revision 2010 / P. Bramlage [et al.] // Vasc. Health Risk Manag. – 2014. – Vol. 10. – P. 303-309.
191. Veloso, H. H. Incidence of sudden cardiac death in congestive heart failure: Chagas disease versus systemic arterial hypertension / H. H. Veloso // Int. J. Cardiol. – 2014. – Vol. 175, № 1. – P. 175-176.