

УДК 616.12-008.331.1+616.72-002.77]-08:615.225.2

## ВЛИЯНИЕ ЛИЗИНОПРИЛА НА РЕГУЛЯТОРНО-АДАПТИВНЫЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ II СТАДИИ В СОЧЕТАНИИ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Самородская Н. А., Елисеева Л. Н., Бледнова А. Ю., Оранский С. П.

*ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар  
Краснодар, Россия (350000, г. Краснодар, ул. Седина, 4) Email: docsam@mail.ru*

Изучено изменение регуляторно-адаптивных возможностей организма у больных ГБ, сочетанной с РА под влиянием лизиноприла, методом сердечно-дыхательного синхронизма. Обследовано 174 больных, которые после письменного информированного согласия рандомизированы в 2 группы. 1-ю (основную) составили 124 больных с ГБ II стадии 1–2 степени в сочетании с РА, принимающих традиционную базисную противовоспалительную терапию, 2-ю (сравнения) 50 больных ГБ II стадии 1–2 степени, без признаков РА. Назначена терапия лизиноприлом в индивидуально подобранных дозах (средняя доза  $10,1 \pm 0,9$  мг/сут). По результатам сердечно-дыхательного синхронизма терапия лизиноприлом позволила оптимизировать регуляторно-адаптивный статус у пациентов с ГБ II ст.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, лизиноприл, сердечно-дыхательный синхронизм, регуляторно-адаптивный статус.

## INFLUENCE OF LISINOPRIL ON REGULATORY ADAPTIVE STATUS OF ESSENTIAL HYPERTENSION'S PATIENTS ASSOCIATED WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Samorodskaya N. A., Eliseeva L. N., Blednova A. Y., Oranskiy S. P.

*HBO UVPO Kuban State Medical University, Krasnodar  
Krasnodar, Russia (350000, Krasnodar, Sedina Street 4). Email: docsam@mail.ru*

The change in regulatory - the adaptive capacity of the organism in patients with hypertension combined with rheumatoid arthritis under the influence of lisinopril, a method of cardio-respiratory synchronization. A total of 174 patients who, after written informed consent were randomized into 2 groups. 1<sup>st</sup> (main) were 124 patients with essential hypertension stage II, grade 1-2, in conjunction with rheumatoid arthritis receiving traditional antiinflammatory therapy, 2<sup>nd</sup> (comparison) of 50 patients with essential hypertension stage II, grade 1-2, with no signs of rheumatoid arthritis. Assigned to lisinopril therapy in individually selected doses (mean dose  $10,1 \pm 0,9$  mg / day). As a result of cardio-respiratory synchronization therapy with lisinopril allowed to optimize the regulatory and adaptive status in patients with essential hypertension II stage.

Key words: essential hypertension, lisinopril, cardio-respiratory synchronism, regulatory-adaptation status.

### Введение

Гипертоническая болезнь (ГБ) относят к болезням нарушенной нейро-гуморальной регуляции с преобладанием активности симпато-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем [20]. Особые проблемы возникают при сочетании ГБ с другими заболеваниями, которые сами могут влиять на вегетативную и стресс-лимитирующие системы, определяющие тяжесть и направленность всех органных изменений при ГБ. В указанном аспекте значим ревматоидный артрит (РА), так как иммунные нарушения, составляющие основу патогенеза ревматоидного артрита, в качестве триггерного звена между факторами, ассоциирующимися с самой болезнью, ее терапией и «классическими» (возрастными, генетическими) факторами риска сердечно-сосудистых осложнений [18].

Указанные факты обосновывают необходимость поиска объективных методов контроля за адекватностью и направленностью регуляторно-адаптивных изменений в целом организме на фоне антигипертензивной терапии. Одним из наиболее объективных количественных методов, позволяющих исследовать и оценить комплексное взаимодействие вегетативных составляющих нейро-гуморальной регуляции организма в целом, может стать проба сердечно-дыхательного синхронизма (СДС), учитывающая взаимодействие двух важнейших функций вегетативного обеспечения – сердечную и дыхательную [17]. Целью исследования явилась оценка особенности влияния лизиноприла на регуляторно-адаптивный статус пациентов с гипертонической болезнью II стадии в сочетании с ревматоидным артритом.

#### Материалы и методы

Основную (I-ю) группу, после получения письменного информированного согласия, составили 124 больных ГБ II стадии (диагноз ГБ верифицировали в соответствии с рекомендациями ВНОК и МОАГ 2010 г.) 1–2 степени в сочетании с РА (верификация диагноза РА, степени активности и рентгенологической стадии проводилась на основании диагностических критериев Американской ревматологической ассоциации (АРА) 1987 г., и классификации РА, утвержденной пленумом Ассоциации ревматологов России (АРР) в 2007 г.), из них 72 женщины и 52 мужчины в возрасте  $56,4 \pm 6,8$  лет, при этом продолжительность заболевания РА >10 лет, клинически стабильным, вне стадии обострения. Группу сравнения (II-ю) составили сопоставимые по возрасту и полу 50 больных ГБ II стадии 1–2 степени, без признаков РА или другой суставной патологии, требующей применения лекарственных препаратов. В исследование не включали больных: не достигших целевого уровня АД к 12 недели, с острыми формами ИБС, симптоматической артериальной гипертонией, диагностированными нарушениями ритма и проводимости, перенесенными или имеющимися нарушениями мозгового кровообращения (геморрагический или ишемический инсульт, транзиторные ишемические атаки), наличием сахарного диабета 1 и 2 типов, ХСН выше I стадии II функционального класса, ревматическими или другими воспалительными заболеваниями любых органов, состояний эмоциональных и физических перегрузок, гематологических, онкологических заболеваний, принимающих психотропные или вегетокорректирующие препараты. Антигипертензивная терапия проводилась с применением лизиноприла (диротон, “Gedeon Richter”, Венгрия) в 1-ой и 2-ой группах в индивидуально подобранных дозах (средняя доза  $10,1 \pm 0,9$  мг/сут). Пациенты, включенные в исследование, не принимали антигипертензивную терапию вообще или лечились нерегулярно, с последним приемом препаратов более 7–10 дней до начала исследования. В качестве базисной терапии РА использованы: метотрексат в индивидуально подобранных дозах (средняя доза  $12,3 \pm 0,9$  мг/сут) и НПВС в основном нимесулид (средняя доза  $72,4 \pm 1,2$  мг/сут), который назначался в

режиме «по требованию». Исходно и через 1, 3 и 6 месяцев монотерапии лизиноприлом пациентам в 1-ой и 2-ой группах были выполнены суточное мониторирование АД (МН СДП 2, Россия), анализировались стандартные показатели [9]; эхокардиография (ЭХОКГ) аппаратом ALOKA SSD 5500 с датчиком 3,25 МГц (Япония) в стандартных позициях [10]. Для оценки состояния регуляторно-адаптивного статуса проводилась проба СДС на аппарате РНС МИКРО (Россия), заключающаяся в установлении синхронизации между заданным ритмом дыхания и сердцебиением, при высокочастотном дыхании в такт вспышкам фотостимулятора [15]. Анализировались минимальная и максимальная границы диапазона синхронизации, диапазон синхронизации (ДС), длительность развития СДС на минимальной и максимальной границах синхронизации. Рассчитывали индекс регуляторно-адаптивного статуса (ИРАС) –  $ДС/ДлРмин.гр. \times 100$  [17]. Одновременно оценивали показатели variability ритма сердца (ВРС): среднее значение R-R интервалов (RRNN), коэффициент вариации (CV), общая мощность спектра (TP), мощность волн низкой частоты (%LF), мощность волн высокой частоты (% HF), индекс централизации (ИЦ), коэффициент вагосимпатического баланса (LF/ HF). Обработка полученных данных выполнена с помощью пакета программ STATISTICA 6.0 (Stat Soft Inc, США). Распределение значений количественных признаков проверялось на нормальность с помощью одностороннего теста Колмогорова – Смирнова. Во всех случаях была установлена нормальность распределения. Описание количественных признаков выполнено с помощью среднего арифметического стандартного отклонения. Сравнение значений количественных признаков в группах выполнено с помощью  $t$ -критерия Стьюдента для независимых выборок, качественных признаков – с помощью критерия Пирсона  $\chi^2$ . Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

#### Результаты исследования

Анализ основных показателей СДС и ВРС позволил выявить индивидуальную неоднородность как исходного состояния пациентов, так и реакции их регуляторно-адаптивных систем на лечение лизиноприлом.

В зависимости от значений индекса вагосимпатического взаимодействия (отношение нормализованного спектра высокочастотного диапазона к спектру низкочастотного диапазона (LF/HF)) определяют симпатикотонический вариант при  $LF/HF < 1,05$ ; смешанный вариант при  $1,05 < LF/HF < 0,95$ ; ваготонический вариант при  $LF/HF < 0,95$ . Соответственно в каждом варианте выделяют 3 уровня ИРАС: низкий – при значениях ИРАС  $< 30$ ; средний – при значениях ИРАС от 31 до 59; высокий при ИРАС  $> 60$ . Длительная терапия лизиноприлом сопровождалась достоверным снижением уровня как систолического (САД), так и диастолического (ДАД) давления, коррекцией суточного профиля АД. Так, в I-ой группе на

фоне 6 месячной терапии лизиноприлом САД снизилась на 13,1 %, ДАД на 9,1 %, в то время как во II –ой группе САД снизилось на 14,8 %, ДАД на 13,9 %. По данным ЭХОКГ к 6 месяцу наблюдения, на фоне терапии лизиноприлом, достоверно улучшалась диастолическая функция сердца, что выражалось в увеличении соотношения пикового кровотока в период раннего наполнения левого желудочка и систолы левого предсердия (Е/А) (на 9,8 % – у пациентов I-ой группы и на 18,8 % у пациентов 2-ой группы) и снижению времени изоволюметрического расслабления (IVRT) (на 12,1 % и на 15,6 % соответственно в I-ой и II-ой группах), а также увеличение ФВЛЖ (на 3,0 % и на 3,7 % соответственно в I-ой и II-ой группах), что не противоречит литературным данным [5] в отношении ГБ, при РА этому вопросу уделялось мало внимания. У пациентов как I-ой, так и II-ой групп достоверно снижались: толщина задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) (на 4,3 % и на 14,4 % соответственно) и межжелудочковой перегородки (МЖП) (на 7,1 % и на 9,1 % соответственно). На фоне монотерапии лизиноприлом, по данным основных показателей СДС, у больных с исходным преобладанием симпатикотонии (СПна и СПва) к 6 месяцу наблюдения, в I-ой группе (табл.1) достоверно увеличился ИРАС (на 22,5 % и на 27,2 % соответственно) и во II-ой группе на 56,4 % и на 66,5 % соответственно. В группе больных с исходным преобладанием активности парасимпатикотонии (ПСПна и ПСПва) у пациентов I-ой и II-ой группах (табл.1) достоверных изменений ИРАС не отмечалось. Изменения в подгруппах с умеренным уровнем адаптации и при сбалансированном типе регуляции носили промежуточный характер.

Параметры сердечно-дыхательного синхронизма у больных I-ой и II-ой групп (M±m) **Таблица № 1**

Показатели	I-я группа Симпатикотония n= 76				I-я группа Парасимпатикотония n=48			
	Низкий		Высокий		Низкий		Высокий	
Адаптивный статус								
Длительность наблюдения	исх.	6 мес.	исх.	6 мес.	исх.	6 мес.	исх.	6 мес.
Исходная ЧСС	69,1±0,9	64,2±3,6*	83,2±7,5	74,2±2,4*	73,3±1,2	68,2±0,8*	64,9±1,8	63,3±1,9*
Мин. граница диапазона (кардиоциклы)	49,3±2,2	51,2±1,2*	65,1±4,8	68,4±1,3*	73,2±2,3	60,2±0,9*	87,2±17,6	64,3±2,6*
Макс. граница диапазона (кардиоциклы)	69,2±2,6	74,2±4,5*	55,4±1,2	57,3±1,5*	79,1±1,8	61,2±0,9*	89,1±5,6	70,1±4,2*
Длительность развития СДС на мин. границе (кардиоциклы)	22,1±0,8	21,2±0,4*	18,1±0,7	16,1±0,2*	36,2±0,2	22,2±0,03*	26,3±0,06	19,2±0,2*
Длительность развития СДС на макс. границе (кардиоциклы)	48,3±3,2	46,4±0,1*	24,2±0,	21,2±0,9*	19,1±0,03	10,2±0,03*	82,2±6,7	69,2±4,3*
Диапазон синхронизации (кардиоциклы)	5,1±0,2	11,3±0,08*	7,2±0,04	10,2±0,05*	7,2±0,03	5,1±0,02*	18,0±0,5	11,1±0,2*
ИРАС %	36,4±0,9	47,1±1,1*	38,8±0,8	53,3±4,6*	58,4±0,07	60,5±0,2	61,9±2,1	63,0±19,2
Показатели	II-я группа Симпатикотония n= 26				II-я группа Парасимпатикотония n=24			
Длительность наблюдения	исх.	6 мес.	исх.	6 мес.	исх.	6 мес.	исх.	6 мес.
Исходная ЧСС	74,4±2,3	70,1±2,1*	72,6±2,4	68,3±2,8*	64,2±4,4	57,3±3,1*	66,8±0,7	58,2±0,5*
Мин. граница диапазона (кардиоциклы)	71,1±2,8	78,4±0,872*	64,3±1,4	72,8±1,6*	73,5±0,8	71,1±2,2*	75,2±0,5	72,4±1,7*
Макс. граница диапазона (кардиоциклы)	70,4±2,2	81,2±1,1*	74,5±2,4	83,1±0,2*	76,7±2,3	74,8±2,3*	83,1±1,2	76,1±1,3*
Длительность развития СДС на мин. границе (кардиоциклы)	24,3±0,2	19,0±0,6*	15,7±0,4	11,2±0,4*	26,4±0,02	21,3±0,5*	22,5±0,01	19,7±0,5*
Длительность развития СДС на макс. границе (кардиоциклы)	27,5±0,4	21,8±0,5*	25,4±0,2	20,1±0,3*	17,5±0,4	16,3±0,02*	28,3±0,2	24,7±0,3*
Диапазон синхронизации (кардиоциклы)	8,1±0,03	11,1±0,01*	6,8±0,02	10,7±0,05*	11,2±0,03	6,4±1,1*	16,5±0,06	12,3±0,07*
ИРАС %	16,8±0,4	50,2±0,03*	32,8±0,6	75,3±0,02*	44,3±0,04	46,4±0,03	52,3±1,2	54,3±0,1

**Примечание:** ЧСС – частота сердечных сокращений, СДС – сердечно-дыхательный синхронизм, ИРАС – индекс регуляторно-адаптивного статуса. \* –  $p < 0,05$  по сравнению с исходными значениями.

Наличие нежелательных побочных явлений (сухой кашель, головная боль, диарея), что потребовало бы снижения дозы или отмены препарата, в нашем наблюдении не выявлено.

#### Обсуждение

Полученные данные длительного лечения иАПФ – лизиноприлом к 6 месяцу терапии, продемонстрировали у пациентов как I-ой, так и II-ой групп: безопасность и эффективность в качестве монотерапии. Анализ полученных результатов СМАД установил наличие нарушений суточного профиля АД как в I-ой, так и II-ой группах, которые существенно не отличались до назначения антигипертензивной терапии. Исходный нормальный двухфазный суточный ритм АД не был изменен приемом лизиноприла, что свидетельствует в пользу физиологического действия препарата. У пациентов I-ой группы, по данным СМАД, снижение уровня АД происходило более медленно только к 3-ей недели терапии, что потребовало у 26 % больных увеличение средней дозы лизиноприла до  $15,6 \pm 1,2$  мг/сут, а у пациентов II-ой группы снижение уровня АД отмечено уже в течение 1-ой недели. Вероятно, совместное применение иАПФ и НПВС у пациентов I-ой группы приводит к ослаблению первого, связано это с тем, что в формировании их гипотензивного эффекта принимают участие простагландины, синтез которых нарушается в присутствии НПВС [7]. Морфометрические исследования по данным ЭХОКС показали, что преобладающим типом ремоделирования миокарда ЛЖ у пациентов I-ой группы была концентрическая гипертрофия. Ряд авторов придерживается мнения, что развитие гипертрофии ЛЖ при РА обусловлено не только наличием АГ, но также тесно связано с метаболическими (гиперлипидемия, абдоминальное ожирение) и гормональными (менопауза) нарушениями, возникающими в условиях хронического аутоиммунного воспаления при РА [8]. На фоне монотерапии лизиноприлом к 6 месяцу наблюдения отмечалось достоверное улучшение диастолической функции сердца и увеличение ФВЛЖ. Вместе с тем уменьшение показателей толщины ЗСЛЖ и МЖП оказались более выраженными у пациентов II-ой группы, а у пациентов I-ой группы они изменялись в меньшей степени, вероятно, это связано с более медленным снижением уровня АД, что повлекло за собой несколько отсроченный эффект ремоделирования ГЛЖ, что нашло отражение и в исследовании SAMPLE. В группе больных с исходным преобладанием СПна и СПва у пациентов I-ой (в меньшей степени) и II-ой (в большей степени) групп достоверно увеличились: ИРАС, что свидетельствует об улучшении регуляторно-адаптивных возможностей [16]. В группе больных с исходным преобладанием активности ПСПна и ПСПва у пациентов I-ой группы и II-ой групп ИРАС не изменялся, что свидетельствовало об отсутствии изменения состояния регуляторно-адаптивного статуса [16]. Исходя из вышесказанного, проба СДС является чувствительным, специфичным и информативным методом контроля эффективности и безопасности

медикаментозной терапии, учитывающим не только динамику сердечно-сосудистого ремоделирования, но и способность организма к регуляции и адаптации у каждого пациента.

### Список литературы

1. Кутишенко Н. П., Марцевич С. Ю. Лизиноприл в кардиологической практике: данные доказательной медицины // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2007. – № 5. – С.79-82.
2. Муравьев Ю. В. Проблемы безопасности противоревматической терапии повышения артериального давления у больных ревматоидным артритом, получающих нимесулид // Научно-практ. ревматология. – 2006. – № 1. – С. 61-62.
3. Мясоедова Е. Е., Мясоедова С. Е., Омельяненко М. Г. и др. Структурно-функциональные особенности миокарда левого желудочка и эндотелиальная дисфункция при ревматоидном артрите в зависимости от наличия артериальной гипертензии // Научно-практ. ревматология. – 2007. – № 3. – С. 15-20.
4. Покровский В. М. и др. Система для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека / Покровский В. М., Пономарев В. В., Артюшков В. В. и др. // Россия, патент №86860, 2009 г.
5. Покровский В. М. Сердечно-дыхательный синхронизм: выявление у человека зависимости от свойств нервной системы и функциональных состояний организма / Покровский В. М., Потягайло Е. Г., Абушкевич В. Г., Похотько А. Г. // Успехи физиол. наук. – 2003. – Т. 34, №3. – С. 68-77.
6. Покровский В. М. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивных возможностей организма. – Краснодар: Кубань-Книга, 2010. – 184 с.
7. Попкова Т. В., Новикова Д. С. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний при ревматоидном артрите // Науч.-практ. ревматология. – 2009. – № 9. – С.4-11.
8. Рогоза А. Н. Суточное мониторирование артериального давления (по материалам методических рекомендаций ESH 2003) // Функциональная диагностика. – 2004. – № 4. – С. 29-44.
9. Стрюк Р. И., Длусская Р. Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. – М.: Медицина, 2003. – С.158.
10. Шиллер Н. Б., Осипов М. А. Клиническая эхокардиография. – М.: Практика, 2005. – С. 344-345.

### Рецензенты:

Борисов Ю. Ю., доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии с курсом педиатрии МАОВПО Краснодарского муниципального медицинского института

высшего сестринского образования, г. Краснодар.

Кокуева О. В., доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии № 2  
ФПК ППС ГБОУ ВПО КубГМУ Минздравсоцразвития РФ, г. Краснодар.