

Возможности коррекции эндотелиальной дисфункции нолипрел-форте у больных артериальной гипертензией в сочетании с туберкулезным процессом

Н.Ю. Клименко, Н.В. Дроботья, А.А. Кастанаян, В.В. Калтыкова, Э.Ш. Гусейнова

Государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону

Резюме

Проведено изучение суточной динамики АД, функционального состояния эндотелия у больных АГ в сочетании с туберкулезом различной локализации и изучена возможность коррекции выявленных нарушений в процессе 12-недельной терапии фиксированной комбинацией периндоприла и индапамида – нолипрел-форте (Servier, Франция). В ходе исследования выявлено более выраженное нарушение функции эндотелия (ФЭ) у больных АГ, протекающей на фоне туберкулезного процесса, по сравнению с больными с изолированной АГ. Терапия нолипрел-форте обеспечивала надежный 24-часовой контроль АД, сопровождалась нормализацией ФЭ, что проявлялось улучшением состояния эндотелийзависимой вазодилатации и снижением уровня фактора Виллебранда.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, туберкулез, суточное мониторирование артериального давления, эндотелиальная дисфункция, нолипрел-форте.

Correction of endothelial function in hypertension associated with tuberculosis by fixed combination of perindopril and indopamide

Klimenko, Drobotya, Kastanyan, Kaltykova, Guseynova

State medical University, Postov on Don

Resume

A study of daily blood pressure (BP) dynamics, functional endothelial condition at hypertensive patients in combination with tuberculosis of various localization and estimation of an opportunity of correction of the revealed disturbances during 12-week therapy by the fixed combination of perindopril and indapamide – noliprel-forte (Servier, France) were performed. During research more expressed endothelial dysfunction at hypertensive patients, proceeding on a background of tubercular process in comparison with patients with isolated arterial hypertension was revealed. Therapy by noliprel-forte provided the reliable 24-hour control of BP level, which was accompanied by endothelial function normalization that was shown by improvement of a endothelium-dependent vasodilatation and decrease of a von Willebrand factor level.

Key words: arterial hypertension, tuberculosis, 24-hour monitoring blood pressure, endothelial dysfunction, noliprel-forte.

Статья поступила в редакцию: 20.08.07. и принята к печати: 24.08.07.

Современный, оправданно высокий интерес к проблеме артериальной гипертензии (АГ) выходит за рамки данной изолированной патологии. Стратификация риска сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ позволяет, по сути, рассматривать заболевания, на фоне которых протекает или развивается АГ, как дополнительный весомый фактор риска. В этом отношении туберкулезный процесс не является исключением, поскольку основные патогенетические механизмы его развития (в частности, гипоксия, туберкулезная интоксикация, качественные и количественные изменения крови с увеличением показателей агрегации тромбоцитов и нарушением реологии крови, а также токсикоаллергические эффекты туберкулостатиков) не могут не оказывать влияние на те регуляторные и гемодинамические процессы, которые исходно претерпевают значительную трансформацию у больных АГ. В то же время вызывает удивление крайняя малочисленность исследований, посвященных особенностям протекания АГ на фоне туберкулезного процесса.

Одним из основных патофизиологических механизмов, обеспечивающих возникновение, прогрес-

сирование и стабилизацию нарушений у пациентов с АГ, является дисфункция эндотелия (ДЭ) сосудов, которая может быть вызвана гемодинамическими, гормональными, токсическими, инфекционными и метаболическими факторами, влияние которых усугубляется при сочетании АГ и туберкулезного процесса [1, 2, 3].

Эндотелий, богатый источник как вазодилатирующих, так и вазоконстрикторных субстанций, может быть медиатором сосудистых эффектов, ассоциируемых с практически всеми сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), включая АГ, атеросклероз, ИБС, ХСН, он участвует также в воспалительных реакциях, аутоиммунных процессах, сахарном диабете, тромбозе, сепсисе, росте злокачественных опухолей и т.д. [4, 5]. К настоящему времени во многих клинических исследованиях у больных с АГ были показаны нарушения функционального состояния эндотелия различных сосудистых бассейнов, связанные главным образом с дефектом эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) из-за «поломок» в системе генерации и метаболизма NO. Данные, полученные

в исследованиях **TREND, SECURE, CONSENSUS, SOLVD, PROGRESS, EUROPA, PERTINENT** и др. позволяют считать, что наибольшим потенциалом в плане увеличения эндотелиальной NO и, следовательно, улучшения / восстановления функционального состояния эндотелия обладают ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (иАПФ). Они также хорошо зарекомендовали себя в лечении нефропатии, особенно диабетического происхождения, у больных с клинически выраженной сердечной недостаточностью, бессимптомной дисфункцией левого желудочка и низкой фракцией выброса после перенесенного инфаркта миокарда, а также у больных с цереброваскулярными заболеваниями, в частности, периндоприл. Однако, практически нет исследований, посвященных обоснованию оптимальной тактики лечения больных АГ, протекающей на фоне туберкулезного процесса, поскольку хорошо известна возможность нивелирования эффектов антигипертензивных препаратов на фоне применения базисной противотуберкулезной терапии.

Исходя из вышеизложенного, **целью** работы было изучение суточной динамики АД, оценка функционального состояния эндотелия у больных АГ в сочетании с туберкулезом различной локализации и определение возможности коррекции выявленных нарушений в процессе 12-недельной терапии фиксированной комбинацией иАПФ (периндоприла, 4,0 мг) и диуретика (индапамида, 1,25мг) – нолипрел-форте (Servier, Франция).

Материалы и методы

В процессе исследования были сформированы две группы больных: первая группа состояла из 42 пациентов с АГ 1–2 степени в сочетании с активным туберкулезным процессом различной локализации без выделения микобактерий, среди которых было 28 (66,6%) мужчин и 14 (33,4 %) женщин, средний возраст – $51,4 \pm 1,9$ года. Средняя длительность туберкулезного анамнеза у этих пациентов равнялась $11 \pm 1,93$ годам, средняя длительность АГ – $5,3 \pm 1,16$ годам. Семейный анамнез АГ отмечали 61,2% пациентов, индекс массы тела (ИМТ) в среднем составил $24,3 \pm 0,3$ кг/м², у 69,2% больных фактором риска было курение. Активность туберкулезного процесса была подтверждена клинико-рентгенологическими и лабораторными методами исследования.

Вторая группа состояла из 28 человек – 17 мужчин (60,7%) и 11 женщин (39,3%) с эссенциальной АГ 1–2 степени, возраст которых в среднем равнялся $50,7 \pm 2,17$ годам, средняя длительность АГ – $7,5 \pm 1,42$ годам. Семейный анамнез АГ прослеживался у 68,2% больных, ИМТ в среднем составлял $27,1 \pm 1,2$ кг/м², курение отмечено у 67,8% больных. Для постановки диагноза АГ использовали критерии ВОЗ/МОАГ (2004). Степень тяжести АГ у пациентов определяли согласно Российским рекомендациям ВНОК (2004). Диагноз АГ выставлялся на основе жалоб больного, данных анамнеза, результатов физикального, лабораторного и инструментальных методов исследования и соответствовал критериям диагностического алгоритма МКБ.

На первом этапе, исходя из цели исследования, всем больным проводилось стандартное общеклиническое обследование: общий анализ крови, общий анализ мочи с оценкой степени микроальбуминурии, определение общего холестерина, глюкозы крови, общего билирубина, трансаминаз, общего белка, креатинина, мочевины, остаточного азота, С-реактивный белка. С целью оценки возможной сопутствующей патологии, осложнений течения туберкулезного процесса и проводимой специфической терапии, выполнялось ультразвуковое исследование почек и органов брюшной полости.

Состояние сердечно-сосудистой системы (ССС) и механизмов ее регуляции оценивали с помощью комплекса функциональных и лабораторных методов исследования, включавших на этапе скрининга офисное измерение АД и регистрацию ЭКГ.

На основании суточного мониторирования АД (СМАД) рассчитывали усредненные показатели систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД в течение суток, в дневные и ночные часы, ЧСС, пульсовое АД (ПАД), индекс времени (ИВ), вариабельность АД; степень ночного снижения (СНС) АД.

Функцию эндотелия оценивали на основании динамики реографического индекса (РИ) в условиях пробы на реактивную гиперемии (ПРГ). В качестве показателя, характеризующего функцию эндотелия, определяли также фактор Виллебранда (ФВ) иммуноферментным методом с помощью набора реагентов на основе моноклональных антител (Axis-Shield, Норвегия-Великобритания).

На втором этапе, с целью изучения возможности медикаментозной коррекции ЭД всем пациентам в течение 12-ти недель был назначен нолипрел-форте (престарииум 4 мг + индапамид 1,25 мг) 1 раз в сутки. Доза препарата не изменялась в ходе исследования.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы «Statistica for Windows 6.0». В зависимости от вида распределения применяли t-критерий Стьюдента. Средние показатели представлены в виде $M \pm SD$.

Результаты и обсуждение

При анализе СМАД пациентов с сочетанной патологией были выявлены повышенные значения всех показателей, отражающих «нагрузку давлением» за сутки, день и ночь. Величина ПАД превышала норму у 62,5% больных, повышенная вариабельность САД выявлена у 35% больных в дневные часы и 47,5% больных в ночные, ДАД – у 17,5% больных в дневные часы и 55% в ночные часы. У больных с АГ на фоне туберкулезного процесса также была отмечена высокая скорость утреннего подъема АД.

Несомненный интерес представлял сравнительный анализ типов суточных кривых у пациентов двух групп, поскольку в настоящее время установлена связь между сердечно-сосудистой заболеваемостью, смертностью и характером суточного профиля АД. При этом характер суточного профиля рассматривается как независимый фактор риска развития указанных осложнений [6]. У пациентов с сочетанием АГ и туберкулезного процесса была выявлена тенденция к снижению значений СИ САД и ДАД. В 47,2% случаев отмечалось отсутствие

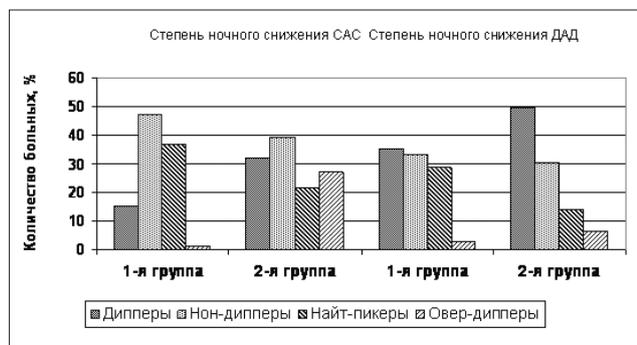
физиологического ночного снижения САД («нон-дипперы»), а повышенные цифры были зафиксированы у 36,8% больных («найт-пикеры»). Адекватное ночное снижение САД («дипперы») фиксировалось лишь в 15% случаев. Тенденция к чрезмерному ночному снижению АД («овер-дипперы») была отмечена лишь в 1% случаев.

Необходимо отметить, что во 2-й группе также преобладали больные с нарушенным суточным профилем АД. Однако, в данной группе достоверно чаще отмечалось адекватное ночное снижение САД (32,2% больных), было значительно ниже количество «найт-пикеров» (21,5%) и реже встречались «нон-дипперы» (39,5%). У 6,8% пациентов этой группы имело место чрезмерное снижение САД.

Анализ суточного профиля ДАД также показал существенные межгрупповые различия. Так, у лиц с сочетанием АГ и туберкулезного процесса адекватное ночное снижение АД отмечалось у 35,4% больных, в то время как у больных 2-й группы – в 49,6%. Частота выявления «найт-пикеров» среди больных с сочетанной патологией составляла 28,7%, в то время как у больных 3-й группы – 13,9%, количество «нон-дипперов» составляло соответственно 33,2% и 30,1%, а «овер-дипперов» в сравниваемых группах 2,7% по отношению к 6,4% во 2-й группе.

Распределение больных 1-й и 2-й групп по степени ночного снижения АД представлены на рис. 1.

Рис. 1. Распределение больных 1-й и 3-й групп по степени ночного снижения АД



Индекс времени (ИВ) гипертензии у больных 1-й и 2-й групп был значительно повышен без значимых межгрупповых отличий, однако следует отметить несколько более высокие значения показателя ИВ ДАД у пациентов с сочетанием АГ и туберкулезного процесса. У больных 1-й и 2-й групп также выявлены повышенные значения Вар.САД и Вар.ДАД (суточные и дневные) с тенденцией к повышению Вар.САД в ночное время и достоверно более высокая скорость утреннего подъема АД у больных 1-й группы по сравнению с 2-й группой.

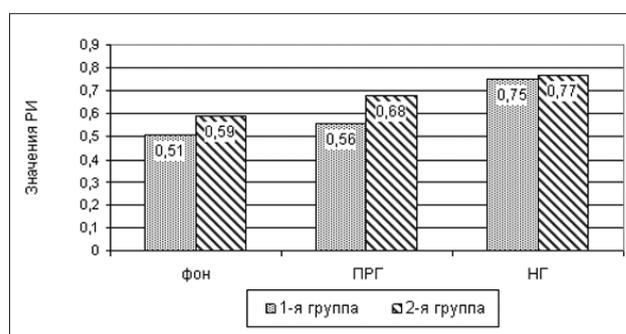
Таким образом, у больных с сочетанием АГ и туберкулезного процесса особенностями СМАД явились преобладание суточных кривых типа «нон-диппер» и «найт-пикер», а также более высокая скорость утреннего подъема АД, что позволяет рассматривать выявленные изменения в качестве независимых факторов риска сердечно-сосудистых осложнений и поражения органов-мишеней, в частности, миокарда ЛЖ.

Для оценки функции эндотелия пациентам обеих групп проводилась ПРГ. У больных 1-й группы ПРГ не приводила к достоверным изменениям РИ, что свидетельствовало о нарушении эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) в условиях сочетания АГ и туберкулезного процесса. При этом была характерна высокая частота (52%) парадоксальных реакций – снижение РИ в ответ на ПРГ. В то же время сохранность механизма вазодилатации у этих больных, не опосредованной через эндотелий, была подтверждена динамикой РИ на нитроглицериновый тест.

Реакция на ПРГ у больных 2-й группы была адекватной и проявлялась в достоверном ($p < 0,05$) увеличении РИ.

Динамика значений РИ отражена на рис. 2.

Рис. 2. Значения РИ у обследованных больных в покое и на фоне пробы с реактивной гиперемией (ПРГ) и НГ



Таким образом, результаты данного этапа исследования позволяют констатировать наличие отчетливо выраженной ЭД у больных АГ в сочетании с туберкулезом, нашедшей отражение и в высокой частоте парадоксальных реакций на реактивную гиперемию.

В нашем исследовании состояние эндотелия мы также оценивали по уровню фактора Виллебранда (ФВ), который рассматривается в настоящее время в качестве одного из общепризнанных маркеров ЭД [7, 8, 9], позволяющего оценивать наличие и степень выраженности нарушения функционального состояния эндотелия при различных заболеваниях ССС. Кроме того, доступность определения ФВ в условиях клинической лаборатории позволяет своевременно назначать, контролировать и корригировать проводимую терапию, направленную на восстановление нарушенной функциональной активности эндотелиальных клеток у большинства больных с этой патологией.

Результат анализа уровня ФВ свидетельствовал об увеличении данного показателя у больных с сочетанием АГ и туберкулезного процесса, который в среднем составлял $180,46 \pm 2,3\%$ и был достоверно выше ($p < 0,001$) данного показателя у больных 2-ой ($139,32 \pm 2,5$) группы.

Таким образом, сравнительный анализ полученных результатов позволил констатировать большую выраженность ЭД у больных АГ в сочетании с туберкулезным процессом по сравнению с больными с АГ.

Сочетание АГ и туберкулеза ставит крайне непростую задачу подбора и обоснования рациональной медикаментозной терапии в этой группе больных. Согласно литературным данным, большинство противотуберкулезных препаратов (рифампицин, изониазид, протионамид)

значительно снижают концентрацию гипотензивных средств в плазме крови, таких как блокаторы медленных кальциевых каналов и бета-адреноблокаторов [10]. Более того, нефротоксичность аминогликозидов (стрептомицин, канамицин) усугубляется при их комбинации с петлевыми диуретиками и антагонистами кальция [11]. Учитывая, что в механизме АГ ведущее место занимает нарушение функционального состояния эндотелия, необходимо применять препараты, не только снижающие АД, но и нормализующие ФЭ.

Один из реальных путей воздействия на эндотелиальную дисфункцию связан с восстановлением нарушенного метаболизма брадикинина. Блокада тканевого (эндотелиального) ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) при применении ингибиторов АПФ (ИАПФ) приводит не только к уменьшению синтеза ангиотензина II, но и к замедлению распада брадикинина, причем наибольший успех в этом имеют ИАПФ, которые обладают наибольшей аффинностью к тканевой (эндотелиальной) ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС). Одним из препаратов, обладающим наибольшим сродством к тканевой РААС является периндорил, входящий в состав нолипрелом-форте [12].

На фоне 12-ти недельной терапии нолипрелом-форте по данным СМАД целевой уровень АД в дневные часы был достигнут у 80% больных, а в ночные – у 75% (1-я группа) и 83% в дневные и 78% в ночные часы у пациентов 2-й группы. Порога гипотонии не достиг ни один больной данных групп. Следует отметить равномерность снижения АД во все периоды мониторинга, свидетельствующую о высокой антигипертензивной активности препарата в течение суток. Вместе с тем несколько более выраженное снижение АД отмечалось в ночные часы, что положительно повлияло на его суточный ритм. Нормализация исходно повышенной вариабельности АД произошла у 67% больных с сочетанной патологией и 71% больных с эссенциальной АГ соответственно.

Несомненным положительным эффектом лечения у больных с сочетанием АГ и туберкулезного процесса

явилось достоверное снижение ночного САД у «найт-пикеров» с соответствующим уменьшением их количества с 36,8% до 12,7% ($p < 0,001$) за счет их перемещения в группу «нон-дипперов». Таким образом, количество «дипперов» достоверно увеличилось с 15% до 28,7% ($p < 0,05$), а «нон-дипперов» – на 11,4% ($p < 0,05$), что расценивается как прогностически благоприятный результат гипотензивной терапии [13,14,15]. При анализе суточного ритма ДАД отмечена та же закономерность в виде уменьшения количества «найт-пикеров» и увеличение числа «дипперов» ($p < 0,01$), при этом больные с типом суточных кривых «овер-диппер» переместились в группу «дипперов». Анализируя показатели утренней динамики АД, следует отметить достоверное снижение скорости утреннего повышения САД и ДАД, что свидетельствовало об эффективном медикаментозном контроле АД в утренние часы на фоне применения нолипрелом-форте (табл.1). Подобная динамика прослеживалась и у пациентов 2-й группы с достоверным ($p < 0,05$) увеличением числа «дипперов» как по систолическим, так и по диастолическим значениям АД и уменьшением количества «найт-пикеров».

Динамика пробы с реактивной гиперемией по показателю РИ до и после 12-недельного курса антигипертензивной терапии у больных АГ в сочетании с туберкулезом и пациентов с изолированной АГ представлены на рис. 3.

Следует отметить, что уже в исходном состоянии у пациентов с сочетанием АГ и туберкулезного процесса было зарегистрировано увеличение РИ на 45% ($p < 0,01$) по сравнению с его значениями до лечения, что отражало улучшение пульсового кровенаполнения исследуемого сосудистого бассейна. В условиях проведения ПРГ происходило повышение РИ на 46,4% ($p < 0,01$), что свидетельствовало об эффективной реализации механизма ЭЗВД, нарушенного ранее у больных АГ в сочетании с туберкулезом. Подобная динамика отмечалась и у пациентов с эссенциальной АГ.

Таблица 1

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СМАД НА ФОНЕ ТЕРАПИИ НОЛИПРЕЛОМ-ФОРТЕ

Параметры СМАД	Пациенты с сочетанием АГ и туберкулезного процесса (n=42)			Больные АГ (n=28)		
	До лечения	Через 12 недель	Δ%	До лечения	Через 12 недель	Δ%
САД сут. мм рт. ст.	146,9±1,8	130,3±3,0***	-11,5	152,3±2,3	134,2±2,1***	-11,8
САД д. мм рт. ст.	151,2±1,9	131,6±3,2***	-12,9	158,8±4,5	132,4±3,0***	-16,6
САД н. мм рт. ст.	137,6±2,4	117,1±3,5***	-14,9	142,4±2,5	120±2,8***	-15,7
ДАД сут. мм рт. ст.	88,8±1,3	80,5±2,1**	-9,3	90,5±2,1	82±2,0**	-9,4
ДАД д. мм рт. ст.	90,1±1,2	84,7±2,0*	-6,0	94,1±1,9	84±1,8**	-10,7
ДАД н. мм рт. ст.	82,2±1,6	73,1±2,7***	-11,07	88,3±2,1	72±2,0***	-18,4
СИ САД, %	8,9±1,8	10,2±0,84***	+14,6	10,0±0,8	10,5±1,6	+5,0
СИ ДАД, %	8,7±1,9	12,4±1,2***	+42,5	9,3±0,4	12,4±1,3*	+33,3
ИВ САД сут. %	71,9±3,6	40,2±4,1***	-44,08	72,5±5,7	37,8±4,2***	-47,8
ИВ ДАД сут. %	56,3±4,1	33,7±3,8***	-40,1	49,4±4,9	30,1±2,2***	-39,0
Вариаб. САД с. мм рт. ст.	16,7±0,8	15,4±0,4*	-7,8	17,5±0,7	15,9±0,8*	-8,9
Вариаб. ДАД с. мм рт. ст.	13,9±0,9	12,7±0,5*	-8,6	12,8±0,5	12,1±0,4	-5,5
Скорость утр. подъема САД	23,4±1,5	18,1±0,8*	-22,6	16,8±1,4	14,2±0,5*	-12,3
Скорость утр. подъема ДАД	18,2±1,3	11,1±0,9*	-39,0	12,4±1,1	7,9±0,8**	-36,3

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ – достоверность различий показателей; Δ% – динамика показателей, выраженная в процентах.

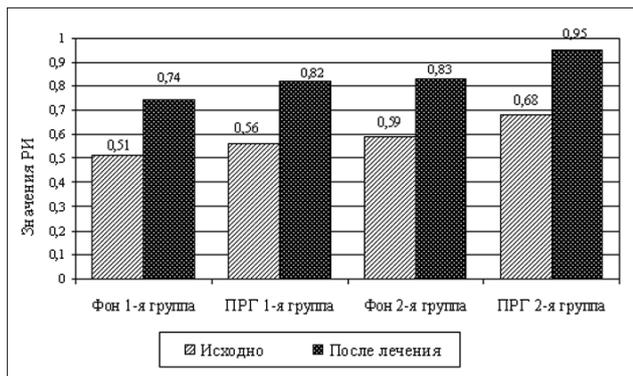


Рис. 3 Динамика RI на фоне проб с реактивной гиперемией у больных АГ в сочетании с туберкулезом и больных с изолированной АГ до и после курса антигипертензивной терапии

Результаты оценка состояния эндотелия на фоне проводимой терапии по уровню ФВ характеризовались отчетливой положительной динамикой данного показателя, которая нашла отражение в достоверном снижении значений ФВ на 31,1% по сравнению с его значениями до лечения ($p < 0,001$) у пациентов 1-й группы. Уровень ФВ составил, таким образом, $124,4 \pm 2,3\%$ и в комплексе с результатами ПРГ убедительно демонстрировал корригирующее влияние фиксированной комбинации периндоприла 4 мг и индапамида 1,25 мг на ФЭ. Взаимообусловленность изменений данных показателей подтвердил проведенный корреляционный анализ, который выявил сильную отрицательную связь между ФВ и RI ($r = -0,614$; $p < 0,05$).

Проведенный корреляционный анализ выявил отрицательную зависимость между уровнем ФВ и процентом прироста RI на фоне ПРГ у обследованных больных с сочетанием АГ и туберкулезного процесса ($r = -0,614$ $p < 0,05$).

У пациентов 2-й группы также была отмечена тенденция к снижению значений ФВ на 17,3% по сравнению с его значениями до лечения ($p < 0,01$), и увеличение значений RI в условиях проведения ПРГ на 39,7% ($p < 0,01$), что свидетельствовало о значительном улучшении функционального состояния сосудов.

Динамика уровня ФВ отражена на рис.4.

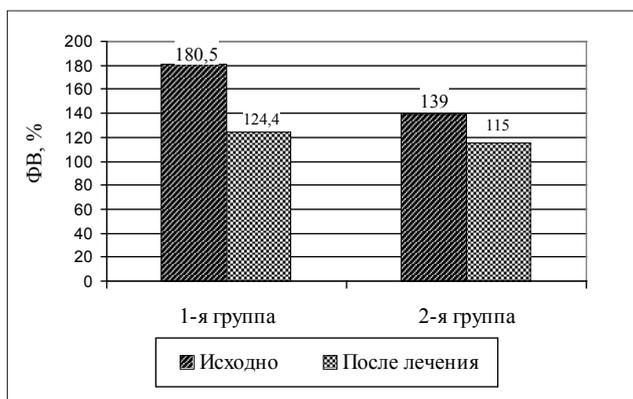


Рис. 4. Динамика уровня ФВ у больных АГ в сочетании с туберкулезом и больных с изолированной АГ до и после курса антигипертензивной терапии.

Описанные выше результаты позволили констатировать, что проведенный нами 12-недельный курс антигипертензивной терапии нолипрелом-форте у больных как с АГ, протекающей на фоне туберкулеза различной локализации, так и больных эссенциальной гипертензией способствуют улучшению ЭЗВД с одновременным достижением оптимального уровня АД, что указывает на восстановление вазодилатирующей функции эндотелия и достижение оптимального гипотензивного эффекта.

Таким образом, восстановление нарушенной функции эндотелия у больных с сочетанием АГ и туберкулезного процесса может рассматриваться как дополнительный аргумент в пользу назначения Нолипрела-форте.

Важно подчеркнуть, что препарат хорошо переносился и при контроле таких лабораторных показателей крови, как уровень гемоглобина, количество эритроцитов, СОЭ, содержания глюкозы, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, аспарагиновой и аланиновой трансаминаз, существенной динамики в ходе исследования не было отмечено, что свидетельствует о метаболической нейтральности данного препарата.

Выводы:

1. У больных АГ, протекающей на фоне туберкулезного процесса, имеет место более выраженное нарушение функции эндотелия по сравнению с больными с изолированной АГ, проявлявшееся значительным повышением уровня фактора Виллебранда, отсутствием адекватной реакции и высоким процентом парадоксальных реакций (52%) на ПРГ.

2. Антигипертензивная терапия фиксированной комбинацией периндоприла 4 мг и индапамида 1,25 мг (нолипрел-форте) является высоко эффективной для лечения больных АГ как в сочетании с туберкулезным процессом, так и изолированной АГ, обеспечивая достижение целевого уровня АД у 80% больных.

3. Применение нолипрела-форте у больных с сочетанием АГ и туберкулезного процесса обеспечивало надежный 24-часовой контроль АД, снижало нагрузку давлением, не изменяло нормальную вариабельность АД, нормализовало суточный ритм АД и ослабляло волну роста давления в утренние часы.

4. Терапия нолипрелом-форте помимо антигипертензивного эффекта сопровождается нормализацией ФЭ, что проявлялось улучшением состояния эндотелийзависимой вазодилатации и снижением уровня ФВ.

5. Терапия нолипрелом-форте оказалась в равной степени успешной как у больных с изолированной АГ, так и у больных с сочетанием АГ и туберкулезного процесса, несмотря на то, что ассоциация клинических состояний значительно усугубляет течение АГ и предъявляет повышенные требования к антигипертензивной терапии.

5. Комбинированная терапия оказалась метаболически нейтральной, что позволяет рекомендовать включение нолипрела-форте в схему лечения больных АГ, протекающей на фоне туберкулезного процесса.

Литература

1. Кноринг Б.Е., Симбирцев А.С., Сахарова И.Я., Котов А.Ю., Писарева Н.В., Реснянский Т.Б. Продукция цитокинов при различных формах туберкулеза легких / **Проблемы туберкулеза**, 1998, №3, с. 67–71
2. Приймак А.А., Макинский А.И., Иванько Т.П., Макарова В.В., Маковецкий В.В. Нарушения в системе гемостаза у больных туберкулезом легких // **Проблемы туберкулеза**, 1995, №1, с.33–35
3. Каминская Г.О., Мартынова Е.В. Функциональный статус тромбоцитов у больных с разными вариантами течения туберкулеза легких // **Проблемы туберкулеза**, 2002, №1, с. 42–44
4. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности: возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента // **Кардиология**, 2001, №5 с. 100–104
5. Mattei P., Virdis A., Ghiadoni L., Taddei S., Salvetti A. Endothelial function in hypertension // **J.Nephrol.** 1997. **10(4)**. P. 192–197.
6. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: Методические аспекты и клиническое значение. // **М.**, 1999. с.211
7. Поливода С.Н., Черепок А.А. Фактор Виллебранда как маркер эндотелиальной дисфункции у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы // **Украинский ревматологический журнал**, 2000, №1, с. 13–18.
8. Бувальцев В.И.. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний // **Международный медицинский журнал**, 2001, №3
9. Kinlay S., Gans P. Relation between endothelial dysfunction and acute coronary syndrome: implications for therapy // **Am J. Cardiol** – 2000. – Vol. 86, # 19. – p. 10J–13J.
10. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Григорьев Ю.Г. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуальных режимах химиотерапии // **М.**, 2004, с. 208
11. Шилов У.С, Андросова С.А, Лекарственные поражения почек // **Врач**, 2002, №6, с.47–49
12. Zhuo J.L, Mendelson FAO, Ohishi M. Perindopril alters vascular angiotensin-converting enzyme, AT₁ receptor, and nitric oxide synthase expression in patients with heart disease. **Hypertension**. 2002; 39: 634–638.
13. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Атауллаханова Д.М. Лечение пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка. // **Consilium Medicum, приложение “Системные гипертензии”**. 2006; Т.7, №1. с.22–25
14. Ратова Л.Г., Дмитриев В.В., Толпыгина С.Н., Чазова И.Е. Суточное мониторирование артериального давления в клинической практике // **Consilium Medicum, приложение «Артериальная гипертензия»**. 2001, с.3–14.
15. Frohlich E, Apstein C, Chobanian A et al. The heart in hypertension. **N Engl J Med** 1992; 327: 998–1008.