

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
ЧИТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



**БОЛЬШАКОВА ЕВГЕНИЯ НИКОЛАЕВНА**

**ВЕГЕТАТИВНАЯ РЕАКТИВНОСТЬ И ЖЕСТКОСТЬ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У  
МУЖЧИН С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ I СТАДИИ, ВОЗМОЖНОСТИ  
КОРРЕКЦИИ**

**(КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НА КОГОРТЕ МОЛОДЫХ РАБОТНИКОВ  
ЛОКОМОТИВНЫХ БРИГАД)**

14.01.04 – внутренние болезни

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
профессор В.В. Горбунов

Чита – 2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	8
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	17
1.1 Особенности клинического течения гипертонической болезни I стадии у работников железнодорожного транспорта.....	17
1.2 Сердечно-сосудистое ремоделирование у больных ГБ.....	22
1.2.1 Определение центрального аортального давления и жесткость сосудистой стенки как независимых маркеров поражения органов мишеней при гипертонической болезни...	23
1.2.2 Вегетативный статус у пациентов с гипертонической болезнью I стадии.....	26
1.3 Роль селективных $\beta$ – адреноблокаторов в современной антигипертензивной терапии .....	28
1.4 Блокаторы рецепторов ангиотензина II, как самый молодой класс антигипертензивных препаратов .....	32
1.5 Аспекты безопасности применения БАБ и БРА.....	37
1.5.1 Влияние на психофизиологические показатели.....	39
1.5.2 Гипотензивные реакции на фоне антигипертензивной терапии.....	41
1.6 Резюме.....	41
ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ, МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ...	44
2.1 Дизайн исследования .....	44
2.2 Характеристика обследованных лиц .....	47
2.3 Исходная характеристика общей клинической группы больных гипертонической болезнью. ....	47
2.4 Исходная характеристика группы сравнения и контрольной группы. ....	50

2.5 Исходная характеристика всех групп, входящих в исследование. ....	51
2.6 Методы исследования .....	53
2.6.1 Объективный осмотр со сбором жалоб, анамнеза, физикального обследования. ....	53
2.6.2 Измерение офисного артериального давления .....	55
2.6.3 Анализ суточного мониторирования артериального давления .....	55
2.6.4 Анализ показателей центрального аортального давления и скорости распространения пульсовой волны.....	56
2.6.5 Анализ variability ритма сердца и состояния ВНС.	60
2.6.6. Оценка когнитивных, психомоторных функций и некоторых психологических особенностей.....	61
2.6.7. Эхокардиографическое исследование.....	64
2.6.8. Лабораторные исследования.....	64
2.7 Методы статистической обработки.....	65
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	67
3.1 Анализ исходных данных суточного мониторирования центрального аортального давления и скорости распространения пульсовой волны. ....	67
3.2 Анализ исходных данных состояния вегетативной нервной системы.....	71
3.3 Динамика офисных цифр АД, суточного профиля АД и ЧСС на фоне лечения.....	75
3.3.1. Динамика офисных цифр АД, суточного профиля АД и ЧСС на фоне лечения бисопрололом.....	75
3.3.2. Динамика офисных цифр АД, суточного профиля АД и ЧСС на фоне лечения телмисартаном.....	76
3.3.3. Сравнительный анализ эффективности бисопролола и	

телмисартана при 12-ти недельной терапии.....	78
3.3.4. Влияние бисопролола и телмисартана на показатели суточного мониторирования центрального аортального давления .....	80
3.3.5. Влияние бисопролола и телмисартана на показатели жесткости сосудистой стенки .....	82
3.3.6. Влияние бисопролола и телмисартана на показатели вегетативной регуляции у больных с гипертонической болезнью 1 стадии.....	83
3.3.7. Выявление предикторов «скрытой неэффективности лечения» у работников локомотивных бригад с гипертонической болезнью I стадии.....	85
3.3.8. Оценка когнитивных функций, памяти, концентрации внимания, скорости реакции на фоне терапии бисопрололом и телмисартаном.....	87
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	89
ВЫВОДЫ.....	101
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	104
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	105

**ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ**

АГ	- артериальная гипертензия
АГП	- антигипертензивные препараты
АД	- артериальное давление
БАБ	- бета-адреноблокатор
БРА	- блокаторы рецепторов ангиотензина II
Вальс	- коэффициент Вальсальвы
ВНС	- вегетативная нервная система
ВРС	- вариабельность ритма сердца
ГБ	- гипертоническая болезнь
ГЛЖ	- гипертрофия левого желудочка
ДАД	- диастолическое артериальное давление
ДАДао	- диастолическое давление в аорте
ЗСЛЖ	- задняя стенка левого желудочка
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
ИВ	- индекс времени гипертонии
ИВГ	- индекс времени гипотонии
Изо	- коэффициент прироста АД на фоне изометрической нагрузки
ИММЛЖ	- индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ	- индекс массы тела
К 30/15	- коэффициент 30/15
КДО	- конечный диастолический объем
КДР	- конечный диастолический размер
Кдых	- коэффициент дыхания
КСО	- конечный систолический объем
КСР	- конечный систолический размер
ЛЖ	- левый желудочек
Me	- медиана
МЖП	- межжелудочковая перегородка

ММЛЖ	- масса миокарда левого желудочка
МОКА	- Монреальская шкала оценки когнитивных функций
НДФ	- нарушение диастолической функции
Орто	- коэффициент снижения АД в ортостатической пробе
ПАД	- пульсовое артериальное давление
ПАДао	- пульсовое аортальное давление
ПООГ	- поражение органов, обусловленное гипертонией
ПСНС	- парасимпатическая нервная система
РГ	- ритмограмма
РМОАГ	- Российское медицинское общество по артериальной гипертонии
САД	- систолическое артериальное давление
САДао	- систолическое давление в аорте
СМАД	- суточное мониторирование артериального давления
СНС	- симпатическая нервная система
СО	- стандартное отклонение
СрАД	- среднее артериальное давление
СрАДао	- среднее давление в аорте
СРПВ	- скорость распространения пульсовой волны
СРПВао	- скорость распространения пульсовой волны в аорте
ССС	- сердечно-сосудистые события
ССЗ	- сердечно-сосудистые заболевания
ФВ	- фракция выброса
ХМ ЭКГ	- холтеровское мониторирование ЭКГ
ЦАД	- центральное аортальное давление
ЧСС	- частота сердечных сокращений
ЭКГ	- электрокардиография
ЭХОКГ	- эхокардиография
ААСИ	- амбулаторный индекс ригидности сосудов
Aix	- индекс аугментации

Aixao	- индекс аугментации в аорте
ASI	- индекс ригидности артерий
CV	- коэффициент вариации
$dP/dt$	- максимальная скорость нарастания артериального давления
ED	- длительность периода изгнания левого желудочка
HF	- высокочастотные волны
LF	- низкочастотные волны
PPA	- амплификация пульсового давления
rMSSD	квадратный корень из среднего квадратов разностей величин последовательных пар интервалов RR, мс.
RWTT	- время распространения отраженной волны
SDNN	- стандартное отклонение величин нормальных интервалов R-R
SERV	-индекс эффективности субэндокардиального кровотока
TP	- общая мощность спектра
VLF	- очень низкочастотные волны

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность и степень разработанности темы исследования**

В XXI веке сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смертности во всем мире [59, 246]. Среди развитых стран Россия продолжает занимать одно из первых мест по величине этого показателя. Артериальная гипертония (АГ) является одним из основных факторов риска, определяющих прогноз заболеваемости и смертности от ССЗ в нашей стране [33]. Проведенные исследования по эпидемиологии и контролю АГ в России продемонстрировали ее высокую распространенность (40,8%, т. е. более 42 млн. человек в России) [33]. На основании офисных значений АД установлено, что число больных АГ в мире составляло в 2015г 1,13 млрд. [204].

По прогнозам международного общества по Артериальной гипертонии к 2025 г. АГ станет ведущей причиной смерти и нетрудоспособности во всем мире, а не только в развитых странах, и число больных АГ увеличится на 15-20%, достигнув почти 1,5 млрд. [238]. Это определяет пристальное внимание к АГ как к заболеванию, значимому с точки зрения общественного здоровья.

В настоящее время обсуждается роль «job strain» - рабочей нагрузки, ассоциированной с риском развития АГ у людей, находящихся в условиях профессиональной нагрузки с высоким психическим напряжением, таких как работники локомотивных бригад [86]. Профессия машиниста предъявляет повышенные требования к центральной нервной системе и способствует пребыванию в условиях хронического нервно-эмоционального стресса, который создает предпосылки для реализации предрасположенности к соматическим заболеваниям, в том числе и АГ [12, 83, 100]. Актуальность данной проблемы связана с ежегодным ростом заболеваемости АГ и повышением её роли в медицинском обеспечении безопасности движения поездов. По данным М.Ф. Вильк в 94,1% случаев причиной внезапной смерти



среди машинистов и их помощников явились сердечно-сосудистые катастрофы [21]. В связи с чем, задачами медицинской службы железнодорожной отрасли являются: ранняя диагностика нарушений сердечно-сосудистой системы, выявление предикторов заболевания, адекватное медикаментозное лечение, назначенное с учетом воздействия на профессионально значимые психофизиологические функции.

Согласно Российским (РМОАГ, 2019) и Европейским (ESH/ESC, 2018) рекомендациям, целью лечения больных с АГ является не только снижение АД, но и защита поврежденных органов-мишеней и снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности [202, 136, 175].

В настоящее время растет интерес к исследованию параметров центрального аортального давления (ЦАД) и скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) с целью изучения их вклада в патогенетические механизмы сердечно-сосудистого континуума [3, 4, 165, 186, 236]. Согласно результатам исследования Strong Heart (2007), ЦАД является лучшим предиктором развития кардиоваскулярных заболеваний, чем соответствующее плечевое АД, так как позволяет более точно определить степень нагрузки на миокард левого желудочка и стенки магистральных артерий. Результаты исследований REASON, ASCOT-CAFE, STRONG Heart Study и другие позволяют предполагать, что оценка ЦАД открывает новые перспективы и дополнительные возможности для стратификации по риску развития сердечно-сосудистых осложнений пациентов молодого и среднего возраста, а также для оценки эффективности антигипертензивных препаратов [7, 161]. В связи с этим приобретает особую актуальность выбор эффективного и безопасного антигипертензивного препарата, препятствующего развитию поражения органов мишеней.

Трудовая деятельность машинистов и помощников машинистов локомотивов происходит в условиях воздействия комплекса «прогипертензивных» факторов: высокое психо-эмоциональное напряжение, неритмичное чередование дневных и ночных смен, нарушение

физиологического сна, воздействие производственного шума и вибрации, гиподинамия [31]. Стратегия лечения АГ у работников локомотивных бригад отличается от таковой в общей популяции тем, что помимо эффективной, должна быть еще и безопасной, не влияющей на психофизиологические профессионально значимые качества [31]. Некоторые антигипертензивные препараты могут оказывать отрицательное влияние на психофизиологические, профессионально-значимые функции, что в свою очередь может привести к транспортным инцидентам, авариям, катастрофам. Число клинических исследований, занимавшихся этой проблемой, ограничено, и их данные достаточно противоречивы.

Бета-блокаторы представлены в рекомендациях ESH/ESC 2018г., как возможный вариант антигипертензивной терапии, класс доказанности IA [175]. В крупном мета-анализе 5 РКИ (исследований INSIGHT, NICS-EN, STOP-2, NORDIL и VHAS) с участием 23 454 пациентов с АГ было выявлено отсутствие достоверных различий между антагонистами кальция, БАБ или диуретиками на способность снижать частоту развития ИБС, ХСН, инсультов, а так же общей и сердечно-сосудистой смертности [159]. В конце 1960–х гг., после описания двух типов адренорецепторов –  $\beta_1$  и  $\beta_2$ , БАБ стали подразделяться на селективные (преимущественное действие на  $\beta_1$ -рецепторы) и неселективные [99]. Кардиоселективный БАБ – бисопролол применяется уже более 40 лет. Изучение эффективности и безопасности бисопролола проводилось в крупных контролируемых исследованиях (BIMS, 1986г., BISOMET, 1987г., CIBIS 1994г., TIBBS 1995г., CIBIS II, 1999г., CIBIS–III, 2004г.) [183, 226]. Важным качеством является то, что бисопролол вызывает зависимое от дозы уменьшение подъема АД и ЧСС во время и после физической нагрузки, т.е. способен предотвращать стресс-индуцированные подъемы АД [57, 198]. Влияние бисопролола на показатели жесткости сосудистой стенки, центральное аортальное давление, а так же на психо-физиологические функции недостаточно изучено.

Телмисартан одобрен ESH/ESC для лечения артериальной гипертензии различной степени тяжести [245]. Для изучения защитных свойств телмисартана в клинические программы ONTARGET, PROTECTION и PRoFESS было включено более 58 тыс. пациентов [20]. Результаты этих исследований показали, что телмисартан обладает защитными свойствами в снижении кардиоваскулярных смертей, обладает выраженным антигипертензивным эффектом. Помимо этого доказано, что телмисартан приводит к снижению артериального давления не менее эффективно, чем антигипертензивные препараты других классов, например эналаприл, лизиноприл, рамиприл, амлодипин и атенолол [43, 94, 229, 231]. Однако, влияние телмисартана на ЦАД, СРПВ, психо-физиологические функции у молодых пациентов изучено недостаточно.

Несмотря на достаточную освещенность проблемы лечения АГ различными антигипертензивными препаратами, их влияние на показатели ЦАД и СРПВ, как ранних предикторов развития кардиоваскулярных заболеваний изучено недостаточно. Помимо этого, учитывая широкую представленность водительских профессий и высокую распространенность АГ, можно считать, что проблема особенностей антигипертензивного лечения актуальна примерно для 10% взрослого населения России [31, 222]. В свете чего, проблема безопасности антигипертензивной терапии, ее влияния на когнитивные функции, на быстроту реакции является актуальной и до конца неизученной.

Все это определило цель и задачи данной работы.

**Цель исследования:** на основании оценки клинической картины, центральной и периферической кардиогемодинамики, вегетативных нарушений определить особенности течения гипертонической болезни I стадии у молодых работников локомотивных бригад, оценить возможности бисопролола и телмисартана в коррекции выявленных нарушений с учетом их безопасности.

**Задачи исследования:**

1. Изучить особенности клинического течения гипертонической болезни I стадии у молодых работников локомотивных бригад по сравнению с работниками прочих профессий, с учетом вегетативного статуса, суточных показателей центрального аортального давления и параметров жесткости сосудистой стенки.
2. Изучить динамику показателей суточного мониторирования артериального давления, центрального аортального давления, скорости распространения пульсовой волны, вегетативного статуса и когнитивных функций у молодых работников локомотивных бригад с гипертонической болезнью I стадии на фоне приема телмисартана и бисопролола.
3. На основании регрессионного анализа клинических и кардиогемодинамических показателей установить прогностическую значимость изученных параметров и разработать критерии дифференцированного подхода к антигипертензивной терапии у молодых работников локомотивных бригад с гипертонической болезнью I стадии.

**Научная новизна**

В работе впервые продемонстрированы клинические особенности течения гипертонической болезни I стадии у молодых работников локомотивных бригад по сравнению с работниками прочих профессий, выявленные на основании дополнительных методов исследования.

Проанализированы суточные профили показателей центрального аортального давления и жесткости сосудистой стенки. Впервые выявлено увеличение суточных показателей центрального давления в аорте и скорости распространения пульсовой волны в исследуемой группе.

Впервые у молодых работников локомотивных бригад проведены кардиоваскулярные тесты по Эвингу, для оценки функции симпатической и

парасимпатической нервной систем, включающие в себя ортостатическую пробу, пробу с глубоким дыханием, пробу Вальсальвы, пробу с изометрическим сокращением, на основании которых зарегистрирован выраженный вегетативный дисбаланс.

Впервые изучено влияние бисопролола и телмисартана на суточные показатели центрального аортального давления и жесткости сосудистой стенки, а так же на показатели вегетативной регуляции с применением тестов по Эвингу.

Проведена комплексная оценка влияния стартовой терапии препаратами бисопролол и телмисартан на параметры центральной гемодинамики, вариабельности ритма сердца, жесткости сосудистой стенки.

Выявлены возможности бисопролола эффективно улучшать показатели вегетативного статуса, снижать ЧСС, таким образом, предотвращая стресс-индуцированные подъемы АД, а также выявлены возможности телмисартана уменьшать жесткость сосудистой стенки.

Получены данные об отсутствии влияния бисопролола и телмисартана на когнитивные и интеллектуально-мнестические функции, что свидетельствует о безопасности исследуемых препаратов у молодых работников локомотивных бригад с гипертонической болезнью I стадии.

Выявлены критерии скрытой неэффективности лечения гипертонической болезни. Разработан дифференцированный подход к антигипертензивной терапии в исследуемой группе пациентов.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Полученные данные свидетельствуют о более неблагоприятном течении гипертонической болезни I стадии у работников локомотивных бригад по сравнению с работниками обычных профессий, что обосновывает рутинное проведение данной группе лиц исследований вегетативной нервной системы и жесткости сосудистой стенки.

В работе показано, что бисопролол и телмисартан обладают сопоставимым антигипертензивным эффектом как по офисному АД, так и по показателям СМАД. Установлено, что на фоне длительного приема оба препарата эффективно улучшают показатели ЦАД и артериальной жесткости. На фоне приема бисопролола нормализуются параметры вегетативного статуса, что позволяет рекомендовать его применение у пациентов с АГ и вегетативным дисбалансом.

Результаты исследования показали высокую безопасность бисопролола и телмисартана у работников локомотивных бригад: не было зарегистрировано ни одного случая клинически значимой нежелательной побочной реакции, не отмечено эпизодов значимой гипотонии, нарушения когнитивных функций.

Материалы исследования позволяют рационально применять разработанные критерии дифференцированного подхода к антигипертензивной терапии у данной группы пациентов.

### **Внедрение результатов работы**

Результаты исследования и практические рекомендации внедрены и используются в работе кардиологического отделения, отделения функциональной диагностики, отделения медицинской экспертизы и профессиональной пригодности негосударственных учреждений здравоохранения ОАО «РЖД» на Забайкальской и Амурской сетях железных дорог. Основные положения и выводы диссертации включены в учебные материалы, предназначенные для слушателей кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Читинской государственной медицинской академии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

1. У молодых работников локомотивных бригад, по сравнению с работниками прочих профессий, на фоне I стадии гипертонической болезни имеет место более раннее появление нарушений вегетативного статуса, ухудшении показателей, характеризующих жесткость сосудистой стенки.

2. Терапия бисопрололом и телмисартаном приводит к нормализации артериального давления, центрального аортального давления, снижению показателей жесткости сосудистой стенки. Помимо этого, под влиянием бисопролола улучшаются показатели вегетативной регуляции, снижается частота сердечных сокращений.

3. Применение бисопролола и телмисартана не оказывает влияние на когнитивные функции (память, концентрацию, быстроту реакции), не вызывает клинически значимую гипотонию, а значит является безопасным у работников локомотивных бригад.

4. Наличие тахикардии, отягощенная наследственность, увеличение вариабельности систолического давления в аорте и индекса ригидности артерий, снижении функции парасимпатического влияния на сердечнососудистую систему и увеличение процентного соотношения очень низкочастотных волн значительно увеличивают риск неэффективной антигипертензивной терапии у молодых работников локомотивных бригад.

### **Личный вклад соискателя**

Соискателем лично проводился осмотр пациентов, сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр, выполнялись и интерпретировались исследования: ЭКГ, ЭхоКГ, ХМЭКГ, СМАД, СРПВ, КВТ, ВРС, Мока тест.

Оценка когнитивных функций (Кеттел тест, реакция на движущийся объект, теппинг тест) проводились начальником психо-физиологической лаборатории НУЗ «ДКБ на ст.Чита-2» Медзиновской Н.А.

Статистическая обработка данных проводилась самостоятельно.

### **Апробация работы**

Материалы диссертации доложены и обсуждены на Международной конференции 15<sup>th</sup>ISHNE (Тимишоара, 2013), I съезде терапевтов Забайкальского края (Чита, 2013), 14-й конгрессе РОХМиНЭ (Иркутск 2013), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 60-летию ЧГМА (Чита, 2013), 15-й конгресс РОХМиНЭ (Белгород 2014), II съезде терапевтов Забайкальского края (Чита, 2014), XXI Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2014), VI Всероссийской конференции «функциональная диагностика-2014» (Москва, 2014), Российском национальном конгрессе кардиологов (Казань, 2014).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 14 работ, в том числе 3 в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 1 работа в журнале из Международных баз Scopus и WoS.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 138 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики методов исследования, главы собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 144 работы отечественных и 103 - зарубежных авторов; иллюстрирована 18 таблицами и 16 рисунками.



## ГЛАВА 1

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### **1.1 Особенности клинического течения гипертонической болезни I стадии у работников железнодорожного транспорта**

В многофакторной этиологии гипертонической болезни (ГБ), сочетающей генетические и внешнесредовые факторы, существенное место отводится профессиональным воздействиям [40, 125].

Belkic K. et. al. в своей работе приводит данные о том, что минимум каждый пятый больной ГБ мог ее избежать, если бы вовремя сменил напряженную работу [156].

Сердечнососудистые заболевания являются лидирующей причиной смертности как во всем мире [246], так и в России [33]. Проведенные исследования по эпидемиологии и контролю артериальной гипертензии (АГ) в России продемонстрировали высокую распространенность (40,8%, т. е. более 42 млн. человек в России) гипертонической болезни, и если учесть насколько широко в современном мире представлены водительские профессии, можно предположить, что проблема профилактики, ранней диагностики и особенностей антигипертензивной терапии актуальна примерно для 10% взрослого населения России [22, 26, 31, 85]. По данным отчетов дирекции здравоохранения ОАО «РЖД» по состоянию на январь 2016 года на Российских железных дорогах приписано 75314 машинистов и 62123 помощника машиниста. По Забайкальской железной дороге по состоянию на сентябрь 2016 года приписано 4742 машиниста и 4578 помощников машинистов.

Работники локомотивных бригад подвержены целому ряду прогипертензивных факторов, таких как хронический стресс, воздействие шума, вибрации, высокого напряжения, работа в ночное время [40, 83].

Еще в 30-х годах XX столетия советский ученый Г.Ф. Ланг разработал психонейрогенную теорию гипертонической болезни о влиянии стресса на функциональное состояние центральной нервной и сердечно-сосудистой систем, актуальную в настоящее время [66, 73]. Исходя из этой теории, психогенный прогипертензивный фактор является одним из ведущих в развитии АГ у лиц, работающих в условиях хронического производственного стресса, хронического психоэмоционального перенапряжения [13, 106]. Данная теория, спустя практически пол века, была подтверждена многими исследованиями [86]. Так, в международном исследовании INTERHEART было продемонстрировано ведущее место стресса и депрессии среди наиболее значимых факторов риска ИМ [228]. В других исследованиях выявлено, что работа, предъявляющая высокие психологические требования, является предиктором последующего развития ИБС, причем независимо от всех известных факторов риска [199, 240].

Одной из наиболее полно изученных и значимых разновидностей хронического психоэмоционального стресса является стресс, связанный с работой (job strain) [105]. В настоящее время, как один из вариантов «стресс-индуцированной» артериальной гипертонии выделяют «гипертонию на рабочем месте» [142]. Во всем мире растет число пациентов, у которых артериальное давление (АД) на работе оказывается выше значений, при периодических измерениях АД в поликлинике [36]. В англоязычной научной литературе этот феномен называют – «reverse white coat hypertension» («гипертония белого халата наоборот»), а в немецкоязычной литературе «praxisnormotonie» («амбулаторная нормотония») [77, 87]. По данным зарубежных исследователей данная проблема встречается у 15% пациентов, достигших нормальных показателей офисного АД [79, 175].

Исследованием распространенности «гипертонии на рабочем месте» занимались ряд зарубежных и российских ученых. К примеру, J. Stork и соавт. (1992 г.) с помощью метода суточного мониторирования АД обследовали работников различных промышленных предприятий. АГ в рабочее время была выявлена у 19% больных с нормальными значениями АД при периодических амбулаторных измерениях [174]. Эти результаты свидетельствуют о том, что у отдельных больных АД во время работы выше, чем на приеме у врача [13]. Еще больший процент «гипертоников на рабочем месте» выявлен в исследованиях Ж.Д. Кобалавы и К.М. Гудкова (2002) [64].

Работники локомотивных бригад — это образец операторской профессии, в которой сочетается значительное психоэмоциональное напряжение и частые острые стрессовые ситуации, что способствует возникновению АГ [6, 21]. Они напрямую связаны с ответственностью за безопасность движения, огромным количеством и плотностью поступающей информации, необходимостью быстрой ее переработки и ответных действий, боязнью за свою жизнь, ответственностью за жизнь пассажиров и материальные ценности, острыми стрессовыми ситуациями в связи с авариями, наездами на людей и т. п. [21].

Наряду со стрессом, машинисты локомотивов подвержены ряду других прогипертензивных факторов. В условиях замкнутого пространства кабины электровоза машинист подвергается действию шума, вибрации, лучевой энергии, электромагнитного поля, неблагоприятных метеорологических факторов [42].

Одной из профессиональных вредностей работников локомотивных бригад является профессиональный шум, который, по мнению ряда авторов, так же является фактором гипертензивной направленности [21, 133]. К характерным начальным проявлениям нарушений здоровья от воздействия шума относят дисфункции вегетативной нервной системы по гиперсимпатикотоническому типу с расстройством гомеостаза, зачастую являющихся начальной стадией АГ [13, 131].

Вибрация относится к вредным условиям труда машинистов локомотивов. Имеются данные о том, что и локальная, и общая вибрация способствует повышению уровня АД [25, 37]. В ряде работ подробно описаны механизмы сердечно-сосудистого ремоделирования [13]. Так, Н.П. Карханин (1999 г.) отмечает, что при длительном воздействии вибрации увеличивается конечный диастолический размер и объем левого желудочка, что ведет к увеличению ударного и минутного объемов сердца, а так же среднего гемодинамического давления [58].

Помимо вредного воздействия физических факторов, на работников локомотивных бригад влияют особенности суточного ритма работы и вынужденная гиподинамия [44, 45].

Управление локомотивом не предполагает значительных физических усилий и движения по управлению в большинстве своем несложные. Работа в основном характеризуется вынужденным положением с ограниченной подвижностью и необходимостью постоянного статического напряжения, что в отдельные моменты приравнивается к труду средней тяжести из-за напряжения и неудобной позы [42, 101]. Связь малоподвижного образа жизни с повышением АД подтверждена во многих эпидемиологических исследованиях [175]. Гиподинамия способствует изменению реактивности ЦНС, снижению стрессоустойчивости.

Еще одним из серьезных факторов, способствующих развитию АГ, является десинхроноз. Развивается десинхроноз при работе в ночные смены, что является неотъемлемой частью профессии машиниста. Рядом исследований доказано, что десинхроноз способствует развитию вегетативного дисбаланса, нейроциркуляторной дистонии, гипертонической болезни [21, 67, 91, 223]. Работа в ночную смену способствует развитию невротических расстройств - депрессии, тревожности, недомогания и др. [75]. По мнению ряда авторов, нарушение суточных биоритмов способствует сокращению продолжительности жизни и является оксидантным стрессором [162, 189, 225].

Таким образом, на работников локомотивных бригад воздействует целый ряд прогипертонических факторов, которые придают особенности в формировании и течение гипертонической болезни у данного контингента лиц. По данным исследования, проведенного в 2000 году, средний возраст работников локомотивных бригад, теряющих профессиональную пригодность, составляет 45 лет [117]. Ежегодно в сети ОАО "РЖД" по состоянию здоровья признаются профнегодными порядка 3 тысяч работников локомотивных бригад, что несет за собой значительные экономические потери [124]. Стандартные методы диагностики ГБ, такие как суточное мониторирование артериального давления, холтеровское мониторирование ЭКГ, велоэргометрия были использованы во многих научных исследованиях, в том числе и в тех, что проводились ведомственными учреждениями ОАО «РЖД» [81, 99, 124]. Учитывая, что профессиональная пригодность является социальным критерием у работников локомотивных бригад, во многих исследованиях говорится о частых эпизодах сокрытия жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы, нежелание пациента обращаться к врачу, принимать антигипертензивные препараты (АГП), в результате чего наблюдается прогрессирование заболевания и затрудняется диагностический поиск [124]. С появлением новых диагностических возможностей, таких как суточное мониторирование центрального аортального давления [115] и скорости распространения пульсовой волны [38, 114, 127], кардиоваскулярное тестирование с применением точных современных анализирующих систем, появилась возможность выявления более ранних предикторов заболевания и, как следствие, подбор патогенетической терапии, уменьшающей вероятность развития поражений органов мишеней и ассоциированных заболеваний [30, 236].

## 1.2 Сердечно-сосудистое ремоделирование у больных гипертонической болезнью

Неизбежными изменениями, которые рано или поздно происходят у всех пациентов на фоне гипертонической болезни, являются поражения органов мишеней. Сердечно-сосудистое ремоделирование, рассматривается с одной стороны, как осложнение АГ, а с другой — как фактор ее прогрессирования и включает весь комплекс изменений, размеров, структуры, формы, молекулярно-генетических механизмов, биохимических и функциональных свойств миокарда, интерпретируемых как поражение органов мишеней [134, 136, 154, 213]. Связь между значением АД и сердечно-сосудистыми, почечными осложнениями и смертностью изучалась в большом числе обсервационных исследований [147, 178,]. Их результаты, подробно описанные в рекомендациях ESH/ESC 2018 гг. [175].

Рабочей группой по лечению артериальной гипертонии Европейского общества гипертонии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) на основании многочисленных исследований было доказано, что у большинства больных с гипертонической болезнью обнаруживаются и другие сердечно-сосудистые факторы риска, и лишь у небольшой части больных имеется только повышение АД. Помимо этого установлено, что сочетание повышенного АД с другими факторами сердечно-сосудистого риска в совокупности дает более высокий общий сердечно-сосудистый риск, чем сумма его компонентов по отдельности [175, 245].

В связи с тем, что АГ является одним из основных факторов риска, определяющим прогноз заболеваемости и смертности от ССЗ во всем мире, непрерывно совершенствуются критерии стратификации сердечно-сосудистого риска, расширяются возможности ранней диагностики поражения органов-мишеней, появляются дополнительные факторы риска, прогностические маркеры [136]. Ранняя диагностика поражения органов мишеней имеет большое значение, т.к. связанные с АГ бессимптомные

изменения в органах указывают на прогрессирование заболевания, что значительно повышает сердечно-сосудистые риски [175]. Помимо этого, сердечно-сосудистый риск возрастает с увеличением числа пораженных органов [218].

Длительное время симпатическая нервная система рассматривается как одно из звеньев патогенеза АГ. Гиперреактивность симпатической нервной системы способствует формированию ряда осложнений АГ, в том числе сердечно-сосудистое ремоделирование [8, 51, 138].

На сегодняшний день накоплено убедительное количество данных о значении центрального аортального давления и жесткости сосудистой стенки, как сильных независимых предикторов сердечно-сосудистых событий [50, 175, 177].

Таким образом, целесообразность выявления бессимптомных поражений органов-мишеней, рутинное внедрение новых скрининговых методов для этих целей в повседневной клинической практике не вызывает сомнения [71].

### **1.2.1 Определение центрального аортального давления и жесткость сосудистой стенки как независимых маркеров поражения органов мишеней при гипертонической болезни**

История создания теорий распространения прямой и отраженной пульсовых волн, а так же приборов регистрации пульсовой волны уходит к концу XIX века и подробно описана в «Консенсусе экспертов по артериальной жесткости» Европейского общества изучения гипертонической болезни (ESH) от 2006 года [177]. Несмотря на столь давнее открытие этого метода, широкое распространение и практическую значимость он получил около 15 лет назад, когда в работах клиницистов и физиологов заметно возрос интерес к его практическому применению. На основании множества исследований и результатов нескольких заседаний Европейского общества

по неинвазивным исследованиям крупных артерий, работающего на базе Европейского общества изучения гипертонической болезни (ESH), был создан документ под названием «Консенсус экспертов по артериальной жесткости: методологические проблемы и клиническое применение» [177]. В данном документе впервые были освещены методы регистрации пульсовых волн, их точность и клиническое значение. Отдельная глава была посвящена центральному пульсовому давлению и индексу аугментации. Так же был рассмотрен вопрос о нормативных значениях и о возможности применения в клинической практике. За год до выхода в свет консенсуса в исследовании STRONG Heart Study было доказано, что центральное аортальное давление является более сильным предиктором клинических исходов, нежели периферическое АД [186].

Спустя некоторое время, в Европейских (2007 г.) и Российских (2008 г.) рекомендациях по диагностике и лечению АГ сосудистая стенка была впервые обозначена как «орган-мишень», а повышение СРПВ включено в перечень субклинических пораженных органов-мишеней у больных АГ [182, 34, 19].

В рекомендациях ESH/ESC по АГ (2013 г.) была отражена новая пороговая величина СРПВ - 10 м/с [175]. В рекомендациях American Heart Association (АНА) от 2015 и позднее 2017 годов данная проблема так же была достаточно освещена [145, 150]. Так, в соответствии с рекомендациями АНА (2015 г.) измерение артериальной жесткости обладает дополнительной ценностью при прогнозировании будущих сердечно-сосудистых событий с учетом стандартных факторов риска ССЗ (Класс IIa, уровень доказательности А); жесткость артериальной стенки следует определять неинвазивно путем измерения каротидно-феморальной СРПВ (класс I; уровень доказательности А); при оценке постнагрузки ЛЖ в качестве прогностического показателя или цели терапевтического вмешательства следует определять одновременно как ЦАД, так и центральный аортальный поток (Класс I; Уровень доказанности С) [19, 103, 113, 135].



«Золотым стандартом» неинвазивного измерения центрального артериального давления и скорости пульсовой волны является метод аппланационной тонометрии, реализованный в приборе SphygmoCor® (Австралия) [177]. Помимо аппланационной тонометрии, пульсовая волна может быть зарегистрирована осциллометрическим методом на плече, подобно традиционному измерению АД [203]. В 2012 году А.Н. Рогоза и А.А. Кузнецов провели исследование, целью которого явилось сравнение технологии Vasotens®, используемой в устройстве с осциллометрическим методом измерения артериального давления (BPLab, ООО «Петр Телегин», Нижний Новгород, Россия) против одобренной технологии тонометрического измерения (SphygmoCor®, AtCor Medical Pty Ltd, West Ryde, Австралия). По результатам исследования выявлено, что измерения центрального аортального давления и индекса аугментации на обоих приборах сопоставимо между собой, и не имеет статистически значимой разницы, что позволило авторам рекомендовать технологии Vasotens® для широкого клинического применения [98, 241, 219].

Исходя из разной патофизиологии формирования центрального и периферического АД, его снижение антигипертензивными препаратами может различаться в центральных и периферических сегментах сосудистого русла [200]. В основе этих различий, по данным Ю.В. Котовской и Ж.Д. Кобалавы, лежит разное влияние препаратов на основные факторы, определяющие уровень ЦАД, жесткость артерий и отраженную волну [69].

В крупных исследованиях REASON и ASCOT-CAFE [168, 200] выявлено, что центральное аортальное давление в большей степени связано с регрессом гипертрофии левого желудочка или сердечно-сосудистыми исходами, чем периферическое давление. Данные исследования стали основанием для изучения органопротективных свойств антигипертензивных препаратов на уровне снижения центрального аортального давления (ЦАД) и скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) [163].

Работ по исследованию ЦАД и СРПВ у работников локомотивных бригад, как представителей стрессовых профессий, представлено недостаточно [72, 112]. В литературе данных о суточном профиле центрального аортального давления и скорости распространения пульсовой волны, а так же влияния антигипертензивных препаратов на эти показатели представлено мало [11, 110, 214], а изучение перечисленных параметров у работников локомотивных бригад с гипертонической болезнью I стадии в литературе нами не найдено.

### **1.2.2 Вегетативный статус у пациентов с гипертонической болезнью I стадии**

Вегетативная нервная система играет ключевую роль в формировании любого патологического процесса в организме, в том числе и развитии ГБ. [41, 141]. Поражение вегетативной нервной системы при ГБ изучено многими исследователями [60, 104, 140, 144]. Традиционно используется три подхода к измерению вариабельности ритма сердца (BPC): анализ во временной области, анализ частотных характеристик и кардиоваскулярные рефлекс-тесты. В 1996 году Европейское кардиологическое общество (ESC) и Северо-Американское общество электростимуляции и электрофизиологии создали специальную комиссию, разработавшую и опубликовавшую документ «Вариабельность ритма сердца. Стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования» [230]. В этом документе описаны первые два подхода к измерению BPC. В 1975 году D. Ewing предложил использовать стандартный набор тестов (ортостатическая проба, проба с глубоким дыханием, тест Вальсальвы и проба с изометрическим сокращением мышц) для диагностики вегетативных нарушений, который впоследствии был назван по автору "батарея тестов по D. Ewing". Эти простые неинвазивные кардиоваскулярные тесты стали «золотым стандартом», при помощи которого объективно диагностируются

поражения парасимпатической и симпатической иннервации сердца [80]. В доступной нам литературе мы не нашли работ по исследованию вегетативной нервной системы у работников локомотивных бригад с использованием батареи тестов по D. Ewing в комплексе с суточной оценкой ВРС.

Наиболее частыми изменениями на фоне гипертонической болезни со стороны вегетативной нервной системы (ВНС) являются симпатическая гиперреактивность и парасимпатическая недостаточность [111, 118, 128, 227, 237]. С учетом воздействия на работников локомотивных бригад «рабочего стресса», работы в ночное время и других профессиональных вредностей, поражение вегетативной нервной системы у этого контингента лиц обусловлено целым рядом патогенетических механизмов [21].

Активация симпатической нервной системы (СНС), как известно, приводит к увеличению частоты сердечных сокращений. В положении ОАО «РЖД» о прохождении предрейсовых медицинских осмотров (ПРМО), ЧСС у работников локомотивных бригад не должна превышать 85 уд./мин [52, 188].

Данный критерий допуска к работе вносит дополнительный стресс при прохождении ПРМО. Еще в 1945 году в крупном зарубежном исследовании D. Levy с соавт. приводились данные об ухудшении прогноза у пациентов с ГБ, при увеличении ЧСС, а Г.Ф. Ланг (1950 г.) рассматривал активацию СНС, как один из ключевых механизмов в патогенезе ГБ [73, 129]. Во Фрамингемском исследовании установлено, что увеличение ЧСС на 10 уд./мин ассоциируется с ростом сердечно-сосудистой смертности на 14%, а в исследовании INVEST повышение ЧСС более 100 уд./мин ассоциировалось с увеличением числа неблагоприятных исходов артериальной гипертензии и ИБС в 2 раза. [129, 185]. Не вызывает сомнения тот факт, что дисбаланс вегетативной нервной системы и тахикардия способствуют повышению тонуса СНС, что в свою очередь играет важную роль в развитии ГБ и увеличении сердечно-сосудистых рисков [175]. Как показало исследование Blood Pressure Study, гиперактивность СНС участвует в формировании таких

осложнений гипертонической болезни, как ремоделирование сердечно-сосудистой системы, развитие инсулинорезистентности и гиперлипидемии [187]. По мнению Е.В. Шляхто и А.О. Конради (2003 г.) симпатикотония при ГБ ведет к трофическим, реологическим, метаболическим и гемодинамическим изменениям, что в свою очередь увеличивает риск сердечно-сосудистых катастроф [140].

Таким образом, работникам локомотивных бригад на ежегодных медицинских осмотрах целесообразно проводить исследования, направленные на выявление дисбаланса в автономной регуляции, как раннего предиктора развития ГБ и независимого фактора риска, ухудшающего прогноз ССЗ.

### **1.3 Роль селективных $\beta$ – адреноблокаторов в современной антигипертензивной терапии**

Применение  $\beta$ -адреноблокаторов (БАБ) своей историей уходит в начало XX века. Впервые сведения о бета-рецепторах появились в 1930 году, когда было выявлено, что помещение сердца в среду с бета-адреностимулятором вызывает усиление его сокращения [193]. В 1948 г. R.P. Ahlquist предположил существование  $\alpha$  - и  $\beta$  - адренорецепторов. В середине 1950-х гг. J. Black предложил блокировать симпатическое влияние на сердце для лечения ишемии миокарда. В 1962 году был синтезирован первый БАБ протеналол, а в 1964 году – пропраналол, что ознаменовало начало широкого применения БАБ в практике [39]. В 1967 году A. Lands с соавт. открыли  $\beta$ 1- и  $\beta$ 2-адренорецепторы, а так же разработали концепцию селективной (избирательной)  $\beta$ 1-адреноблокады [93]. За исследования БАБ J.W. Black в 1998 г. был удостоен Нобелевской премии. С тех времен было синтезировано порядка 100 БАБ.

После внедрения БАБ в клиническую практику, их стали применять не только для лечения ишемии, но и как антигипертензивную терапию, а к

концу 1990-х годов их стали рассматривать как один из основных классов для лечения АГ [73, 129].

Снижение АД под действием БАБ происходит путем уменьшения сердечного выброса, угнетения секреции ренина, образования ангиотензина II и альдостерона за счет блокады  $\beta$ 1-адренорецепторов юкстагломерулярного аппарата почек, блокады пресинаптических  $\alpha$ -адренорецепторов, способствующих выделению норадреналина из симпатических нервных окончаний, снижения вазомоторной активности центральной нервной системы и перестройки барорецепторных механизмов дуги аорты и каротидного синуса [24, 27, 28, 239].

Эффективность БАБ в качестве антигипертензивных препаратов изучалась во многих рандомизированных клинических исследованиях (РКИ). На основании данных исследований проведено несколько мета-анализов. Так, в 1997 году были опубликованы результаты крупного мета-анализа, проведенного в США, который включал в себя анализ 18 РКИ, 48 220 пациентов. Согласно результатам исследования, БАБ в среднем снижали АД на 5-6 мм рт.ст., уменьшали риск развития инсульта и застойной сердечной недостаточности, но влияние на общую и сердечно-сосудистую смертность оказалось недостоверным [184]. Позднее, в мета-анализе 5 РКИ (исследований INSIGHT, NICS-EN, STOP-2, NORDIL и VHAS) с участием 23 454 пациентов с АГ было выявлено отсутствие достоверных различий между антагонистами кальция, БАБ или диуретиками на способность снижать частоту развития ИБС, ХСН, инсультов, а так же общей и сердечно-сосудистой смертности [130, 146, 159]. Аналогичный результат был получен в мета-анализе 3 РКИ (STOP-2, UKPDS-HDS и CAPPP) при сопоставлении ингибиторов АПФ с диуретиками или БАБ по влиянию на снижение риска развития основных сердечно-сосудистых событий и смерти [130]. Последующие мета-анализы дали не столь обнадеживающие результаты. Так, в 2004 году опубликованы результаты 9 РКИ, согласно которым в группе ателолола в сравнении с другими режимами терапии были отмечены

повышение общей и сердечно-сосудистой смертности [160]. Исследование ASCOT-BPLA, досрочно завершившееся в 2005 году, также опубликовала данные не в пользу БАБ. Было выявлено существенное преимущество терапии антагонистами кальция и ингибиторами АПФ: в группе ателолола с добавлением при необходимости бендрофлуметиазида: частота развития инсульта была выше на 23%, общая частота сердечно-сосудистых событий и вмешательств - на 16%, а общая смертность - на 11%, частота возникновения новых случаев сахарного диабета (СД) была выше на 30% [210].

Еще один мета-анализ проведенный в 2005 г. и включавший в себя 14 РКИ (105951 пациента) показал, что по сравнению с другими АГП на фоне терапии БАБ риск развития инсульта был на 16% выше, а по сравнению с плацебо на 19% ниже. Важно отметить, что в 10 из 14 РКИ использовался ателолол, а в остальных пропранолол, окспренолол, метопролола тартрат. Т.е. ни в одном из приведенных РКИ не применялись современные высокоселективные БАБ, такие как бисопролол, карведилол, небиволол, эффективность и способность влиять на конечные точки которых сопоставима с другими классами антигипертензивных препаратов [24, 195].

Таким образом, в настоящее время накоплена достаточно большая доказательная база по применению БАБ при АГ, что отражено в согласительном документе экспертов Европейского общества кардиологов по БАБ [239], в котором антигипертензивная эффективность БАБ и их влияние на конечные точки при сочетании АГ с некоторыми клиническими ситуациями были оценены как имеющие уровень доказательности «А» [24].

Учитывая, что в нашем исследовании используется препарат бисопролол, мы проанализировали всю доступную нам литературу, отражающую влияния этого препарата на различные органы и системы [92, 224, 247]. Бисопролол – уникальный БАБ, относящийся к амфифильным препаратам. Его способность растворяться как в жирах, так и в воде, имея благодаря этому два пути элиминации (почечный и печеночный), обеспечивает большую безопасность применения этого БАБ у больных с

сопутствующими поражениями печени и почек, а так же у пожилых больных. В одном из первых крупных РКИ с использованием бисопролола – BIMS опубликовавшим данные в 1986 году, выявлено, что бисопролол эффективен в 80% случаев, а атенолол в 52% случаев при лечении АГ у курильщиков. [226]. Годом позже, в двойном слепом РКИ BISOMET было выявлено, что бисопролол сопоставим с метопрололом по степени снижения АД в покое, но значительно превосходит его по влиянию на уровень систолического АД и ЧСС при физической нагрузке, что делает использование бисопролола предпочтительнее при лечении АГ, особенно у пациентов с гиперсимпатикотонией [24, 168, 183]. В последующих исследованиях доказана сопоставимая эффективность бисопролола и нифедипина [149], а так же бисопролола и эналаприла [157, 216]. Рядом исследований доказан интересный факт, что эффективность  $\beta$ -адреноблокаторов ниже у пациентов пожилого возраста, чем у молодых [190, 201]. Однако, подобная закономерность не была отмечена у бисопролола, и в исследовании, проведенном J. M. Neutel и соавт., установлена сопоставимая антигипертензивная эффективность препарата как у молодых пациентов (95%), так и у больных старше 60 лет (91%) [164].

На фоне длительного приема бисопролола наблюдается улучшение нитроксипродуцирующей функции эндотелия, а так же не отмечено ухудшение бронхиальной проводимости у пациентов с ХОБЛ I стадии [2].

Важным преимуществом бисопролола является его метаболическая нейтральность, что позволяет, согласно Национальных рекомендаций по диагностике и лечению АГ 3-го пересмотра, использовать его для лечения больных АГ с метаболическим синдромом [89, 102, 143].

Отмечено также, что качество жизни и эректильная функция на фоне приема бисопролола не только не ухудшаются, но даже имеют тенденцию к улучшению [109, 158].

По данным А.Г. Автандилова и соавт. на фоне терапии бисопрололом в течение 12 недель были достигнуты целевые значения АД, улучшился

суточный профиль АД, уменьшилась активность симпатического и выросла активность парасимпатического звена вегетативной регуляции, так же была доказана метаболическая нейтральность препарата [1].

Важным качеством бисопролола, как и других представителей БАБ, является способность снижать симпатическую активность, вызывая зависимое от дозы уменьшение подъема АД и ЧСС во время и после физической нагрузки, т.е. способность предотвращать стресс-индуцированные подъемы АД [49, 57, 108, 208]. Что же касается влияния бисопролола на суточный профиль центрального аортального давления и скорости распространения пульсовой волны, то в литературе подобных исследований крайне мало [88, 121]. Исследований о влиянии бисопролола на вегетативную нервную систему с применением диагностических тестов по D.Ewing нами обнаружено не было. Так же нами не найдены данные о влиянии данного препарата на молодых пациентов с АГ занятых на водительских профессиях. Все это определило выбор бисопролола в качестве исследуемого препарата.

#### **1.4 Блокаторы рецепторов ангиотензина II, как самый молодой класс антигипертензивных препаратов**

История сартанов начинается с 1898 года, когда Robert Tigerstedt и его ученик Per Gunnar Bergman открыли ренин, что объяснило многие механизмы регуляции АД. Спустя чуть больше полувека ученый S. Perreira выявил в составе яда южноамериканской змеи *Bothrops jararaca* ингибирующий фактор, вызывающий у укушенных жертв выраженную гипотонию [54]. На основании этого открытия D. Pals и соавт. был создан первый в мире БРА – саралазин. Но распространения данный препарат не получил, т.к. мог вводиться только парентерально, имел непродолжительное действие и не предсказуемый эффект. Позднее из этого же яда в 1975 году был синтезирован первый иАПФ – каптоприл. Долгое время в клинической



практике использовались лишь иАПФ. Только в 1995 году был синтезирован первый полноценный БРА – лозартан, который открыл новые подходы в борьбе за исходы сердечно-сосудистых заболеваний. А уже через 4 года после регистрации лозартана, БРА заняли прочные позиции во всех национальных и международных рекомендациях по лечению АГ [15, 43]. Согласно утвержденной Анатомо-терапевтическо-химической международной системе классификации лекарственных средств, препараты БРА II относят к группе C09 – «препараты, влияющие на РАС», и подгруппе SA – «антагонисты рецепторов АТ II». В настоящий момент одобрено к клиническому применению восемь препаратов по международным непатентованным названиям (МНН), рекомендованным Всемирной организацией здравоохранения, семь из них зарегистрированы в России. Различают бифенил-тетразолы (лозартан, кандесартан, ирбесартан, олмесартан), бифениловые нететразолы (телмисартан, азилсартан), небифениловые нететразолы (эпросартан) и негетероциклические (валсартан) БРА II [47].

Главной отличительной чертой БРА оказались высокая безопасность и малое число побочных эффектов, сравнимое с плацебо. У исследуемых пациентов отсутствовал кашель, а аллергические реакции встречались крайне редко [14, 54, 63]. Кроме того, в целом ряде исследований были получены дополнительные органопротективные эффекты сартанов: кардиопротекция (LIFE, LIKEI-HEART), нефропротекция (IRMA II, IDNT, MARVAL, RENAAL, DETAIL), нейропротекция (MOSES, ACCESS), улучшение гликемического контроля (VALUE, LIFE, ALPINE, NAVIGATOR). В ряде исследований доказано, что принципиальных различий между сартанами по антигипертензивному эффекту нет, максимальная разница составляет около 2 мм рт.ст. по САД и ДАД [82, 151, 242].

В последнее время БРА подразделяют на 2 поколения [137]. Шесть из семи представителей БРА, зарегистрированных в России, относятся к I поколению и оказывают влияние только на РААС, блокируя АТ1-рецепторы.

БРА II поколения – это бифункциональные лекарственные препараты, которые не только блокируют АТ1-рецепторы, но и оказывают влияние на патогенетические механизмы нарушения обмена углеводов и липидов.

Родоначальник II поколения БРА – телмисартан (Микардис®), первый зарегистрированный сартан II поколения. Ведутся клинические исследования БРА II поколения азилсартана [96].

«Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency — ЕМА) 2 мая 2019 года опубликовало подробный отчет по проблеме нитрозаминовых примесей в сартанах (препаратах блокаторов рецепторов ангиотензина II). После выявления N-нитрозаминов в валсартане, а затем в других сартанах с тетразольным кольцом Европейский директорат по качеству лекарственных средств и здравоохранению (European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare — EDQM) инициировал обзор всех соответствующих сертификатов соответствия (Certificate of Suitability — СЕР) и связался с производителями для выявления потенциального риска образования N-нитрозаминов. Тетразольное кольцо было выявлено во всех сартанах, кроме телмисартана, эпросартана, азилсартана» [84].

С учетом того, что в данной работе используется препарат телмисартан, далее обзор исследований будет вестись по этому препарату.

Отличительной особенностью телмисартана является его способность оказывать влияние на рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом (Peroxisome Proliferator Activated Receptor, PPAR), подтипа гамма ( $\gamma$ ) и обеспечивать синергизм влияния на ключевые факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений [82, 94, 231]. Способность влиять на рецепторы PPAR $\gamma$  придает телмисартану ряд дополнительных эффектов [82, 232]: антиатерогенный и противовоспалительный эффект [191, 192], нормализация липогенеза и уменьшение инсулинорезистентности [153, 194], нормализация углеводного обмена [201, 217]. Телмисартан селективно блокирует рецепторы АТ1, что приводит к стимуляции рецепторов АТII и PPAR $\gamma$ , а так же данный препарат проникает через мембрану клетки и ядра и

связывается непосредственно с рецепторами PPAR $\gamma$ , активируя продукцию инсулиночувствительного протеина [205]. Такое сочетанное воздействие препарата значительно снижает риск развития сахарного диабета 2 типа, что подтверждено в крупных исследованиях TRANSCEND [173] и PRoFESS [233]. Доказано нефропротективное свойство телмисартана [94].

В программе PROTECTION (Programme of Research to show Telmisartan End-organ protection) телмисартан продемонстрировал отличный антигипертензивный эффект в течение более 24 ч при приеме 1 раз в день у пациентов высокого риска [96].

В исследованиях PRISMA I и PRISMA II (Prospective, Randomized Investigation of the Safety and efficacy of Micardis® versus ramipril using ABPM) проводилось сравнение влияния телмисартана в дозе 80 мг и рамиприла в дозе 10 мг на уровень АД в ранние утренние часы. В исследование были включены 1613 пациентов с 1 и 2-й степенью АГ. Достижение целевых значений АГ происходило достоверно чаще у больных, принимавших телмисартан. Частота развития побочных эффектов при приеме телмисартана была достоверно ниже, чем при лечении рамиприлом. Телмисартан лучше, чем рамиприл, позволял контролировать АД в ранние утренние часы [61, 96, 170, 171, 179].

Улучшение эндотелиальной функции на фоне приема телмисартана доказано в первом сравнительном исследовании иАПФ и БРА – TRENDY (The Telmisartan versus Ramipril in renal ENdothelium DYsfunction) [170]. Позднее эти данные были подтверждены еще двумя исследованиями [17, 234].

Телмисартан способен восстанавливать сниженную СКФ у пациентов с СД, о чем свидетельствуют данные проведенного РКИ DETAIL (Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril) [155, 221, 229].

С учетом повышенного интереса к центральному аортальному давлению и ригидности сосудистой стенки, ряд исследователей изучали влияние сартанов на эти показатели. Так, Томашевская Ю.А. и соавт.

получили данные о положительном влиянии олмесартана на упруго-эластические свойства артерий эластического типа и эффективное снижение центрального аортального давления [123]. Князева Л.А. и соавт., выявили, что наряду с клинической эффективностью, телмисартан обладает противовоспалительным действием (уменьшение уровня СРБ, ИЛ-6, рИЛ-6р), уменьшает уровень гиперлептинемии, а также статистически значимо снижает СРПВ (на  $8,8 \pm 0,2\%$  ( $p < 0,05$ )) [62]. Так же снижение СРПВ на фоне приема телмисартана подтверждено и рядом зарубежных исследователей [170, 209].

В литературе имеются данные о сравнительных исследованиях, проведенных внутри группы БРА. В исследовании AMADEO Телмисартан был сопоставим с Лозартаном по антигипертензивному эффекту, но превосходил таковой по нефропротективному эффекту [151, 191]. Исследование MICADO выявило большую антигипертензивную эффективность Телмисартана по сравнению с Валсартаном [172].

Безопасность телмисартана оценена в крупном исследовании, включавшем в себя 19870 пациентов с АГ. Согласно результатам исследования, частота возникновения серьезных нежелательных явлений, а также случаев прекращения лечения вследствие нежелательных явлений была низкой [220]. Переносимость лечения была оценена как очень хорошая у 75% и хорошая у 22% пациентов. Прием телмисартана не приводил к повышению уровня креатинина, калия, глюкозы, триглицеридов и холестерина в сыворотке крови. В ряде зарубежных исследований приводятся данные об улучшении когнитивных функций [207] на фоне приема телмисартана, а так же о профилактике болезни Альцгеймера [197].

Закончившееся в 2007 году исследование ONTARGET дало свои значительные результаты. ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) – двойное слепое, рандомизированное, многоцентровое международное клиническое исследование по сравнению эффективности Телмисартана при монотерапии

и в комбинации с Рамиприлом на исход заболевания у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. ONTARGET на сегодняшний день является самым крупным исследованием по изучению эффективности препаратов, блокирующих ренин-ангиотензиновую систему. В исследовании приняли участие более 25 тысяч пациентов из 733 медицинских центров разных стран. По результатам исследования установлено, что телмисартан не уступает по эффективности рамиприлу в отношении снижения сердечно - сосудистого риска у пациентов, уже имеющих сердечно-сосудистую патологию или сахарный диабет с поражением органов-мишеней без признаков сердечной недостаточности [20, 95, 235].

Таким образом, телмисартан является эффективным как в плане антигипертензивной терапии, так и в плане кардиопротекции [61, 78, 97, 206]. Его влияние на ЦАД, СРПВ, ВНС требует дальнейшего изучения [23, 62]. Так же не до конца изученным остается вопрос безопасности применения данного препарата у работников локомотивных бригад и прочих водительских профессий.

### **1.5 Аспекты безопасности применения БАБ и БРА**

Проблема безопасности применения антигипертензивных препаратов у лиц водительских профессий крайне актуальна. По данным разных авторов до 16% транспортных аварий связаны с приемом в терапевтических целях лекарственных препаратов [40, 148, 180, 181]. Ежегодный экономический ущерб от транспортных аварий, произошедших по вине водителей, принимавших недозволённые лекарственные средства, расценивается примерно в 6,3 млрд. евро [68]. Применение антигипертензивной терапии у лиц водительских специальностей сопровождается рядом трудностей. С одной стороны все антигипертензивные препараты так или иначе способны вызвать клиническую значимую гипотонию, что само по себе крайне опасно

и может приводить к авариям и катастрофам. Не все препараты прошли проверку о влиянии на способность управлять транспортным средством и о возможных изменениях когнитивных и психофизиологических функций. С другой стороны, как было показано выше, у профессиональных водителей, в том числе и работников локомотивных бригад, гипертоническая болезнь развивается чаще и протекает хуже, нежели в общей популяции. Помимо этого само по себе высокое артериальное давление увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений, что говорит не в пользу безопасности движения. Таким образом, подбор эффективной и безопасной антигипертензивной терапии лицам водительских профессий представляет собой особую социально-экономически значимую задачу [40]. Несмотря на важность данной проблемы, исследования Российских ученых в этой области ограничены. В доступной нам литературе найдено немного авторов, занимающихся проблемой антигипертензивной терапии у работников локомотивных бригад. Фундаментальные труды в этой области принадлежат А.З. Цфасману [32, 40, 68, 138, 139]. В 1989 году А.З. Цфасманом с соавт. был разработан список лекарственных препаратов с распределением их по степени опасности применения водителями, с последующим его усовершенствованием в 2001, 2005, 2011 годах [76]. В данном списке препараты разделены на 3 класса: I класс – наиболее опасные; II – класс менее опасны и могут быть назначены в виде исключения; III класс – не опасные. С учетом того, что в нашей работе рассматриваются два препарата: бисопролол (Конкор®, MERCK, KGaA (Германия) и телмисартан (Микардис®, Boehringer Ingelheim International, GmbH (Германия), далее речь пойдет о них.

Препарат бисопролол в этом списке имеет класс опасности I-II и его прием может сопровождаться сонливостью, головокружением, снижением внимания, шумом в ушах, нарушением зрения. В справочнике лекарственных средств Vidal в описании лекарственного препарата Конкор® (оригинальный препарат бисопролола, используемый в данной работе, производства

MERCK, KGaA (Германия)) указано, что он не влияет на способность к управлению автотранспортом согласно результатам исследования у пациентов с ИБС. Однако вследствие индивидуальных реакций способность управлять автомобилем или работать с технически сложными механизмами может быть нарушена. На это следует обратить особое внимание в начале лечения, после изменения дозы, а также при одновременном употреблении алкоголя [119].

Телмисартан в списке имеет класс опасности II и его прием может сопровождаться сонливостью, головокружением, транзиторной нечеткостью зрения. В справочнике лекарственных средств Vidal в описании лекарственного препарата Микардис® (оригинальный препарат телмисартана, используемый в данной работе, производства Boehringer Ingelheim International, GmbH (Германия)) о влиянии на управление транспортом сказано: "Специальных клинических исследований влияния препарата на способность управлять автомобилем и механизмами не проводилось. Однако при управлении автомобилем и работе с механизмами следует принимать во внимание возможность развития головокружения и сонливости, что требует соблюдения осторожности" [120].

Таким образом, данных о безопасности применения бисопролола и телмисартана у лиц водительских профессий недостаточно, а те, что имеются, довольно противоречивы.

### **1.5.1 Влияние на психофизиологические показатели**

В целях совершенствования организации труда и продления профессионального долголетия работников локомотивных бригад вышло Распоряжение ОАО «РЖД» от 12.09.2014 № 2151р «Об утверждении методики расчета интегрального показателя комплексной оценки влияния факторов производственной среды на работоспособность локомотивных бригад разного вида движения». Основными психофизиологическими

качествами, обеспечивающими профессиональную пригодность работников локомотивных бригад, являются: быстрота реакции; высокий уровень устойчивости внимания и скорости его переключения; стрессоустойчивость. Профессиональная пригодность определяется путем прохождения ряда тестов в лаборатории психофизиологического обеспечения [107]. Работники локомотивных бригад тестируются и оцениваются только по прошедшим экспертизу методам и критериям, которые регламентированы нормативными документами ОАО «РЖД» [65]. Из многочисленных методов тестирования, имеющихся в арсенале ОАО «РЖД» наиболее часто используются: теппинг тест, реакция на движущийся объект, 16-ти факторный личностный опросник Кэттела. В нашей работе мы добавили Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций. Данная шкала в настоящее время рекомендуется большинством современных экспертов в области когнитивных нарушений для широкого использования в повседневной клинической практике. Она оценивает такие когнитивные функции как: память, «лобные» функции, номинативную функцию речи, зрительно-пространственный праксис. Данная методика может применяться для диагностики как сосудистых, так и первично-дегенеративных когнитивных нарушений [46].

Учитывая, что от психофизиологических и когнитивных функций зависит профессиональная пригодность работников локомотивных бригад, влияние на эти функции антигипертензивных препаратов крайне важно [48]. В литературе мы не нашли работ, исследующих изменения психофизиологических и когнитивных функций на фоне приема антигипертензивных препаратов с использованием вышеуказанных методик. Однако, существует немало исследований, в которых доказано отрицательное влияние гипертонической болезни на когнитивные функции. В патогенезе данных изменений лежит поражение головного мозга, как органа мишени при ГБ, что может приводить к различным мозговым дисфункциям [9, 10, 29, 53, 243, 244]. Исходя из этого, задачами антигипертензивной терапии у работников локомотивных бригад являются



не только нормализация уровня АД, но и протекция органов мишеней, в частности сосудов головного мозга и улучшение когнитивных и психофизиологических функций. Возможность отслеживать дополнительные точки приложения АГП с помощью лаборатории психофизиологического обеспечения могло бы повысить эффективность и безопасность назначаемой терапии.

### **1.5.2 Гипотензивные реакции на фоне антигипертензивной терапии**

Отсутствие клинически-значимых гипотензивных реакций является одним из критериев безопасности применения АГП у работников водительских профессий. В инструкции к любому АГП в графе «побочные действия» обязательно указывается способность вызывать гипотензивное состояние [5, 116]. Так, у бисопролола указано, что с частотой от  $>1/100$  до  $<1/10$  возможно развитие артериальной гипотензии. В инструкции к телмисартану указано, что он так же может снижать АД и вызывать ортостатическую гипотензию. Несмотря на это, при соблюдении инструкции и тщательном подборе доз препарата, данные побочные эффекты сводятся к минимуму. В доступной нам литературе не найдено исследований, описывающих клинически значимые гипотензивные состояния на фоне исследуемых препаратов.

## **1.6 Резюме**

Целью лечения больных с АГ является не только достижение целевых уровней АД, но и защита органов мишеней от повреждающего действия повышенного АД, снижение риска развития сердечно-сосудистых катастроф. [31, 56]. В случае с работниками локомотивных бригад и прочих водительских профессий лечение и органопротекция должны быть максимально безопасными и эффективными.

В большинстве стран существуют свои списки лекарственных средств с распределением их по степени опасности применения водителями. В некоторых странах на препаратах, опасных для водителей имеются специальные наклейки, обращающие на себя внимание [42].

В России данным вопросом занимается кафедра «Железнодорожной медицины» Российской академии путей сообщения. Первый список разрешенных для машинистов лекарственных препаратов опубликован в 1989 году. В настоящее время железнодорожная медицина пользуется усовершенствованным списком-классификатором лекарственных средств пересмотра 2011 года [76]. Согласно этому списку бисопролол имеет класс опасности I-II, телмисартан II. Как уже отмечалось ранее, исследований по вопросу безопасности применения у данных препаратов проведено недостаточно. Согласно официальной аннотации к лекарственным средствам ни у бисопролола, ни у телмисартана не отмечена опасность для водителей. В доступной нам литературе не найдены исследования, в которых безопасность применения бисопролола или телмисартана изучалась с помощью специальных психофизиологических тестов, используемых для определения профессиональной пригодности машинистов железнодорожного транспорта [65, 107].

В то же время приведенный ранее анализ клинического материала говорит о хорошей эффективности данных препаратов в плане антигипертензивного эффекта. Помимо этого оба препарата обладают выраженными органопротективными свойствами, а так же дополнительными положительными эффектами при лечении [175]. Однако в проведенных исследованиях нами не найдены результаты влияния бисопролола или телмисартана на суточный профиль ЦАД и СРПВ, а так же состояние ВНС, оцененное батареей тестов по Ewing.

Таким образом, актуальность исследования современных антигипертензивных препаратов, способных не только снижать АД, но и воздействовать на самые ранние предикторы развития сердечно-сосудистых

заболеваний, снижать риски сердечно-сосудистой смертности и в то же время быть безопасными для лиц водительских профессий не вызывает сомнения. Продление профессионального долголетия должно быть приоритетной задачей медицины.

## ГЛАВА 2

### ОБЪЕКТЫ, МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1 Дизайн исследования

По своей структуре это открытое рандомизированное проспективное исследование в параллельных группах, в котором изучалось влияние лекарственной антигипертензивной терапии бисопрололом и телмисартаном на клиничко-функциональное состояние сердечно-сосудистой, вегетативной систем, влияние на когнитивные функции.

В исследуемую группу включались молодые (от 19 до 44 лет по данным ВОЗ) работники локомотивных бригад с гипертонической болезнью I стадии, 1 и 2 степени. Группа сравнения состояла из лиц, сопоставимых по полу, возрасту, стадии и степени гипертонической болезни, работающих на прочих профессиях, не связанных с безопасностью движения. Контрольную группу составили здоровые работники локомотивных бригад сопоставимые по полу и возрасту.

Перед включением в исследование у всех исследуемых лиц собирали полный анамнез, проводили антропометрическое и физикальное обследование, измеряли офисное АД, подсчитывали ЧСС, после чего пациентам, соответствовавшим критериям включения на 5 дней отменяли антигипертензивные препараты (АГП), в то время, когда они находились дома, между поездками и назначали второй визит. Через 5 дней (для пациентов не принимающих АГП – на первом визите) проводили полное обследование (сбор анамнеза, объективный осмотр, анализ крови (липидный спектр, глюкоза, креатинин, СКФ), анализ мочи на микроальбуминурию), измерение офисного АД и ЧСС, СМАД (с возможностью оценки ЦАД и СРПВ), ЭКГ, ЭхоКГ, ХМ ЭКГ, осмотр глазного дна, кардиоваскулярные

тесты, Мока-тест, Кетелл-тест, теппинг тест, реакция на движущийся объект), осмотр глазного дна. После обследования больных случайным методом распределяли в группы лечения и назначали прием препаратов: бисопролол («Конкор», Мерк КГаА, Германия) 5 мг/сут, телмисартан (Micardis<sup>®</sup>, Boehringer Ingelheim, Германия) 80 мг/сут.

Через 4 недели от начала терапии у больных, не достигших целевого уровня АД ( $< 140$  и  $90$  мм рт ст), дозы препаратов увеличивали на 50% (бисопролол до 7.5 мг/сут, телмисартан до 120 мг/сут), у пациентов с тенденцией к гипотонии ( $< 110$  и  $60$  мм рт ст) дозу препарата уменьшали (применялось только для телмисартана до 40 мг/сут). Каждые 4 недели проводился контроль офисных цифр АД и ЧСС.

Через 12 недель от начала терапии повторяли полное обследование.

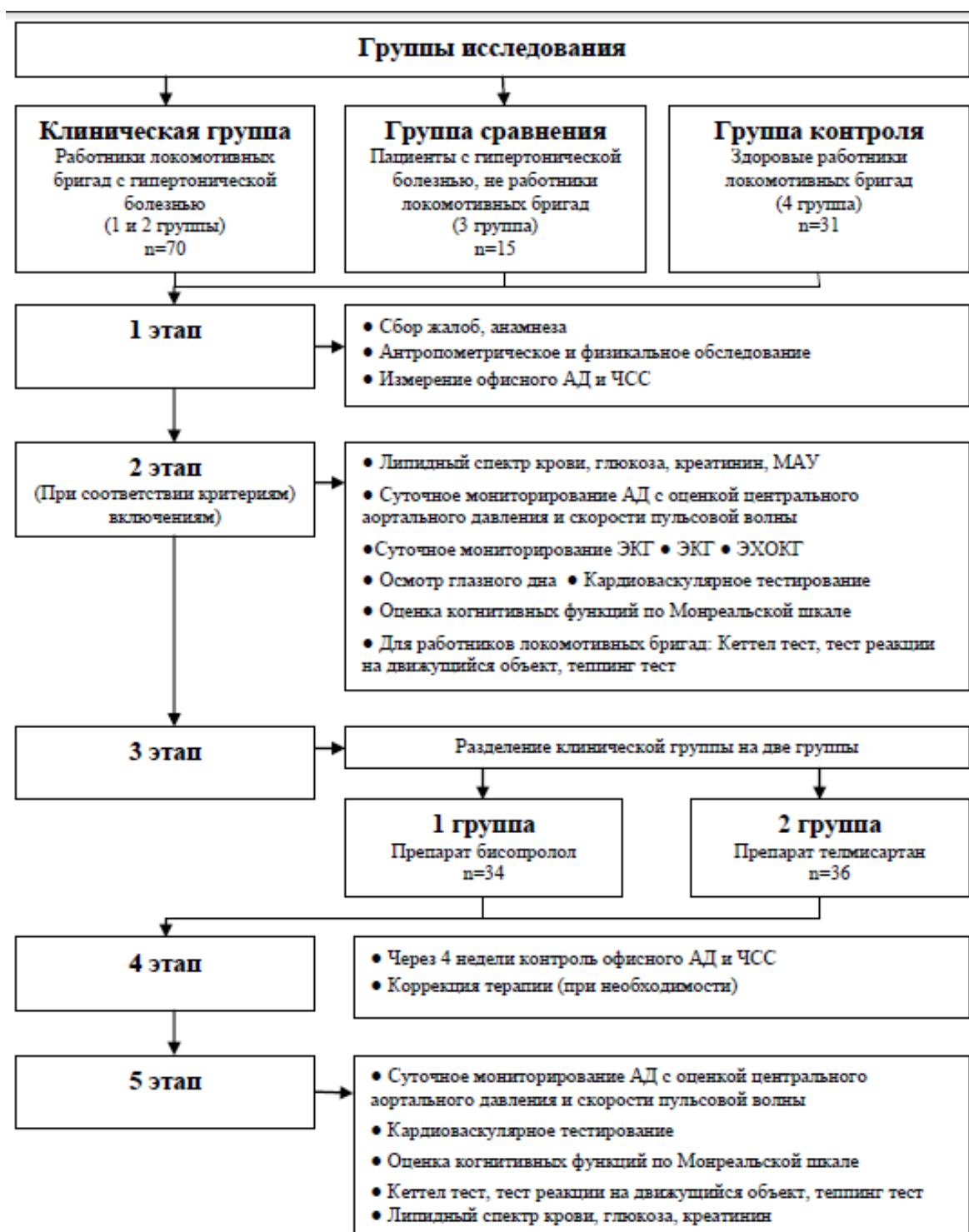


Рис. 1. Дизайн исследования.

## 2.2 Характеристика обследованных лиц

Для удобства описания полученных результатов группам был присвоен порядковый номер. 1 группа – работники локомотивных бригад с гипертонической болезнью I стадии, которым после обследования был

назначен бисопролол. 2 группа – работники локомотивных бригад с гипертонической болезни I стадии, которым после обследования был назначен телмисартан. (1 и 2 группа в начале исследования составляли общую клиническую группу). 3 группа – сравнения, состоящая из пациентов с гипертонической болезни I стадии и не работающих в локомотивных бригадах. 4 группа – контроля – это здоровые мужчины, работники локомотивных бригад.

### **2.3 Исходная характеристика общей клинической группы больных гипертонической болезнью**

Всего обследовано 70 больных с гипертонической болезнью. Набор пациентов осуществляли на базе НУЗ «Дорожной клинической больницы» на станции Чита-2 ОАО «РЖД».

Заболевание диагностировали в соответствии с Российскими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению АГ (РМОАГ/ВНОК, 2018).

#### **Критерии включения в исследование:**

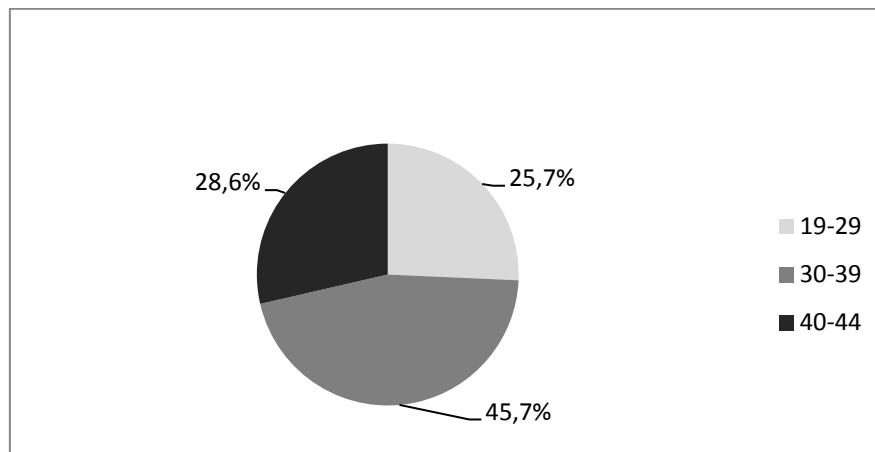
1. мужчины в возрасте от 19 до 44 лет;
2. 1 или 2 степень гипертонической болезни (САД 140-179 мм рт ст, ДАД 90-109 мм рт ст);
3. I стадия гипертонической болезни

#### **Критерии исключения:**

1. Повышенная чувствительность или противопоказания к исследуемым препаратам;
2. Симптоматическая АГ;
3. Гипертоническая болезнь II и III стадии;
4. Гипертоническая болезнь 3 степени;
5. Наличие ассоциированных заболеваний: сахарный диабет, ИБС, мозговой инсульт, нарушения сердечного ритма, требующие

медикаментозной терапии, ХСН, наличие гемодинамически значимых пороков сердца, дисфункции щитовидной железы, нарушения функции почек, злокачественные новообразования, ожирение.

Характеристика пациентов по возрасту представлена на рис. 2.



**Рис.2.** Распределение больных гипертонической болезнью по возрасту.

На момент включения в исследование 85% пациентов были осведомлены о наличии у них заболевания. Из них порядка 40% не получали АГП, у 32% лечение было нерегулярным, и лишь 28% больных регулярно принимали АГП.

На момент включения в исследование (по окончании отмывочного периода) на основании офисных цифр АД у 19 пациентов (27,1%) зарегистрирована 2 степень гипертонической болезни, у 51 (72,9%) – 1 степень гипертонической болезни.

Исходная характеристика АД у пациентов общей клинической группы представлена в табл. 1.

*Таблица 1*

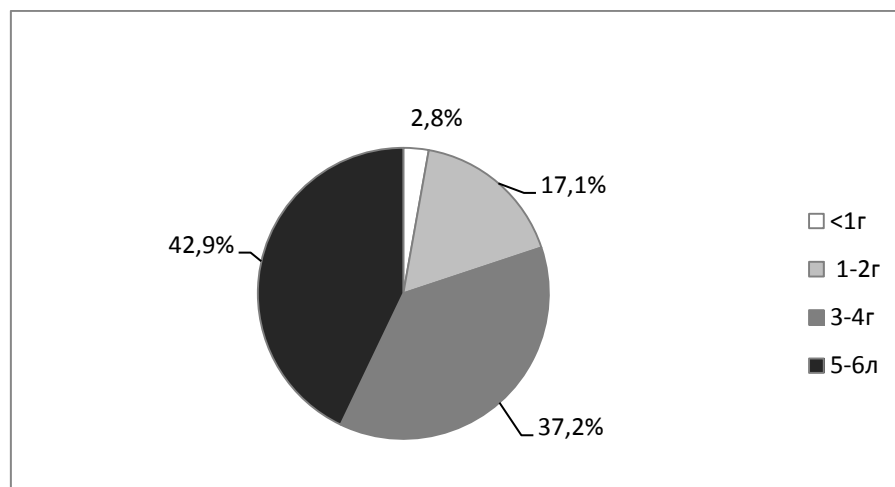
**Исходная характеристика АД у пациентов общей группы**

Показатель	Больные ГБ (n=70) (Me, 25 и 75 перцентиль)
САД офисное, мм рт ст	154,3 [148,4; 161,5]
ДАД офисное, мм рт ст	95,3 [89,8; 100,6]
ЧСС офисное, уд/мин	84,4 [80,9; 88]
САД-24, мм рт ст	143,8 [140; 150,1]
ДАД-24, мм рт ст	87,8 [84,8; 92,5]
ЧСС-24, уд/мин	81 [76,8; 83,6]

*Примечание:* Здесь и в последующих табл: n – количество наблюдений в группах; Me [25; 75] -медиана (верхний - нижний квантили).



Характеристика больных в зависимости от длительности гипертонической болезни представлена на рис. 3.



**Рис. 3.** Распределение больных в зависимости от длительности гипертонической болезни.

Средний стаж работы пациентов в общей группе составил 8 [5;11] лет. При сборе анамнеза 56 (80%) сообщили о том, что курят. У 43 (61,4%) пациентов выявлена отягощенная наследственность по гипертонической болезни.

I стадия гипертонической болезни выставлялась согласно клинических рекомендаций РМОАГ от 2018 г. Для исключения поражения органов, обусловленных гипертонической болезнью проводился анализ липидного спектра крови, глюкозы, креатинина, мочевой кислоты, вычислялась СКФ, оценивался показатель микроальбуминурии в моче, проводился осмотр глазного дна, ЭКГ, ЭХОКГ. Рутинное измерение СРПВ и ЛПИ по рекомендациям РМОАГ 2018 г. проводить не рекомендовано у пациентов с АГ низкого риска и при отсутствии симптомов заболеваний артерий нижних конечностей [136].

При осмотре глазного дна ангиопатия сетчатки или другие сосудистые изменения, характерные для гипертонической болезни, в исследуемых группах выявлены не были.

Показатели анализов крови и мочи в 1 и 2 группах представлены в табл. 2.

### Показатели анализов крови и мочи

Показатель	Больные ГБ (n=70) (Ме, 25 и 75 перцентиль)
Холестерин, Ммоль/л	4,5 [3,85; 4,95]
ХС ЛПНП, Ммоль/л	2,56 [2,18; 3,19]
ХС ЛПВП, Ммоль/л	1,38 [1,08; 1,56]
ТГ, Ммоль/л	0,97 [0,73; 1,27]
ИА	2,28 [1,9; 2,9]
Глюкоза, Ммоль/л	4,2 [3,9; 4,9]
Креатинин, Мкмоль/л	81 [62; 92,5]
СКФ (по формуле СКД-ЕРІ) мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	101 [78,4; 112,5]
Мочевая кислота, мкмоль/л	302 [218-395]
МАУ (разовая утренняя порция мочи), мг/ммоль	0,8 [0.67; 1,3]

При анализе когнитивных функций по Монреальской шкале у всех пациентов показатели находились в пределах нормы, средний балл составил 28 [27; 29].

При анализе ЭКГ в 12ти отведениях для исключения ГЛЖ применялись вольтажные критерий Соколова-Лайона, где  $Sv1+Rv5 < 35$  мм, а так же корнельский вольтажный индекс, где  $Sv3+RaVL < 28$  мм. Данных за ГЛЖ в общей клинической группе выявлено не было [136].

#### 2.4 Исходная характеристика группы сравнения и контрольной группы

В 3 и 4 группе показатели анализов крови и мочи находились в диапазоне нормативных значений и не имели межгруппового отличия. При оценке когнитивных функций так же не было найдено отклонений от нормы (табл. 3).

**Исходная характеристика группы сравнения и контрольной группы**

Показатель	Группа сравнения (n=15) (Ме, 25 и 75 перцентиль)	Группа контроля (n=31) (Ме, 25 и 75 перцентиль)	P по Манн Уитни
Возраст, лет	32[27,5; 38]	34 [28; 40]	P>0,05
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25 [24; 26]	24 [23; 26]	P>0,05
Холестерин Ммоль/л	4,3 [3,7; 4,8]	4,42 [3,76; 4,84]	P>0,05
ХС ЛПНП Ммоль/л	2,5 [2,1; 3,1]	2,46 [2,06; 3,11]	P>0,05
ХС ЛПВП Ммоль/л	1,36 [1,06; 1,5]	1,34 [1,02; 1,46]	P>0,05
ТГ Ммоль/л	0,95 [0,70; 1,28]	0,98 [0,74; 1,3]	P>0,05
ИА	2,26 [1,8; 2,95]	2,27 [1,78; 2,83]	P>0,05
Глюкоза Ммоль/л	4,4 [4,0; 4,8]	4,3 [3,8; 4,7]	P>0,05
Креатинин Мкмоль/л	79 [63; 90]	76 [62; 91]	P>0,05
СКФ (по формуле СКД-ЕРІ) мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	103 [84; 113]	100 [80; 110]	P>0,05
Мочевая кислота мкмоль/л	298 [220-385]	305 [216-370]	P>0,05
МАУ (разовая утренняя порция мочи), мг/ммоль	0,7 [0.66; 1,2]	0,78 [0.72; 1,31]	P>0,05
Монреальская шкала	28 [27; 29].	28 [27; 29].	P>0,05

При анализе ЭКГ в 12ти отведениях для исключения ГЛЖ применялись вышеуказанные критерии, данных за ГЛЖ в 3 и 4 группах выявлено не было.

### 2.5 Исходная характеристика всех групп, входящих в исследование

Случайным методом (методом слепых конвертов) больные были распределены в группы бисопролола (n=34) и телмисартана (n=36).

Группы оказались сопоставимы по полу, возрасту, исходным офисным и среднесуточным уровням АД и ЧСС. Группа сравнения так же была сопоставима по перечисленным параметрам. Исходная характеристика групп представлена в табл. 4.

Исходная характеристика групп

Показатель	Группа 1 (n=34)	Группа 2 (n=36)	Группа 3 (n=15)	Группа 4 (n=31)	Р по Манн Уитни
	1	2	3	4	
САД офисное, мм рт ст	155 [148; 162]	154 [148; 161]	153 [149; 166]	118 [110; 128]	P1,2,3-4< 0,05 P1,2-3>0,05
ДАД офисное, мм рт ст	95 [90; 100]	95 [89; 101]	99 [91; 104]	71 [60; 84]	P1,2,3-4< 0,05 P1,2-3>0,05
ЧСС офисное, уд/мин	86 [82; 89]	83 [80; 87]	84 [82; 88]	86 [79; 88]	P1,2,3-4< 0,05 P1,2-3>0,05
САД-24, мм рт ст	144 [140; 151]	143 [140; 149]	142 [139; 147]	112 [109; 130]	P1,2,3-4< 0,05 P1,2-3>0,05
ДАД-24, мм рт ст	88 [85; 93]	87 [84; 92]	87 [81; 97]	62 [58; 83]	P1,2,3-4< 0,05 P1,2-3>0,05
ЧСС-24, уд/мин	82 [79; 85]	79 [76; 84]	80 [78; 85]	78 [75; 89]	P1,2,3-4< 0,05 P1,2-3>0,05

Клиническая группа и группа сравнения значимо (на 68%) отличаются по количеству жалоб (головная боль, утомляемость, головокружение) (рис. 4). Эти результаты сопоставимы с литературными данными и указывают на сокращение жалоб с целью сохранения рабочего места [124].

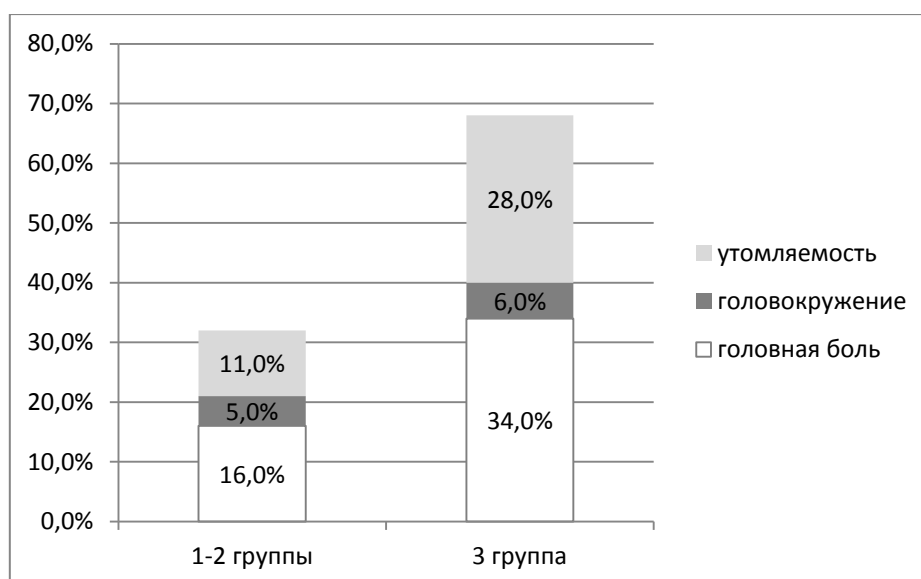


Рис. 4. Наличие жалоб у пациентов с ГБ.

Данные ЭХОКГ во всех четырех группах соответствовали нормативным значениям (Масса ЛЖ/ППТ (г/м<sup>2</sup>) >115 (мужчины)) и не отличались друг от друга (p>0,05). Результаты представлены в табл.5.

**Эхокардиографические показатели в исследуемых группах**

Показатель	Группа 1 (n=34)	Группа 2 (n=36)	Группа 3 (n=15)	Группа 4 (n=31)	Р по Манн Уитни
	1	2	3	4	
Фракция выброса по Симпсону, %	62 [60; 75]	61 [61; 74]	61 [60; 76]	64 [62; 76]	>0,05
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	83 [80; 110]	85 [81; 112]	84 [80; 108]	80 [79; 109]	>0,05
Е/Е' < 14	10 [8; 12]	9 [8; 12]	9 [7; 12]	8 [7; 11]	>0,05
Septal e', см/с	12,3 [12,0; 14,5]	12,8 [12,2; 14,9]	13,1 [13,0; 15,2]	13,2 [13,1; 15,3]	>0,05
Lateral e', см/с	15,5 [15,1; 17,0]	15,6 [15,0; 16,9]	16,0 [14,8; 16,8]	16,1 [15,2; 17,1]	>0,05
TR velocity, м/с	1,9 [1,6; 2,2]	1,8 [1,7; 2,3]	1,8 [1,6; 2,4]	1,7 [1,6; 2,2]	>0,05
Объем левого предсердия, мл/м <sup>2</sup>	18 [17,5; 24]	17,8 [17; 24]	17,9 [16; 25]	18 [16; 24]	>0,05
Е/А, ЛЖ	1,5 [1,2; 1,8]	1,6 [1,2; 1,7]	1,6 [1,3; 1,8]	1,65 [1,3; 1,8]	>0,05

Все пациенты, согласно Национальному стандарту РФ «Надлежащая клиническая практика», были осведомлены о цели, характере, методах и возможных последствиях исследования. Получено информированное согласие на участие пациента в исследовании. Методики исследования и протокол были одобрены Локальным этическим комитетом при Читинской государственной медицинской академии №47 от 07.02.2013г.

**2.6 Методы исследования****2.6.1 Объективный осмотр со сбором жалоб, анамнеза, физикального обследования**

На каждого пациента заполнялась анкета с указанием жалоб, характерных для гипертонической болезни, наличие наследственных факторов риска по сердечно-сосудистым заболеваниям, наличие факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, вредные привычки.

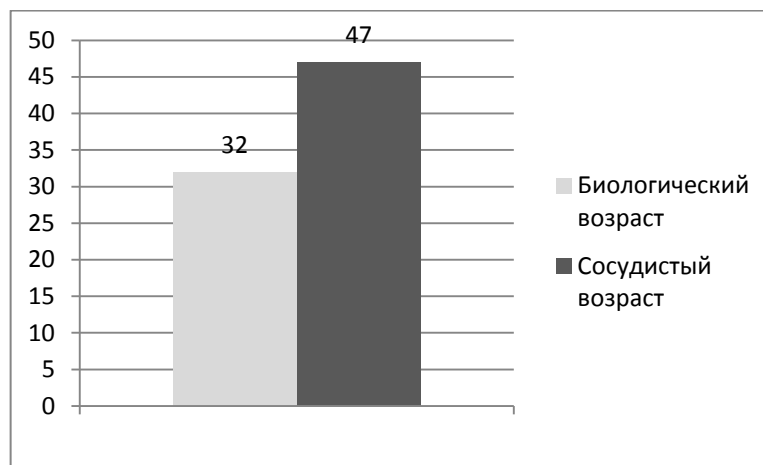
В физикальный осмотр входил стандартный набор манипуляций при обследовании пациента: пальпация, перкуссия, аускультация.

С помощью шкалы ASCORE в 1,2 и 3 группах проводилась оценка сосудистого возраста для 5-летнего риска сердечно-сосудистой смерти [122, 126]. Данная шкала учитывает пол, возраст, курение, САД, уровень общего холестерина, ЛПВП, глюкозу, креатинин, наличие диабета, а так же принимает ли в данный момент пациент лечение от ГБ (рис.5).

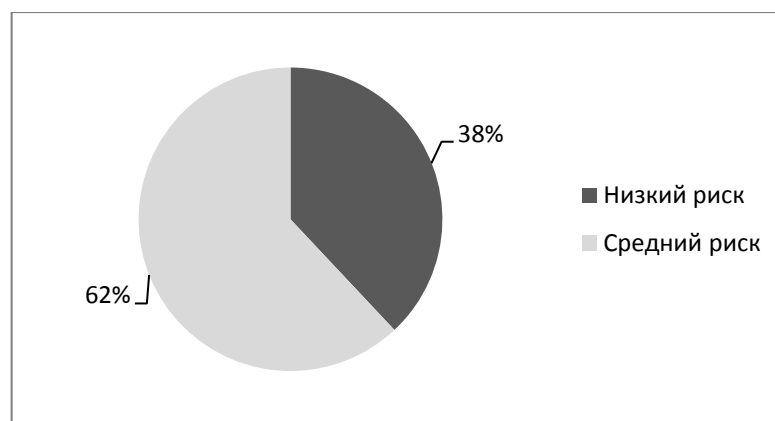
The image shows the ASCORE risk calculator interface. At the top, it displays 'Vascular age' and '5-year CV risk', both with a result of 'n/a'. Below this is a 'risk level' indicator with four categories: low (green), moderate (orange), high (yellow), and very high (red). The main input section includes several checkboxes: 'female' (unchecked), 'non-smoker' (checked), 'non-diabetic' (checked), and 'Hypertension treated' (checked). The input fields are: Age (50 years), Systolic BP (150 mm Hg), Total chol. (2.80 mmol/L), HDL chol. (1.20 mmol/L), Glucose (5.50 mmol/L), and Creatinine (100 μmol/L).

**Рис.5.** Шкала ASCORE [126].

Данные по стратификации сердечно-сосудистого риска и сосудистого возраста у пациентов с гипертонической болезнью отражены на рисунке 6 и 7 в виде общей группы, т.к. значимой разницы в данных показателях среди 1,2 и 3 группами выявлено не было.



**Рис.6.** Биологический и сосудистый возраст пациентов 1,2,3 групп.



**Рис.7.** 5ти летний риск смерти от ССЗ по шкале ASCORE в 1,2,3 группах.

### **2.6.2 Измерение офисного АД**

Уровень АД измеряли методом Короткова при каждом визите с помощью автоматического тонометра Omron (Omron, Япония). Одновременно определяли ЧСС. Измерения проводили трехкратно с интервалом 5 минут, после чего рассчитывали средние значения САД, ДАД и ЧСС.

### **2.6.3 Анализ суточного мониторирования АД**

СМАД проводили в амбулаторных условиях прибором ВРLab («Петр Телегин», Россия). Интервал измерений составлял 15 минут днем (06:00-22:00) и 30 минут ночью (22:00-06:00). Изучали общепринятые параметры СМАД: средние значения АД, вариабельность АД, индексы гипер- и гипотензии, скорость ночного снижения АД. Пороговым уровнем диагностики по СМАД считали: день  $\geq 135/85$  мм рт ст, ночь  $\geq 120/70$  мм рт ст, сутки  $\geq 130/80$  мм рт ст.

### **2.6.4 Анализ показателей центрального аортального давления и скорости распространения пульсовой волны**

Структурно-функциональные свойства сосудистой стенки оценивались на основании результатов СМАД прибором VPLab с дополнительным программным обеспечением Vasotens, с возможностью оценки ЦАД и СРПВ. Параметры центрального аортального давления могут быть определены неинвазивно. Вначале строится усредненная форма изменения давления в плечевой артерии (синяя кривая на рис. 8). К этой функции применяется дискретное преобразование Фурье (DFT), полученный комплексный спектр домножается на передаточную функцию TF, после чего производится обратное дискретное преобразование Фурье (IDFT). Полученная в результате функция соответствует усредненной форме пульсаций в восходящей аорте (красная кривая). Минимальное и максимальное значение на каждой кривой соответствуют диастолическому и систолическому АД в конкретном сосуде. Поскольку АД в плечевой артерии известно по результатам измерения, таким образом, становится известной величина ЦАД [98].

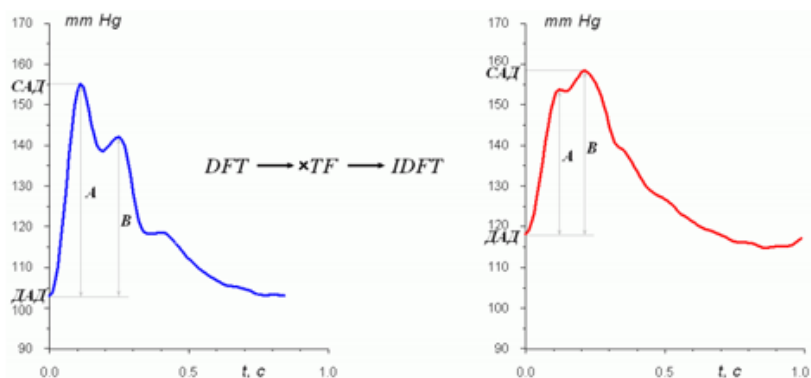


Рис. 8 Схема определения величины ЦАД [98].

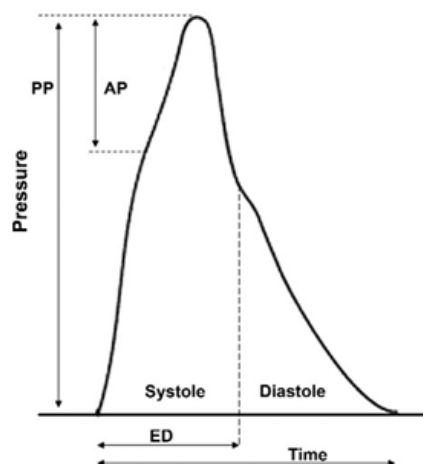
По данным суточного мониторинга ЦАД рассчитывались: среднесуточные показатели, пульсовое давление, вариабельность, скорость ночного снижения [4, 126, 134].

Помимо этого рассчитывались такие показатели как:

- **Aixao** (индекс аугментации в аорте) Индекс аугментации в аорте определяется соотношением:  $AIx = (AP / PP) * 100\%$ , где: AP – давление аугментации (разность амплитуды, определяемой прямой волной, и



амплитуды в момент максимальной суммации прямой и отраженной волн);  
 PP – амплитуда пульсовой волны [98].



**Рис. 9.** Схема анализа пульсовой волны в аорте [98].

- **PPA** (амплификация пульсового давления рассчитывается как отношение пульсового давления в плечевой артерии к центральному пульсовому давлению  $PPA = \text{ПАД} / \text{ПАД}_{\text{ао}} * 100\%$ ) [98].

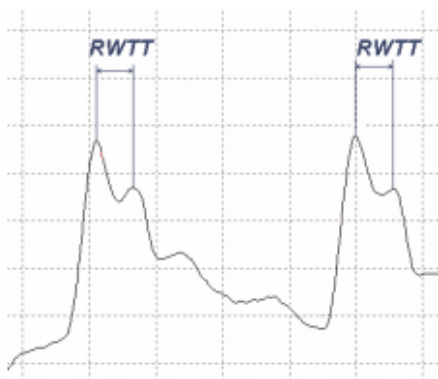
-**ED** (длительность периода изгнания левого желудочка) Определяется, как промежуток времени T от начала пульсации до инцизуры (момент закрытия аортального клапана) (рис. 9) [98].

-**SERV** (индекс эффективности субэндокардиального кровотока). Индекс эффективности субэндокардиального кровотока определяется, как отношение площадей под кривой пульсации давления в аорте, соответствующих сосудистой диастоле (период, когда клапан аорты закрыт) и сосудистой систоле (период, когда клапан аорты открыт):  $SEVR = (DPTI / TTI) * 100\%$  или, что эквивалентно (см. рис. 2.2):  $SEVR = (\text{Диастолическая\_площадь} / \text{Систолическая\_площадь}) * 100\%$  [98].

При оценке жесткости сосудистой стенки рассчитывались такие показатели как:

- **RWTT** (время распространения отраженной волны). Метод определения данного параметра основан на идентификации отражения от бифуркации аорты в записи сфигмограммы. За время распространения отраженной волны принимают запаздывание отраженной волны относительно прямой волны

(обозначенное на рис. 10, как RWTT). Длина пути прямой и отраженной волны равна удвоенной длине ствола аорты  $L$  [98].



**Рис. 10.** Время распространения отраженной волны [98].

- **PWV<sub>ao</sub>** (скорость распространения пульсовой волны в аорте). Выброс крови из левого желудочка в момент систолы вызывает волну повышенного давления, распространяемую по артериальным сосудам. Волна давления сопровождается растяжением сосудистой стенки и определяется как пульсовая волна. Распространяясь от аорты до капилляров, пульсовая волна затухает. Для людей молодого и среднего возраста скорость распространения пульсовой волны в аорте равна 5,5-8,0 м/с. В программном обеспечении VPLab для определения PWV<sub>ao</sub> используется соотношение:  $PWV_{ao} = K * (2 * L) / RWTT$ , где: RWTT - время распространения отраженной волны;  $L$  - длина ствола аорты (за длину аорты принимается расстояние от верхнего края грудины до лонной);  $K$  –коэффициент [98].

- **ASI** (индекс ригидности артерий) определялся по методике, согласно которой верхняя часть сглаженного колокола (т.е. «вершины») осциллометрической кривой, получаемой в плечевой оклюзионной манжете в процессе измерения АД) заменяется равновеликой трапецией. Ширина этой трапеции на уровне 95% от максимума, выраженная в мм рт.ст. и умноженная на 10 принималась за величину ASI (рис.11) [98].

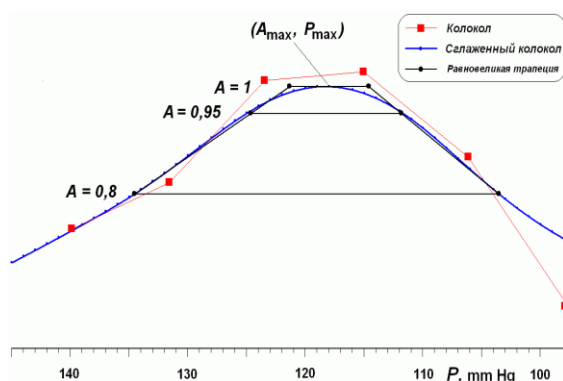


Рис. 11. Косвенный метод вычисления ASI [98].

-  $dP/dt \max$  (максимальная скорость нарастания артериального давления) отражает максимальную скорость нарастания артериального давления в плечевой артерии. Определяется как максимальная производная давления в артерии по времени (на переднем фронте пульсовой волны). Принцип измерения  $(dP/dt)_{\max}$  показан на рисунке 12 [98].



Рис. 12. Принцип измерения максимальной скорости нарастания давления [98].

Этот показатель косвенно отражает сократимость миокарда, суммарную жесткость магистральных артерий, а также «динамическую» нагрузку на стенки сосудов во время прохождения пульсовой волны.

- **AASI** (амбулаторный индекс ригидности сосудов) рассчитывался как  $1-K$ , где  $K$  – коэффициент наклона линейной регрессии ДАД к САД (рисунок 13).

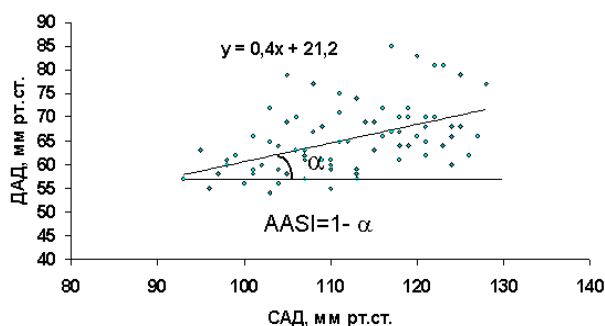
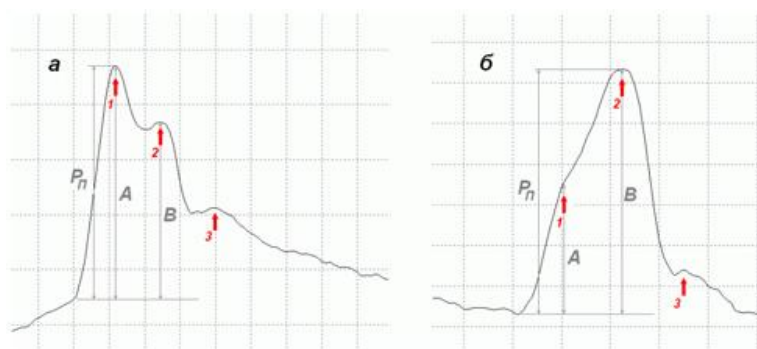


Рис. 13. Схема вычисления AASI [98].

**-AIx** (индекс аугментации) – показатель, который, в первую очередь, характеризует выраженность отраженной волны и ее вклад в увеличение пульсового АД. Определяется соотношением:  $AIx = (PA / PP) * 100\%$ , где:  $PA = (B-A)$  – давление аугментации;  $PP$  – амплитуда пульсовой волны;  $A$  – амплитуда, определяемая прямой волной;  $B$  – амплитуда в момент максимальной суммации прямой и отраженной волн. В норме (рис.14 а)  $AIx$  для пульсаций, определяемых в плечевой артерии, отрицательный. В случае высокой жесткости артерий и/или повышенной амплитуды отраженной волны (рис. 14 б) величина  $AIx$  становится положительной [98].



**Рис. 14.** Форма пульсации для пациентов с эластичными (а) и ригидными (б) артериями. 1 – прямая компонента, 2 – отражение от бифуркации аорты, 3 – эхо от закрытия клапана аорты [98].

### 2.6.5 Анализ variability ритма сердца и состояния ВНС

Вариабельность ритма сердца и ВНС оценивали с помощью ХМЭКГ, кардиоваскулярных тестов по D.Ewing и ортостатической пробе.

Одновременно со СМАД осуществляли суточное мониторирование ЭКГ прибором «Кардиотехника-04» (Инкарт, Санкт-Петербург). Анализировали суточные показатели ВРС, ЧСС.

Оценивались следующие характеристики:

1. SDNN- стандартное отклонение нормальных NNинтервалов, вычисленных за 24 часа, отражающий variability с цикличностью менее 5 минут. Показатель используется для оценки общей ВРС [81];

2. pNN50, % – доля последовательных интервалов RR, различие между которыми превышает 50 мс% [81];
3. rMSSD, мс – квадратный корень из среднего квадратов разностей величин последовательных пар интервалов RR [81].

Параметры суточного мониторинга ЭКГ рассчитывали в первые сутки мониторинга (до начала лечения).

Кардиоваскулярные тесты по D.Ewing с проведением стандартной батареи тестов (ортостатическая проба, проба с глубоким дыханием, тест Вальсальвы, проба с изометрическим сокращением мышц) выполнены на аппарате «Поли-Спектр-8/EX» («Нейрософт», Россия). Оценивались параметры, высчитываемые автоматически программным обеспечением «Нейрософт»: коэффициент прироста АД на фоне изометрической нагрузки, коэффициент 30/15, коэффициент снижения АД в ортостатической пробе, коэффициент дыхания, коэффициент Вальсальвы, баллы парасимпатической нервной системы, баллы симпатической нервной системы, общее количество баллов [81].

При оценке ортостатической пробы исследовались такие параметры, как стандартное отклонение всех NN-интервалов, коэффициент вариации, высокочастотные волны, низкочастотные волны, очень низкочастотные волны, общая мощность спектра, ритмограммы.

Кардиоваскулярное тестирование проводили перед началом терапии и через 12 недель приема антигипертензивных препаратов.

#### **2.6.6 Оценка когнитивных, психомоторных функций и некоторых психологических особенностей**

Когнитивные функции оценивались при помощи Монреальской шкалы (рис.15). Монреальская шкала когнитивной оценки (MoCA) оценивает различные когнитивные функции: внимание и концентрацию, исполнительные функции, память, речь, оптико-пространственную



этом один из трех предлагаемых вариантов ответов. Основной акцент в интерпретации теста в лаборатории психофизиологического обеспечения делался на блоки В (интеллект), М (воображение), N (дипломатичность), Q1 (восприимчивость к переменам) [65, 107].

Теппинг-тест используется для определения свойств нервной системы по психомоторным показателям. Методика заключается в том, что пациент должен реагировать нажатием клавиши на какой-либо зрительный раздражитель. Оценивается частота точных реакций, запаздывающих и опережающих. На основании этого психолог оценивает силу нервных процессов. Сильная нервная система выдерживает большую по величине и длительности нагрузку, чем слабая. Помимо этого, психологом оценивается динамика прохождения теста по сравнению с предыдущими результатами тестирования. В норме, результаты слабо отличаются друг от друга [107].

Реакция на движущийся объект - это такая реакция, которая помимо сенсорного и моторного периодов включает период относительно сложной обработки сенсорного сигнала центральной нервной системой, заключающейся в необходимости зрительной экстраполяции — пространственно-временного предвидения того, в какой точке и в какой момент окажется перемещающийся предмет [107].

На экране монитора изображена окружность, на которой в различных точках находятся две отметки, меняющие положение движущегося объекта. От первой отметки по часовой стрелке с определенной скоростью происходит заливка окружности. Обследуемому необходимо нажать на кнопку в тот момент, когда заливка достигнет второй отметки. При этом значение имеет не столько быстрота реагирования, сколько своевременность ответа на сигнал. Обработка результатов производится путем сравнения количества опережающих и запаздывающих реакций. Если число опережений (преждевременных реакций) превышает число запаздываний, то диагностируется неуравновешенность нервных процессов с преобладанием силы возбуждения; если число запаздываний превышает число опережений

— неуравновешенность с преобладанием торможения; если данные показатели равны либо различаются незначительно, то диагностируется уравновешенность нервных процессов. По результатам диагностики также вычисляется показатель энтропии, отражающий вероятность возникновения ошибок: чем выше значение энтропии, тем больше вероятность возникновения ошибки [107].

### **2.6.7 Эхокардиографическое исследование**

Эхокардиографическое исследование проводилось на аппарате экспертного класса «Artida» (Toshiba, Япония) согласно стандартам. У испытуемых в первую очередь оценивались показатели диастолической функции левого желудочка по современным рекомендациям, оценку индекса массы миокарда левого желудочка (Масса ЛЖ/ППТ ( $\text{г/м}^2$ )  $< 115$  (мужчины)), индексированный объем левого предсердия (объем ЛП/рост<sup>2</sup> ( $\text{мл/м}^2$ )  $< 18,5$  (мужчины)) [136].

Для оценки диастолической функции левого желудочка использовалась современная формула, включающая в себя исследование трансмитрального потока методом доплеровской эхокардиографии, тканевой доплеровской ЭХОКГ, а так же вычисления индекса объема левого предсердия и максимальной скорости трикуспидальной регургитации. При отсутствии диастолической дисфункции ЛЖ должны быть выполнены следующие критерии:  $E/e' < 14$ ;  $TR\ velocity < 2,8\ \text{m/s}$ ;  $LA\ volume\ index < 34\ \text{ml/m}^2$ ; септальная миокардиальная скорость кольца митрального клапана  $\geq 8$ ; латеральная миокардиальная скорость кольца митрального клапана  $\geq 10$  [136].

### **2.6.8 Лабораторные исследования**

Забирался анализ венозной крови на тощак таких показателей, как: глюкоза, креатинин, липидный спектр крови (ОХ, ЛПНП, ЛПВП, ТГ, ИА),



мочевая кислота, рассчитывалась СКФ по формуле по формуле СКД-ЕРІ. Собирали раннюю порцию утренней мочи на микроальбуминурию. Анализы крови выполняли до лечения и на 12 недели антигипертензивной терапии. Исследования проведены в биохимической лаборатории НУЗ «Дорожной клинической больницы» на станции Чита-2 ОАО «РЖД».

## 2.7 Методы статистической обработки

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ Statistica 10.0 (Stat Soft, USA). Статистическая обработка данных осуществлялась непараметрическими методами. Для проверки статистических гипотез о виде распределения был применен критерий Шапиро-Уилка. Во всех случаях распределение признаков не соответствовало закону нормального распределения.

Полученные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля), средней величины и доверительного интервала. Если данные представлены в виде доверительного интервала, то % отражают меру измерения признака, а не степень его снижения.

При межгрупповых сравнениях непрерывных показателей применялся U- критерий Манн-Уитни, а при анализе реакций этих показателей в динамических наблюдениях в каждой из групп (анализ результатов ортостатической пробы, результатов лечения) применялся тест Вилкоксона. При сравнении дихотомических показателей применялся точный критерий Фишера с двусторонней доверительной вероятностью, с использованием уровня статистической значимости  $p$  для случая двухстороннего распределения. Во всех случаях сравнительного анализа различия считались статистически значимыми при значениях уровня статистической значимости  $p < 0.05$ . При множественных сравнениях учитывалась поправка на количество парных сравнений, предложенная Бонферрони. В этом случае, различия

считались статистически значимыми при значениях  $p < 0,05/N$ , где  $N$  – количество парных сравнений [74].

Для выявления клинических признаков, определяющих резистентность больных к проводимой антигипертензивной терапии проводился многофакторный анализ с использованием метода логистической регрессии. Результатом такого анализа было определение отношения шансов (ОШ) и относительного риска (ОР) резистентности терапии при наличии у пациентов в исходном состоянии (до начала лечения) клинических факторов, определяющих резистентность к антигипертензивной терапии после 12 недель лечения. Результаты исследования представлены в виде графиков и таблиц. В таблицах результаты представлены в виде медианы и (25%-75%) процентилей (нижний и верхний квартили) [74].

## ГЛАВА 3

### РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1 Анализ исходных данных суточного мониторинга центрального аортального давления и скорости распространения пульсовой волны

В настоящее время артериальная ригидность является независимым предиктором развития сердечно-сосудистых событий [177], в связи с чем, представляет интерес изучение данных показателей у работников локомотивных бригад, работающих в условиях непрерывного воздействия стрессовых факторов.

Показатели центрального аортального давления и ригидности сосудистой стенки с помощью аппарата суточного мониторинга артериального давления - BPLab («Петр Телегин», Россия), исследованы у 70 работников локомотивных бригад с гипертонической болезнью 1 стадии, 15 больных с гипертонической болезнью 1 стадии не работающих на железной дороге, и у 31 лица контрольной группы – здоровых машинистов и помощников машинистов.

В контрольной группе среднесуточные показатели периферического артериального давления находились в пределах нормальных значений (табл. 4).

Средние суточные показатели САД и ДАД, представленные в табл. 4 в 1, 2 и 3 группах значительно превышали соответствующие показатели группы контроля и не имели статистически значимых различий между собой.

Как ранее нами было отмечено [17], у пациентов с гипертонической болезнью среднесуточные показатели САД в аорте и ДАД в аорте превышали таковые по сравнению с группой контроля на 24% и 30% соответственно. При этом наблюдалось увеличение индекса аугментации в аорте у пациентов

1 и 2 групп по сравнению с 3 группой в 2,1 раза ( $p=0,042$ ) и с 4 группой в 3 раза ( $p=0,0326$ ), что свидетельствует о связи повышенного аортального давления с феноменом аугментации. Среднесуточная амплификация пульсового давления, препятствующая угасанию пульсовой волны, в исследуемых группах и группе контроля была ниже, чем в группе сравнения.

Такие показатели как среднее давление в аорте и вариабельность САД в аорте в 1, 2 и 3 группах не имели между собой значимого различия, но в каждой из этих групп вышеназванные параметры превышали показатели группы контроля в среднем на 26% и 33% соответственно, что ранее нами указывалось [166, 236].

Отмечено увеличение среднесуточного показателя пульсового давления в аорте, свидетельствующего о повышенной жесткости сосудистой стенки в 1 и 2 группах по сравнению с контролем на 16% и 13% соответственно, и на 10% и 7,5% по сравнению с 3 группой.

Таблица 6

**Исходные параметры суточного мониторинга ЦАД у пациентов с гипертонической болезнью 1 стадии**

Показатель	Группа 1 (n=34)	Группа 2 (n=36)	Группа 3 (n=15)	Группа 4 (n=31)	P по Манн Уитни
САДао, мм рт ст	133 [126; 138]	133 [129; 136]	130 [127; 136]	106 [103; 112]	P1,2,3-4< 0,05
ДАДао, мм рт ст	90 [87; 94]	90 [87; 93]	90 [82; 99]	69 [67; 72]	P1,2,3-4< 0,05
СрАДао, мм рт ст	109 [105; 114]	109 [104; 113]	106 [99; 113]	85 [82; 89]	P1,2,3-4< 0,05
ПАДао, мм рт ст	44 [40; 48]	43 [40; 47]	40 [36; 45]	37 [35; 40]	P1,2,-4< 0,05 P3-4> 0,05
СНС САДао, %	9 [5; 11]	9 [4.5; 12.3]	9 [5.5; 12.5]	10 [8; 14.3]	P1,2,3-4> 0,05
СНС ДАДао, %	13 [7.5; 17]	13 [7; 17.8]	13 [10; 17]	12 [8; 17.5]	P1,2,3-4> 0,05
Вар САДао, ед	12 [9.5; 13]	11.5 [9; 13]	12 [10.5; 15]	9 [7; 11]	P1,2,3-4< 0,05
Вар ДАДао, ед	10.5 [9; 12]	10.5 [9; 11.5]	11 [10; 13.5]	8.5 [7; 10]	P1,2,3-4> 0,05
A <sub>1</sub> ао, %	17 [9; 29]	19 [9; 31]	7 [4.5; 12]	15 [4; 29]	P1,2,4-3< 0,05
PPA, %	130 [128; 142]	129 [128; 140]	137 [136; 140]	133 [132; 140]	P1,2,4-3> 0,05
ED, мсек	323 [300; 351]	321 [306; 342]	307 [298; 322]	326 [306; 357]	P1,2,4-3> 0,05
SERV, %	146 [128; 154]	144 [125; 152]	136 [119; 138]	147 [126; 158]	P1,2,4-3< 0,05

Примечание: САДао, ДАДао, СрАДао, ПАДао, Вар – среднесуточные показатели.

Суточный индекс эффективности субэндокардиального кровотока (SERV) в 1, 2, 4 группах исследуемых, работающих в локомотивных бригадах превышал параметр 3 группы, пациенты которой не работали на железной дороге. Так же отмечалось увеличение средней за сутки длительности периода изгнания левого желудочка (ED) в группах пациентов железнодорожников по сравнению с 3 группой.

Другие исследуемые параметры, представленные в табл. 6, не имели статистически значимых различий во всех группах.

Скорость распространения пульсовой волны является основным маркером артериальной ригидности [175]. Несмотря на то, что эталонным методом определения данного параметра является аппланационная тонометрия, имеющиеся исследования [177] говорят о сопоставимости данных, полученных на аппарате SphygmoCor с данными суточного мониторирования на аппарате BPLab [219, 241].

Ранее нами установлено [166], что при оценке параметров жесткости сосудистой стенки у пациентов с гипертонической болезнью 1 стадии выявлены существенные различия между группами (табл. 7).

*Таблица 7*

**Характеристика жесткости сосудистой стенки у пациентов с гипертонической болезнью 1 стадии**

Показатель	Группа 1 (n=34)	Группа 2 (n=36)	Группа 3 (n=15)	Группа 4 (n=31)	Р по Манн Уитни
RWTT, мс	133 [127; 137]	130 [126; 136]	149 [142; 156]	153 [139; 162]	P1,2-3 < 0,05 P1,2-4 < 0,05 P1-2 > 0,05 P4-3 > 0,05
PWV <sub>ao</sub> , м/с	12 [10.95; 13.1]	12 [11; 13.25]	6 [6; 8]	8 [7.8; 8.7]	P1,2-3 < 0,05 P1,2-4 < 0,05 P1-2 > 0,05 P4-3 > 0,05
ASI, мм рт.ст	152 [136; 183]	153 [145; 178]	134 [126; 155]	132 [121; 137]	P1,2-3 < 0,05 P1,2-4 < 0,05 P1-2 > 0,05 P4-3 > 0,05
dp/dt, мм рт.ст/с	773 [650; 879]	705 [642; 821]	500 [475; 564]	687 [626; 767]	P1,2-3 < 0,05 P1,2-4 > 0,05 P1-2 > 0,05 P4-3 > 0,05

Так, скорость распространения пульсовой волны в аорте (PWV<sub>ao</sub>) в 1 и 2 группах статистически значимо превышала аналогичный показатель в 3 группе (в 2 раза) и в 4 группе (в 1,5 раза), а также превышала нормативные показатели (10 м/с) для данного параметра [175]. Статистически значимой разницы между группой контроля и группой сравнения выявлено не было, тем не менее, в группе контроля, а это здоровые работники локомотивных бригад, средние значения данного показателя были на 33% (2 м/с) выше группы сравнения, в которую вошли пациенты с гипертонической болезнью, не работающие в локомотивных бригадах.

Показатель времени распространения отраженной от бифуркации аорты волны (RWTT) у пациентов группы сравнения был выше на 11,7% ( $p=0,041$ ), а группы контроля на 14% ( $p=0,039$ ) аналогичного показателя в 1 и 2 группах, что косвенно говорит о большей скорости пульсовой волны и повышении ригидности сосудов у железнодорожников с гипертонической болезнью.

Индекс ригидности артерий (ASI) оказался статистически значимо выше в 1,2 группах по сравнению с 3 группой в среднем на 13,8% ( $p=0,027$ ) и по сравнению с 4 группой – на 15,6% ( $p=0,0198$ ).

При оценке максимальной скорости нарастания артериального давления ( $dP/dt \max$ ) статистически значимая разница выявлена между 1,2 и 3 группами, тогда как с группой контроля разница значимой не являлась. Подобно показателю PWV<sub>ao</sub> между группами 3 и 4 выявлена разница  $dP/dt \max$ , не имеющая статистического подтверждения, но в 4 группе этот показатель был выше, чем в 3 группе, а так как он отражает максимальную скорость нарастания артериального давления в плечевой артерии, то можно говорить о тенденции к увеличению сосудистой жесткости.

Таким образом, выявленные отличия при оценке показателей артериальной ригидности свидетельствуют о том, что у работников локомотивных бригад гипертоническая болезнь протекает более неблагоприятно, т.к. на ранних стадиях заболевания уже имеет место

поражение органов мишеней в виде увеличения жесткости сосудистой стенки. Помимо этого у здоровых работников локомотивных бригад также имеются некоторые изменения, отражающие тенденцию к увеличению жесткости сосудистой стенки, как независимому предиктору сердечно-сосудистых событий.

### 3.2 Анализ исходных данных состояния вегетативной нервной системы

Исследование вегетативной нервной системы проводилось двумя способами – холтеровским мониторингом ЭКГ и кардиоваскулярными тестами по Эвингу.

При оценке состояния вегетативной нервной системы у пациентов с гипертонической болезнью 1 стадии также отмечалась разница между группами (табл. 8).

Таблица 8

#### Показатели вегетативного статуса по данным КВТ у пациентов с гипертонической болезнью 1 стадии

Показатель	Группа 1 (n=34)	Группа 2 (n=36)	Группа 3 (n=15)	Группа 4 (n=31)	Р по Манн Уитни
30/15	1.28 [1.2; 1.38]	1.28 [1.21; 1.47]	1.42 [1.31; 1.76]	1.46 [1.31; 1.57]	P1,2-3 < 0,05 P1,2-4 > 0,05 P1-2 > 0,05 P4-3 > 0,05
Орто	0 [-5; 5]	0 [-10; 5]	-5 [-10; 2.5]	0 [-10; 5]	Все P > 0,05
Кдых	11 [10; 12]	11 [5; 12.3]	15 [13; 16.5]	23 [19; 26]	P1,2,3-4 < 0,05
Вальс	1.28 [1.17; 1.52]	1.29 [1.15; 1.46]	1.83 [1.46; 2.11]	1.53 [1.43; 1.7]	P1,2-3 < 0,05 P1,2-4 < 0,05 P1-2 > 0,05 P4-3 > 0,05
Изо	0 [0; 10]	0 [0; 5.7]	15 [5; 30]	18 [7; 20.5]	P1,2-3 < 0,05 P1,2-4 < 0,05 P1-2 > 0,05 P4-3 > 0,05
ОБ	5 [4; 6]	5 [4; 6]	3 [0.5; 4]	0 [0; 1.5]	P1,2-3 < 0,05 P1,2-4 < 0,05 P1-2 > 0,05 P4-3 < 0,05

Коэффициент 30/15, характеризующий функцию блуждающего нерва, в 1,2 группах был статистически значимо ниже, чем в 3 и 4 группах, что указывает на недостаточность вагусного влияния и снижение активности парасимпатической нервной системы. Ортостатическая проба отражает работу симпатической нервной системы. При проведении данной пробы значимых различий в группах выявлено не было. Коэффициент дыхания, отражающий вегетативный баланс, в 1,2 группах был ниже нормативных показателей, а также ниже показателей в 3 и 4 группах. Данные различия свидетельствуют о наличии вегетативного дисбаланса у пациентов с гипертонической болезнью, работающих в локомотивных бригадах. При оценке теста с изометрическим сокращением, характеризующим способность периферических сосудов к сокращению, также выявлены статистически значимые различия между 1,2 и 3,4 группами. Коэффициент Изо в группах сравнения и контроля находился в пределах нормативных значений, а в исследуемых группах был значительно ниже нормы, что говорит о повышении симпатической функции.

При подсчете общего количества баллов кардиоваскулярного тестирования (ОБ) установлено, что в группе контроля среднее количество баллов равно 0 [0; 1,5], что является вариантом нормы. В клинической группе общее количество баллов было значимо выше 3 и 4 групп, также выявлены отличия между 1,2 и 3 группами.

Высокоинформативным и доступным методом изучения вегетативной реактивности при срочной адаптации является ортостатическая проба. Методика заключается в регистрации параметров ВСР сначала в горизонтальном положении обследуемого для оценки исходного вегетативного тонуса, а затем в вертикальном положении для оценки вегетативной реактивности в ответ на ортостаз [141]. Тест variability сердечного ритма с ортопробой проводился только в 1,2 и 4 группах пациентов. Результаты тестирования представлены в табл. 9



**Исходные показатели вегетативного статуса по данным ортостатической пробы**

Показатель	Группа 1 (n=34)	Группа 2 (n=36)	Группа 4 (n=31)	P по Манн Уитни
LF/HF	1.27 [1.05; 2.47]	1.27 [1.05; 2.47]	0.75 [0.7; 1.45]	P <sub>1,2-3</sub> < 0,05
VLF	52 [48.5; 57.6]	50 [48.5; 56.7]	21.8 [19.6; 24.8]	P <sub>1,2-3</sub> < 0,05
LF	27.3 [23; 34.8]	26.8 [22.7; 31.8]	29.4 [22.2; 38.2]	P <sub>1,2-3</sub> > 0,05
HF	21.9 [12.7; 24.7]	20.3 [11.6; 26.3]	50.8 [37.1; 58.9]	P <sub>1,2-3</sub> < 0,05
РГ	3 [3; 3]	3 [3; 3]	1 [1; 2]	P <sub>1,2-3</sub> < 0,05
LF/HFo	2.37 [1.7; 8.6]	2.11 [1.53; 8.7]	2.37 [1.6; 4.6]	P <sub>1,2-3</sub> > 0,05
VLFo	34.5 [28.8; 58.9]	38.2 [28.8; 58.4]	39.1 [29.3; 49.1]	P <sub>1,2-3</sub> > 0,05
LFo	36.8 [29.3; 44.9]	37.3 [28.7; 47.4]	44.3 [33.6; 48.7]	P <sub>1,2-3</sub> > 0,05
HFo	18.8 [6.78; 26.2]	16.5 [6.7; 26.45]	19.2 [13.9; 27.3]	P <sub>1,2-3</sub> > 0,05

Примечания: РГ – тип ритмограмм. TP – общая мощность спектра, где 2-высокая, 1 средняя, 0 низкая. Показания со знаком о – зафиксированы на фоне ортостатической пробы.

При оценке исходных показателей ВРС у пациентов с гипертонической болезнью 1 стадии обращает на себя внимание преобладание очень низкочастотные волны, тогда как в группе контроля преобладают высокочастотные волны, что отражает вариант значимых патологических изменений регуляции сердечного ритма. Значимо повышен показатель VLF в 1 и 2 группах, что является вегетативным коррелятом тревоги, наблюдается при физической нагрузке, стрессе, органической патологии сердца. В 1 и 2 группах преобладает 3 тип ритмограммы. Ритмограмма данного типа отражает вариант умеренных патологических изменений регуляции сердечного ритма, влияние СНС увеличивается. Пациенты с такой ритмограммой относятся к группе риска по развитию сердечно-сосудистых заболеваний.

При проведении ортопробы в спектральном анализе преобладают LF волны. Результаты данного теста также свидетельствуют о наличии патологии ВНС у работников локомотивных бригад с гипертонической болезнью.

По данным суточного мониторинга ЭКГ показатель SDNN был ниже в среднем на 25.5% (p=0,036) в группе работников локомотивных бригад с гипертонической болезнью I стадии, нежели в группе контроля. Показатель rMSSD в исследуемых группах также был снижен по сравнению

с группой группой контроля на 20% ( $p=0,046$ ), а показатель  $pNN50$  – ниже на 30% ( $p=0,032$ ). Данные изменения говорят о снижении тонуса парасимпатической нервной системы (табл. 10).

*Таблица 10.*

**Показатели вариабельности ритма сердца по данным холтеровского мониторирования ЭКГ**

Показатель	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=35)	Группа 4 (n=26)	P по Манн Уитни
SDNN, мс	109 [89; 136]	112 [91; 140]	149,0 [118;166]	$P_{1,2-3} < 0,05$
rMSSD, мс	33 [29; 42]	35 [23; 44]	43 [34; 54]	$P_{1,2-3} < 0,05$
rMSSD, мс	10 [6; 15]	11 [7,0; 16]	15 [9; 21]	$P_{1,2-3} < 0,05$

Таким образом, сочетание гипертонической болезни и профессии машиниста локомотивных бригад уже в начальной стадии заболевания сопровождается нарушениями в регуляции вегетативной нервной системы.

Учитывая выявленные различия в течение гипертонической болезни у работников локомотивных бригад и людей прочих профессии, было принято решение исследовать эффективность и безопасность препаратов бисопролола и телмисартана у работников локомотивных бригад. Выбор препаратов был не случаен, т.к. по данным литературы оба препарата одобрены ESH/ESC для лечения гипертонической болезни [175], и, помимо этого, препараты группы  $\beta$ -блокаторов улучшают состояние вегетативной системы, а группы сартанов – способны влиять на жесткость сосудистой стенки, однако возможность применения исследуемых препаратов у работников опасных профессий изучена недостаточно и имеющиеся данные противоречивы.

### 3.3 Динамика офисных цифр АД, суточного профиля АД и ЧСС на фоне лечения

#### 3.3.1 Динамика офисных цифр АД, суточного профиля АД и ЧСС на фоне лечения бисопрололом

Динамика показателей офисных цифр АД и ЧСС у пациентов с гипертонической болезнью 1 стадии оценивалась на 4 неделе, а на 12 неделе терапии помимо офисного АД и ЧСС проводили СМАД. 4 недельный курс лечения бисопрололом полностью закончили 34 человека, из 34 (100%), 12-недельный – 32 человека (94,1%). Пациенты исключались из дальнейшего исследования по причине неявки на контрольный осмотр.

В течение 4-х недель все пациенты принимали бисопролол в дозе 5 мг. Суточная доза препарата на основании контрольного визита была увеличена у 7 (20,6%) пациентов до 7,5 мг.

12-ти недельный курс терапии полностью закончили 32 пациента (94,1%). Средняя суточная доза составила 5,55 мг. Эпизодов клинически значимой гипотонии и брадикардии за период наблюдения выявлено не было.

Динамика офисных цифр АД, суточного профиля АД и ЧСС на фоне терапии бисопрололом представлена в табл. 11.

Таблица 11

#### Параметры гемодинамики на фоне терапии бисопрололом

Показатели	Исходно	12 недель	Р по Вилкоксоу
	1	2	
САД офисное, мм рт ст	155 [148; 162]	121 [116; 125]	P1-2< 0,05
ДАД офисное, мм рт ст	95 [90; 100]	70 [68; 72]	P1-2< 0,05
ЧСС офисное, уд/мин	86 [82; 89]	68 [65; 71]	P1-2< 0,05
САД-24, мм рт ст	144 [140; 151]	120 [116; 124]	P1-2< 0,05
ДАД-24, мм рт ст	88 [85; 93]	69 [66; 72]	P1-2< 0,05
ЧСС-24, уд/мин	82 [79; 85]	63 [60; 70]	P1-2< 0,05
СрАД, мм рт ст	109 [105; 114]	87 [83; 89]	P1-2< 0,05
ПАД, мм рт ст	57 [51; 62]	50 [47; 53]	P1-2< 0,05

Показатели	1	2	Р по Вилкоксоу
СНС САД, %	10 [8; 14]	10 [7,5; 12,5]	P1-2>0,05
СНС ДАД, %	12 [7; 16]	11 [5,5; 15]	P1-2>0,05
Вар САД, ед	12 [9; 13,5]	9 [8; 10,5]	P1-2< 0,05
Вар ДАД, ед	10 [8,5; 12]	9 [7,5; 10]	P1-2>0,05
ИВ САД, %	82 [62; 95]	1,5 [0; 10]	P1-2< 0,05
ИВ ДАД, %	65 [52; 84]	3,5 [0; 12]	P1-2< 0,05
ИГ САД, %	0 [0;0]	2,5 [0; 5]	P1-2>0,05
ИГ ДАД, %	0 [0;0]	10 [7; 13]	P1-2>0,05

Как видно из представленной таблицы, при приеме 5 мг бисопролола уже на 4 неделе терапии уменьшились показатели офисных цифр САД, ДАД и ЧСС. К концу 12 недели лечения препарат снизил офисное САД на 34 мм рт ст со 155 до 121 мм рт ст (95%ДИ 33-35 мм рт ст), а среднесуточное САД на 24 мм рт ст (95%ДИ 23-28 мм рт ст). Офисные цифры ДАД снизились на 25 мм рт ст с 95 до 70 мм рт ст (95% ДИ 24-26), среднесуточные на 19 мм рт ст (95%ДИ 19-21 мм рт ст). Также, значимо снизились показатели ЧСС на 18 уд/мин (95% ДИ 16-18 уд/мин), ПАД на 7 мм рт ст (95%ДИ 7-9 мм рт ст), Вариабельность САД на 3 единицы. На 98% снизился индекс времени САД и на 95% индекс времени ДАД. Индекс гипотонии увеличился, но не превысил допустимых значений за сутки. Целевого уровня АД (<140/90 мм рт ст) достигли 32 пациента (94,1%), среднесуточного АД ниже порогового значения (<130/80 мм рт ст) по данным СМАД достигли 27 (84%) пациентов. У 5 (16%) больных выявлена так называемая «маскированная артериальная гипертензия» с превышением одного из среднесуточных показателей АД.

### **3.3.2 Динамика офисных цифр АД, суточного профиля АД и ЧСС на фоне лечения телмисартаном**

Динамика показателей офисных цифр АД и ЧСС у пациентов с гипертонической болезнью 1 стадии оценивалась на 4 неделе лечения. На 12 неделе терапии помимо офисного АД и ЧСС проводили СМАД. 4 недельный курс лечения телмисартаном полностью закончили 36 человек (100%), 12-недельный – 35 человек (97,2%). Пациент был исключен из исследования по причине отказа от дальнейшего лечения.

В течение 4-х недель все пациенты принимали телмисартан в дозе 80 мг. Суточная доза препарата на основании контрольного визита была увеличена у 6 (17%) пациентов до 120 мг и у 4 (11%) пациентов доза была снижена до 40 мг.

12-ти недельный курс терапии полностью закончили 35 пациентов (97,2%). Средняя суточная доза составила 83 мг. Эпизодов клинически значимой гипотонии и брадикардии за период наблюдения выявлено не было.

Динамика офисных цифр АД, суточного профиля АД и ЧСС на фоне терапии телмисартаном представлена в табл. 12.

Таблица 12

### Параметры центральной гемодинамики на фоне терапии телмисартаном

Показатели	Исходно	12 недель	Р по Вилкоксоу
	1	2	
САД офисное, мм рт ст	154 [149; 161]	124 [120; 127]	P1-2< 0,05
ДАД офисное, мм рт ст	96 [90; 101]	73 [70; 76]	P1-2< 0,05
ЧСС офисное, уд/мин	83 [80; 87]	75 [71; 79]	P1-2> 0,05
САД-24, мм рт ст	144 [140; 149]	120 [116; 124]	P1-2< 0,05
ДАД-24, мм рт ст	88 [85; 92]	72 [68; 75]	P1-2< 0,05
ЧСС-24, уд/мин	80 [78; 88]	70 [62; 74]	P1-2< 0,05
СрАД, мм рт ст	109 [105; 113]	88 [86; 91]	P1-2< 0,05
ПАД, мм рт ст	55 [52; 62]	49 [45; 53]	P1-2< 0,05
СНС САД, %	11 [7; 16]	9.5 [6; 12]	P1-2>0,05
СНС ДАД, %	13 [8; 17]	14 [7; 16]	P1-2>0,05
Вар САД, ед	12.5 [9.4; 13.8]	8.5 [7; 10.25]	P1-2< 0,05
Вар ДАД, ед	9.5 [8.5; 11.6]	8 [6.5; 9]	P1-2>0,05
ИВ САД, %	75 [54; 93]	2.5 [0.4; 8]	P1-2< 0,05
ИВ ДАД, %	60 [46; 82]	1.75 [0; 10.25]	P1-2< 0,05
ИГ САД, %	0 [0; 0]	0.5 [0; 3.6]	P1-2>0,05
ИГ ДАД, %	0 [0; 0]	4.25 [1.75; 10.5]	P1-2<0,05

Как видно из представленной таблицы, при приеме 80 мг телмисартана уже на 4 неделе терапии уменьшились показатели офисных цифр САД, ДАД и ЧСС. К концу 12 недели лечения препарат снизил офисное САД на 30 мм рт ст со 154 до 124 мм рт ст (95%ДИ 29-31 мм рт ст), а среднесуточное САД на 24 мм рт ст (95%ДИ 21-25 мм рт ст). Офисные цифры ДАД снизились на

23 мм рт ст с 96 до 73 мм рт ст (95% ДИ 22-24), среднесуточные на 16 мм рт ст (95%ДИ 16-17 мм рт ст). Так же значительно снизились показатели ПАД на 6 мм рт ст (95%ДИ 5.7-6.3 мм рт ст ), вариабельность САД на 4 единицы. На 97% снизился индекс времени САД и на 97% индекс времени ДАД. Индекс гипотонии увеличился, но не превысил допустимых значений за сутки. Снижение ЧСС не имело статистической значимости, несмотря на процентное (8,75%) его снижение. Целевого уровня АД (<140/90 мм рт ст) достигли 35 пациентов (97,2%), среднесуточного АД ниже порогового значения (<130/80 мм рт ст) по данным СМАД достигли 30 (85%) пациентов. У 5 (15%) больных по данным среднесуточных показателей АД по СМАД выявлена «скрытая неэффективность терапии».

### **3.3.3. Сравнительный анализ эффективности бисопролола и телмисартана при 12-ти недельной терапии**

На фоне 12-ти недельной терапии бисопрололом и телмисартаном в обеих группах пациентов отмечена сопоставимая степень снижения САД, ДАД, ПАД, ИВ и вариабельности АД, а также увеличение ИГ. В группе бисопролола, в отличие от телмисартана, отмечено статистически значимое урежение ЧСС (табл. 13).

Динамика офисных параметров САД и ДАД, процент целевого уровня АД по офисному АД и достижение порогового значения по СМАД сопоставимы в обеих группах.

**Динамика показателей АД и ЧСС на фоне 12-ти недельной терапии бисопрололом и телмисартаном у больных с гипертонической болезнью 1 стадии**

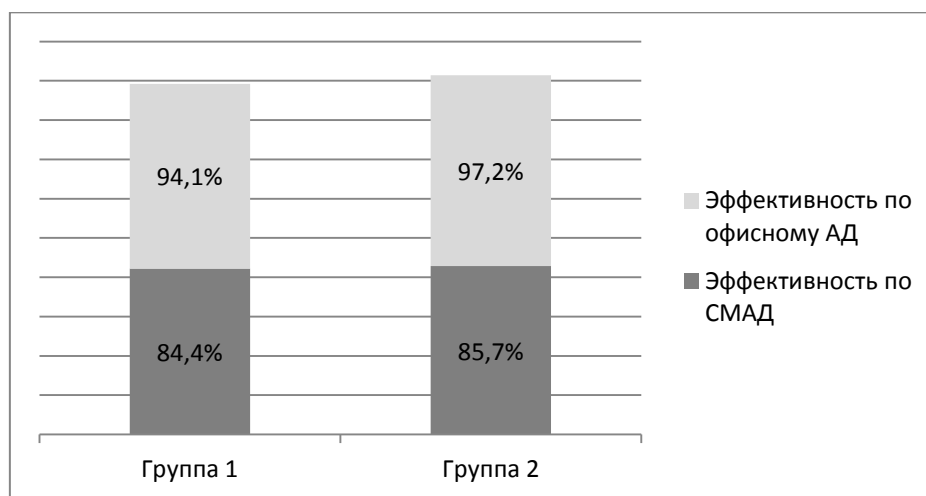
Показатели	Группа 1 до лечения	Группа 1 через 12 нед лечения	Группа 2 до лечения	Группа 2 через 12 нед лечения	P*
	1	2	3	4	
САД офисное, мм рт ст	155 [148; 162]	121 [116; 125]	154 [149; 161]	124 [120; 127]	P1-3>0,05 P2-4>0,05 P1,3-2,4<0,05
ДАД офисное, мм рт ст	95 [90; 100]	70 [68; 72]	96 [90; 101]	73 [70; 76]	P1-3>0,05 P2-4>0,05 P1,3-2,4<0,05
ЧСС офисное, уд/мин	86 [82; 89]	68 [65; 71]	83 [80; 87]	75 [71; 79]	P1-3>0,05 P2-4>0,05 P1,3-2,4<0,05
САД-24, мм рт ст	144 [140; 151]	120 [116; 124]	144 [140; 149]	120 [116; 124]	P1-3>0,05 P2-4>0,05 P1,3-2,4<0,05
ДАД-24, мм рт ст	88 [85; 93]	69 [66; 72]	88 [85; 92]	72 [68; 75]	P1-3>0,05 P2-4>0,05 P1,3-2,4<0,05
ЧСС-24, уд/мин	82 [79; 85]	63 [60; 70]	80 [78; 88]	70 [62; 74]	P1-3>0,05 P2-4>0,05 P1,3-2,4<0,05
СрАД, мм рт ст	109 [105; 114]	87 [83; 89]	109 [105; 113]	88 [86; 91]	P1-3>0,05 P2-4>0,05 P1,3-2,4<0,05
ПАД, мм рт ст	57 [51; 62]	50 [47; 53]	55 [52; 62]	49 [45; 53]	P1-3>0,05 P2-4>0,05 P1,3-2,4<0,05

Примечание: для динамических показателей P по Вилкоксоу, при межгрупповых сравнениях P по Манн Уитни.

Таким образом, антигипертензивная терапия бисопрололом и телмисартаном была одинаково эффективна в обеих группах пациентов.

Целевого уровня по офисному АД достигли 94,1% пациентов в группе принимавшей бисопролол и 97,2% пациентов в группе, принимавшей телмисартан. Значимой разницы в эффективности лечения выявлено не было (P = 0,57). При оценке суточных показателей артериального давления в

среднем, у 15% пациентов регистрировалась скрытая неэффективность терапии (рис. 16). Процент пациентов с маскированной гипертензией в обеих группах лечения так же сопоставим ( $P=0,548$ ).



**Рис.16.** Эффективность антигипертензивной терапии.

### 3.3.4 Влияние бисопролола и телмисартана на показатели суточного мониторирования ЦАД

В ходе исследования было также оценено влияние бисопролола и телмисартана на параметры ЦАД у пациентов с гипертонической болезнью 1 стадии. Как было показано в табл. 6 исходные параметры ЦАД в исследуемых группах сопоставимы и статистически значимо не отличаются. В динамике, при повторном мониторировании ЦАД через 12 недель также не были выявлены значимые отличия в исследуемых группах (табл. 14).

*Таблица 14*

#### Параметры ЦАД на фоне 12-ти недельной терапии бисопрололом и телмисартаном у больных с гипертонической болезнью 1 стадии

Показатели	Группа 1 до лечения	Группа 1 через 12 нед лечения	Группа 2 до лечения	Группа 2 через 12 нед лечения	P*
	1	2	3	4	
САДао, мм рт ст	133 [126; 138]	108 [107; 111]	133 [129; 136]	109 [107; 113]	P1-3>0,05 P2-4>0,05 P1,3-2,4<0,05



Показатели	1	2	3	4	P*
ДАДао, мм рт ст	90 [87; 94]	71 [67; 73]	90 [87; 93]	75 [70; 77]	P1-3>0,05 P2-4>0,05 P1,3-2,4<0,05
СрАДао, мм рт ст	109 [105;114]	87 [83; 89]	109 [104;113]	88 [86; 92]	P1-3>0,05 P2-4>0,05 P1,3-2,4<0,05
ПАДао, мм рт ст	44 [40; 48]	38 [36; 41]	43 [40; 47]	37 [34; 39]	P1-3>0,05 P2-4>0,05 P1,3-2,4<0,05
СНС САДао, %	9 [5; 11]	8 [6; 9.5]	9 [4.5; 12.3]	8.5 [6; 11]	P1-3>0,05 P2-4>0,05 P1,3-2,4<0,05
СНС ДАДао, %	13 [7.5; 17]	11[7; 15]	13 [7; 17.8]	14[9; 18]	P1-3>0,05 P2-4>0,05 P1,3-2,4<0,05
Вар САДао, ед	12 [9.5; 13]	8 [7.5; 10.5]	11.5 [9; 13]	8.5 [7; 9.75]	P1-3>0,05 P2-4>0,05 P1,3-2,4<0,05
Вар ДАДао, ед	10.5 [9; 12]	9 [8; 10.75]	10.5 [9; 11.5]	8 [6.5; 9]	P1-3>0,05 P2-4>0,05 P1,3-2,4<0,05
Аіхао, %	17 [9; 29]	5 [1; 14]	19 [9; 31]	5 [-2; 11]	P1-3>0,05 P2-4>0,05 P1,3-2,4<0,05
РРА, %	130 [128; 142]	139 [136; 143]	129 [128; 140]	140 [135; 143]	P1-3>0,05 P2-4>0,05 P1,3-2,4<0,05
ЕD, мсек	323 [300; 351]	301 [288; 322]	321 [306; 342]	301 [291; 328]	P1-3>0,05 P2-4>0,05 P1,3-2,4<0,05
SERV, %	146 [128; 154]	126 [110; 135]	144 [125; 152]	127 [113; 139]	P1-3>0,05 P2-4>0,05 P1,3-2,4<0,05

*Примечание:* для динамических показателей P по Викоксону, при межгрупповых сравнениях P по Манн Уитни.

Как видно из табл. 14, и бисопролол и телмисартан эффективно снижают суточные показатели ЦАД, ПАД, Аіхао и ED. В абсолютных единицах на фоне приема бисопролола систолическое давление в аорте снизилось на 26 мм рт ст (95% ДИ 23-28 мм рт ст), диастолическое давление в аорте на 20 мм рт ст (95% ДИ 19-21 мм рт ст), пульсовое давление в аорте на 5 мм рт ст (95% ДИ 4-6 мм рт ст), Аіхао на 10% (95% ДИ 7,2-12,9%). На фоне приема телмисартана систолическое давление в аорте снизилось на 23 мм рт ст (95% ДИ 21-25 мм рт ст), диастолическое давление в аорте на 20 мм рт ст(95% ДИ 16-18 мм рт ст), пульсовое давление в аорте на 7 мм рт ст (95% ДИ 6-7 мм рт ст), Аіхао на 12% (95% ДИ 10,4-13,6%).

### 3.3.5 Влияние бисопролола и телмисартана на показатели жесткости сосудистой стенки

В нашем исследовании было изучено влияние бисопролола и телмисартана на показатели сосудистой жесткости у пациентов с гипертонической болезнью 1 стадии. Исходная характеристика показателей жесткости сосудистой стенки была рассмотрена в табл. 7.

В динамике, на фоне 12-ти недельной терапии бисопрололом и телмисартаном отмечаются статистически значимые отличия в их способности влиять на показатели жесткости сосудистой стенки (табл. 15).

Таблица 15

#### Динамика показателей жесткости сосудистой стенки на фоне лечения бисопрололом и телмисартаном у больных с гипертонической болезнью 1 стадии

Показатели	Группа 1 до лечения	Группа 1 через 12 нед лечения	Группа 2 до лечения	Группа 2 через 12 нед лечения	P*
	1	2	3	4	
RWTT, мсек	133 [127; 137]	144[138; 149]	130 [126; 136]	141 [135; 147]	P1-3>0,05 P2-4>0,05 P1,3-2,4<0,05
PWV <sub>ао</sub> , м/с	12 [10.95; 13.1]	10.4 [9; 10.68]	12 [11; 13.25]	8.95 [8.35; 9.3]	P1-3>0,05 P2-4>0,05 P1,3-2,4<0,05
ASI, %	152 [136; 183]	130 [122; 138]	153 [145; 178]	116 [107; 129]	P1-3>0,05 P2-4<0,05 P1-2>0,05 P3-4<0,05
dp/dt, мм рт.ст/с	773 [650; 879]	692 [590; 734]	705 [642; 821]	641 [521; 734]	P1-3>0,05 P2-4>0,05 P1,3-2,4<0,05
Aix, %	-36 [-51; -27]	-43 [-57; -33]	-37 [-50; -27]	-44 [-56; -33]	P1-3>0,05 P2-4>0,05 P1,3-2,4<0,05

*Примечание:* для динамических показателей P по Викоксу, при межгрупповых сравнениях P по Манн Уитни.

Так, на фоне лечения препаратами все показатели имели тенденцию к снижению. В группе бисопролола статистически значимое снижение

отмечалось у показателей  $A_{ix}$  на 16% (95% ДИ 12-19%) и  $PWV_{ao}$  на 1,6 м/с (95% ДИ 1,32-1,88 м/с), однако, несмотря на снижение скорости пульсовой волны в аорте, данный параметр остался выше нормативных значений. На фоне приема телмисартана достоверное снижение показателей отмечено у  $PWV_{ao}$  на 3,2 м/с (95% ДИ 2,92-3,48 м/с),  $ASI$ - на 24% (95% ДИ 22-27%),  $A_{ix}$ - на 14% (95% ДИ 11-16%). Таким образом, при сравнении эффективности терапии в плане снижения жесткости сосудистой стенки отмечено, что телмисартан эффективнее бисопролола снижает скорость пульсовой волны, индекс ригидности артерий.

### **3.3.6 Влияние бисопролола и телмисартана на показатели вегетативной регуляции у больных с гипертонической болезнью 1 стадии**

На фоне лечения указанными препаратами при проведении КВТ отмечается положительная динамика со стороны ВНС (табл. 16). Так, на фоне приема бисопролола увеличились коэффициенты 30/15 на 0,1 (95% ДИ 0,036-0,164), Вальсальвы– на 0,52 (95% ДИ 0,36-0,68), Изо – на 10 (95% ДИ 7,86-12,14), дыхания– на 6 (95% ДИ 4,41-7,59). На фоне приема телмисартана вышеперечисленные коэффициенты также повышались, но увеличение не было статистически значимо, и коэффициенты не достигли пороговых значений, за исключением Орто, который исходно находился в пределах нормальных значений и 30/15. В обеих группах снизилось общее количество баллов КВТ (ОБ), однако в группе бисопролола динамика была более выраженной.

При проведении ортостатического теста также были выявлены положительные изменения. На фоне приема бисопролола, в отличие от телмисартана, нормализовались спектральные показатели с преобладанием высокочастотных волн. В 1 группе стали преобладать ритмограммы 1-2 типов, тогда как во второй сохранились ритмограммы 2-3 типов.

**Влияние бисопролола и телмисартана на вегетативную регуляцию  
у больных с гипертонической болезнью 1 стадии**

Показатели	Группа 1 до лечения	Группа 1 через 12 нед лечения	Группа 2 до лечения	Группа 2 через 12 нед лечения	P*
30/15	1.28 [1.2; 1.38]	1.38 [1.3; 1.46]	1.28 [1.21; 1.47]	1.3 [1.26; 1.44]	Рисх-1<0,05 Рисх-2 <0,05 P1-2>0,05
Орто	0 [-5; 5]	0 [-5; 5]	0 [-10; 5]	0 [-10; 10]	Рисх-1>0,05 Рисх-2 >0,05 P1-2>0,05
Кдых	11 [10; 12]	17 [15; 20]	11 [5; 12.3]	13 [12; 15]	Рисх-1<0,05 Рисх-2 >0,05 P1-2<0,05
Вальс	1.28 [1.17; 1.52]	1.8 [1.52; 2,1]	1.29 [1.15; 1.46]	1.6 [1.4; 1.9]	Рисх-1<0,05 Рисх-2 >0,05 P1-2>0,05
Изо	0 [0; 10]	10 [0; 25]	0 [0; 5.7]	5 [0; 22]	Рисх-1<0,05 Рисх-2 >0,05 P1-2>0,05
ОБ	5 [4; 6]	2 [0; 3]	5 [4; 6]	3 [0; 3,5]	Рисх-1<0,05 Рисх-2 <0,05 P1-2>0,05
LF/HF	1.27 [1.05; 2.47]	0.96 [0.41; 1.27]	1.27 [1.05; 2.47]	1.27 [1.07; 2.44]	Рисх-1<0,05 Рисх-2 <0,05 P1-2<0,05
VLF	52 [48.5; 57.6]	23.7 [19.8; 28]	50 [48.5; 56.7]	36 [28; 49,8]	Рисх-1<0,05 Рисх-2 <0,05 P1-2<0,05
LF	27.3 [23; 34.8]	29.4 [24.1; 40.3]	26.8 [22.7; 31.8]	27,9 [24,1; 40,3]	Рисх-1>0,05 Рисх-2 >0,05 P1-2>0,05
HF	21.9 [12.7; 24.7]	37.1 [31.7; 54.5]	20.3 [11.6; 26.3]	23,7 [9,8; 32,1]	Рисх-1<0,05 Рисх-2 >0,05 P1-2<0,05
РГ	3 [3; 3]	2 [1; 2]	3 [3; 3]	2 [2; 3]	Рисх-1<0,05 Рисх-2 <0,05 P1-2>0,05

*Примечание:* Рисх-1 – сравнивались исходные показатели в группе бисопролола и на фоне лечения; Рисх-2 – сравнивались исходные показатели в группе телмисартана и на фоне лечения. Для динамических показателей P по Вилкоксоу, при межгрупповых сравнениях P по Манн Уитни.

Таким образом, можно сделать вывод, что применение бисопролола у больных с гипертонической болезнью 1 стадии в течение 12-ти недель, наряду с нормализацией параметров АД, значительно улучшает показатели работы ВНС.

### **3.3.7 Выявление предикторов «скрытой неэффективности лечения» у работников локомотивных бригад с гипертонической болезнью I стадии**

Предотвратить сердечно-сосудистые катастрофы и поражение органов мишеней при гипертонической болезни возможно лишь при эффективной терапии. Известно, что АД может быть нормальным на приеме у врача и патологически повышенным вне лечебного учреждения – это называется «маскированная артериальная гипертензия» или «изолированная амбулаторная гипертония» [175]. В популяционных исследованиях распространенность маскированной АГ достигает в среднем 13% (диапазон 10–17%) [211]. Маскированная АГ часто ассоциирована с другими факторами риска, бессимптомным поражением органов-мишеней, повышенным риском развития диабета и стойкой АГ. [167, 211, 212].

Мета-анализы проспективных исследований показывают, что сердечно-сосудистая заболеваемость при маскированной АГ примерно в два раза выше, чем при истинной нормотонии, уравниваясь с таковой при стойкой АГ [211]. Это может отчасти объясняться тем, что маскированная АГ, или иначе скрытая неэффективность лечения, зачастую остается не диагностированной, и в результате не проводится лечение.

В нашем исследовании, учитывая наличие в исследуемых группах пациентов, не достигших пороговых значений по данным СМАД, что интерпретировано как «скрытая неэффективность лечения», мы поставили задачу выявить факторы, которые «могут предсказать» наличие «маскированной гипертензии» до начала лечения и оценить риски появления такой гипертензии при наличии у пациента этих факторов. Этой категории пациентов контроль эффективности терапии должен проводиться только с привлечением СМАД. Так как зависимая функция в данном случае является бинарной, т.е. имеет только два значения (у пациента есть маскированная гипертензия (1) и у пациента нет маскированной гипертензии (0), то для

решения этой задачи мы применили метод простой логистической регрессии. [74].

Нами был проведен регрессионный анализ, в ходе которого определялись факторы, повышающие риски маскированной гипертензии независимо от наличия других факторов. Такими факторами повышенного риска маскированной гипертензии оказались: наследственность, наличие ЧСС более 85 уд. в мин перед началом терапии, вариабельность систолического давления в аорте  $>12,4$ , индекс ригидности артерий  $> 168$  мм рт ст, коэффициент 30/15, характеризующий функцию блуждающего нерва  $< 1,21$ , очень низкочастотные волны (VLF)  $> 55,9\%$ .

У пациентов с «отягощенной наследственностью» риск иметь маскированную гипертензию после 12-ти недель лечения был в 4 раза выше, чем у пациентов без «отягощенной наследственности». У пациентов с исходной тахикардией более 85 уд. в мин риск иметь маскированную гипертензию после проведенного лечения был в 5,5 раз выше, чем без таковой. Вариабельность систолического давления в аорте  $>12.4$  и индекс ригидности артерий  $> 168$  мм рт ст увеличивали риски скрытой неэффективности антигипертензивной терапии в среднем в 3.5 раз коэффициент 30/15, характеризующий функцию блуждающего нерва  $< 1,21$  в 4.5 раза, процент очень низкочастотные волны (VLF)  $> 55,9\%$  в 3.8 раз. Данные представлены в табл. 17.

Таблица 17

#### Факторы, повышающие риски маскированной гипертензии

Переменная	Коэф фицие нт ( $\beta$ )	Станда ртная ошибка	Статистика критерия Вальда $\chi^2$	Р - значе ние	Относи тельные риск	ДИ
Наследственность	-2,526	0,734	11,81	0,001	4,05	2,93-11,03
ЧСС более 85 уд/мин	-2,708	0,730	13,7	0,0004	5,5	1,48-12,48
VarСАДао $>12.4$	-2,506	0,718	11,5	0,0012	3,5	3,37-10,37
Индекс ригидности артерий $> 168$ мм рт ст	-2,482	0,706	12,3	0,0003	3,5	3,07-10,17
коэффициент 30/15 $< 1,21$	-2,659	0,792	12,8	0,0011	4,5	2,55-11,35
VLF $> 55,9\%$	-2,357	0,653	16,0	0,0016	3,8	2,42-10,02

### **3.3.8 Оценка когнитивных функции, памяти, концентрации внимания, быстроты реакции на фоне терапии бисопрололом и телмисартаном**

Монреальская шкала оценивает различные когнитивные сферы: внимание и концентрацию, исполнительные функции, память, язык, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентацию [45]. В нашем исследовании при обследовании всех групп выявлены сопоставимые, не имеющие статистически значимой разницы результаты (табл. 18).

Опросник Кеттела для оценки индивидуально-психологических особенностей личности так же не выявил статистически значимой разницы в группах контроля и лечения [55]. У работников локомотивных бригад, как правило, анализируется четыре блока вопросов: В, М, N, Q1. Фактор «В» оценивает интеллектуальные способности. На основании полученных результатов можно судить о том, что во всех группах у исследуемых лиц отмечается уровень интеллекта выше среднего: наблюдается абстрактность мышления, сообразительность, эрудированность, хорошие умственные способности. Результаты оценки фактор «М» говорят о том, что исследуемые лица довольно практичны, со средним уровнем воображения, честны, добросовестны, уравновешены. Так же можно говорить о том, что в группе 1, 2 и 4 преимущественно дипломатичные люди, умеренно сдержанные в эмоциональном плане, в меру прямолинейные и имеют точный ум, о чем говорит оценка фактора «N». Что касается фактора «Q1», то анализ этого блока опросника определяет когорту работников локомотивных бригад, как людей скорее консервативного склада ума, с устоявшимися взглядами и идеями.

Реакция на движущийся объект и теппинг тест, проводимые в психофизиологической лаборатории ОАО «РЖД» во всех группах до и после лечения были сопоставимы (табл. 18). По результатам РДО в 1,2 и 4 группах

преобладает реакция возбуждения, а на основании теппинг теста можно говорить о том, что у работников локомотивных бригад преимущественно сильный тип нервной системы. Основная ценность данных исследований заключается не в их номинальных значениях, а в стабильности результатов при повторении тестов в течение разного времени (месяц, три месяца, год и т.д.) [107].

Таблица 18

**Характеристика когнитивных и интеллектуально-мнестических показателей у больных с гипертонической болезнью 1 стадии**

Показатель	Группа контроля	Группа 1 исходн	Группа 1 через 12 нед лечения	Группа 2 исходн	Группа 2 через 12 нед лечения	Р по Манну-Уитни
		1	2	3	4	
Моса тест	28 [27; 29]	28 [27; 29]	28 [28; 29]	28 [27; 29]	28 [27; 29]	все P>0,05
<b>Кеттел тест</b>						
В	4 [1; 5.3]	6 [2.8; 7]	-	6 [5; 7]	-	все P>0,05
М	6 [5.8; 7]	5 [3; 6]	-	6 [5; 8]	-	все P>0,05
Н	5 [4.8; 6]	5 [4; 6]	-	6 [4; 6]	-	все P>0,05
Q1	6 [4; 6.25]	6 [3.8; 7.3]	-	4 [3.5; 6]	-	все P>0,05
<b>Реакция на движущийся объект</b>						
Точные	4.5 [4; 6.5]	5 [2; 6]	6 [4; 7.8]	5 [3; 7]	5 [3; 7]	все P>0,05
Опережающие	16 [9.5; 20.3]	13 [11; 20]	15 [9.3; 21]	16 [11; 21]	16.5 [9.8; 21]	все P>0,05
Запазды вающие	7.5 [4; 13]	9 [5; 13]	8 [4; 14.5]	6 [3.5; 13]	7 [3.8; 13.8]	все P>0,05
<b>Тепинг тест</b>						
ТТ	65 [61; 70]	65 [62; 68]	66 [62; 69]	66 [63; 72]	68 [64; 73]	все P>0,05

Исходя из представленных данных следует, что на ранних стадиях гипертонической болезни не нарушаются когнитивные и интеллектуально-мнестические функции вне зависимости от профессии. Исследуемые препараты безопасны для применения у работников водительских профессий, т.к. их прием не влечет за собой снижение концентрации, реакции, памяти и интеллектуальных способностей.



## ГЛАВА 4

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Гипертоническая болезнь – настоящий бич современного человечества. По данным разных авторов от 30 до 45% населения Земли страдают от этого заболевания [215]. В России примерно у 39 % людей молодого возраста диагностируются повышенные цифры АД [33]. Гипертоническую болезнь называют «безмолвной убийцей», т.к. она чаще всего протекает бессимптомно, особенно в молодом возрасте, когда компенсаторные резервы организма достаточно высоки. При проведении популяционных скрининговых исследований было выявлено, что более 50% людей не знают о наличии у них гипертонии [196, 204]. Пациенты молодого возраста, имеющие повышенное АД, с отсутствием симптомов болезни и с нормальным липидным профилем автоматически попадают в группу низкого риска по вероятности фатальных сердечно сосудистых событий, что зачастую является ошибочным.

В настоящее время введен термин ПООГ (поражение органов, обусловленное гипертензией), отражающий структурные и функциональные изменения в таких органах как: сердце, сосуды, головной мозг, почки, сетчатка глаза [136]. В рекомендациях по лечению больных с артериальной гипертензией ESC/ESH от 2018 года говорится о большой важности включения оценки поражения органов мишеней в план обследования больных гипертонической болезнью, т.к. это способствует выявлению пациентов с высоким и очень высоким риском [175]. Выявление ранних предикторов данного заболевания позволило бы вовремя начать антигипертензивную терапию и предотвратить сердечно сосудистые катастрофы.

Нами проводилось исследование особой когорты больных гипертонической болезнью – это молодые работники локомотивных бригад (машинисты и помощники машинистов). Люди данной профессии несут ответственность не только за свою жизнь, но и за жизнь людей, которых они перевозят, и любая сердечно сосудистая катастрофа у водителя электровоза способна унести сотни жизней. Ежегодно в сети ОАО "РЖД" по состоянию здоровья признаются профнегодными порядка 3 тысяч работников локомотивных бригад, что несет за собой значительные экономические потери [86, 124].

В исследуемую группу включены 70 молодых работников локомотивных бригад с гипертонической болезнью I стадии, 1 и 2 степени, которые впоследствии были разделены на 2 подгруппы в зависимости от принимаемой антигипертензивной терапии (1 группа принимала бисопролол, 2 группа - телмисартан). Группа сравнения (3 группа, n=15) состояла из лиц, сопоставимых по полу, возрасту, стадии и степени гипертонической болезни, работающих на прочих профессиях, не связанных с безопасностью движения. Контрольную группу (4 группа, n=31) составили здоровые работники локомотивных бригад сопоставимые по полу и возрасту.

На первом этапе исследования при анализе клинической картины нами отмечено, что у обследуемой когорты больных гораздо реже (на 68%) встречались жалобы, связанные с повышенным давлением, нежели в группе сравнения. Полученные данные перекликаются с рядом других исследований, где говорится о частых эпизодах сокрытия жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы у работников локомотивных бригад [83, 124].

При проведении рутинных методов исследования статистически значимой разницы между рабочей группой и группой сравнения нами выявлено не было. Были сопоставимы офисные и суточные цифры артериального давления, частоты сердечных сокращений, среднего индекса массы тела, ранее нами были озвучены данные результаты [17, 35]. Все

пациенты с гипертонической болезнью были исходно отнесены к низкому риску развития сердечно-сосудистых событий.

Т.к. в ряде исследований выявлено, что центральное аортальное давление является предиктором развития сердечно-сосудистых заболеваний, нами были оценены данные параметры во всех группах [135]. Выявлено, что систолическое и диастолическое давление в аорте у пациентов с гипертонической болезнью на 24% и 30% соответственно выше группы контроля. Тогда как между рабочей группой и группой сравнения статистической разницы выявлено не было. При этом наблюдалось увеличение индекса аугментации в аорте у пациентов 1 и 2 групп по сравнению с 3 группой в 2,1 раза ( $p=0,042$ ) и с 4 группой в 3 раза ( $p=0,0326$ ), что свидетельствует о связи повышенного аортального давления с феноменом аугментации. Отмечено так же увеличение среднесуточного показателя пульсового давления в аорте, свидетельствующего о повышенной жесткости сосудистой стенки в 1 и 2 группах по сравнению с контролем на 16% и 13% соответственно, и на 10% и 7,5% по сравнению с 3 группой, о чем нами упоминалось ранее [166].

К одним из факторов бессимптомного поражения органов, опосредованного гипертензией относится артериальная жесткость. В настоящее время определены нормативные значения для скорости распространения пульсовой волны. Считается, что повышение СРПВ более 10 м/с, является независимым маркером значимого нарушения функции аорты у пациентов с артериальной гипертензией [70, 163, 165]. Однако в рутинной практике данное исследование пока не используется. Эталонным методом определения этого параметра является аппланационная тонометрия, но имеющиеся исследования [177] говорят о сопоставимости данных, полученных на аппарате SphygmoCor с данными суточного мониторирования на аппарате VPLab, который мы использовали в своем исследовании. Нами установлено, что скорость распространения пульсовой волны в аорте в 1 и 2 группах статистически значимо превышала аналогичный показатель в 3

группе (в 2 раза) и в 4 группе (в 1,5 раза), а также превышала нормативные показатели (10 м/с) для данного параметра.

Показатель времени распространения отраженной от бифуркации аорты волны у пациентов группы сравнения был выше на 11,7% ( $p=0,041$ ), а группы контроля на 14% ( $p=0,039$ ) аналогичного показателя в 1 и 2 группах, что косвенно говорит о большей скорости пульсовой волны и повышении ригидности сосудов у железнодорожников с гипертонической болезнью.

Индекс ригидности артерий оказался статистически значимо выше в 1, 2 группах по сравнению с 3 группой в среднем на 13,8% ( $p=0,027$ ) и по сравнению с 4 группой – на 15,6% ( $p=0,0198$ ).

При оценке максимальной скорости нарастания артериального давления статистически значимая разница выявлена между 1, 2 и 3 группами, тогда как с группой контроля разница значимой не являлась.

Из вышесказанного можно сделать вывод, что у работников локомотивных бригад уже на ранних стадиях заболевания имеет место поражение органов мишеней в виде увеличения жесткости сосудистой стенки, что автоматически переводит пациентов из группы низкого риска по ССС в группу высокого риска, тем самым, меняя тактику ведения пациента. Для данной когорты пациентов одних лишь рутинных методов диагностики гипертонической болезни, как оказалось, недостаточно, и эти пациенты неверно были отнесены в группы низкого риска. Помимо этого у здоровых работников локомотивных бригад также имеются некоторые изменения, отражающие тенденцию к увеличению жесткости сосудистой стенки, как независимому предиктору сердечно-сосудистых событий, что, вероятно, обусловлено наличием большого количества прогипертензивных факторов, ассоциированных с профессиональной деятельностью. В свете полученных данных внедрение в рутинную практику обследования работников локомотивных бригад суточного мониторинга центрального аортального давления и скорости распространения пульсовой волны является обоснованным и способствует выявлению ранних предикторов сердечно

сосудистых катастроф, что служит основанием для начала профилактических мероприятий и более тщательному диспансерному учету.

В рекомендациях American Heart Association (АНА) от 2017 года говорится о том, что измерение артериальной жесткости обладает дополнительной ценностью, при прогнозировании будущих сердечно-сосудистых событий с учетом стандартных факторов риска ССЗ (Класс IIa, уровень доказательности A) [145].

На машинистов локомотивов воздействует огромное количество прогипертензивных факторов, таких как стресс, психоэмоциональное напряжение, шум, вибрация, лучевая энергия, электромагнитное поле, десинхронизация, вынужденная гиподинамия, которые придают особенности в формировании и течение гипертонической болезни у этого контингента лиц. По данным исследования, проведенного в 2000 году, средний возраст работников локомотивных бригад, теряющих профессиональную пригодность, составляет 45 лет [13, 106, 117].

С учетом воздействия на машинистов и их помощников «рабочего стресса», поражение вегетативной нервной системы у этой когорты пациентов обусловлено целым рядом патогенетических механизмов [40]. А т.к. вегетативная нервная система играет ключевую роль в формировании любого патологического процесса в организме, в том числе и развитии гипертонической болезни, не вызывает сомнения важность ранней диагностики нарушений в ее работе [13, 64, 131].

Для детальной оценки состояния вегетативной нервной системы, согласно документу «Вариабельность ритма сердца. Стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования», изданному Европейским кардиологическим обществом и Северо-Американским обществом электростимуляции и электрофизиологии [80, 230], нами были использованы два метода: суточное мониторирование ЭКГ с оценкой показателей вариабельности ритма сердца и кардиоваскулярные тесты по Эвингу.

Данные суточного мониторирования ЭКГ свидетельствуют о парасимпатической недостаточности у работников локомотивных бригад с гипертонической болезнью, по сравнению с группой контроля. Данный вывод сделан на основании снижения показателей variability сердечного ритма: SDNN на 25.5% ( $p=0,036$ ), rMSSD на 20% ( $p=0,046$ ), pNN50 на 30% ( $p=0,032$ ) в исследуемой группе, по сравнению с группой контроля. Полученные данные сопоставимы с данными других исследований в этой области [8, 51, 118, 140].

Результаты кардиоваскулярных тестов выявили симпатикотонию и парасимпатическую недостаточность в рабочей группе. Так, в 1, 2 группах отмечается статистически значимое снижение функции блуждающего нерва (по показателям коэффициента 30/50), по сравнению с группами контроля и сравнения. Коэффициент дыхания в 1, 2 группах оказался ниже нормативных показателей, а также ниже показателей в 3 и 4 группах, что свидетельствует о наличии выраженного вегетативного дисбаланса у пациентов с гипертонической болезнью, работающих в локомотивных бригадах. Коэффициент изометрического сокращения в группах сравнения и контроля находился в пределах нормативных значений, а в исследуемых группах был значительно ниже нормы, что говорит о повышении симпатической функции. По завершении батареи тестов подсчитывалось общее количество баллов, отражающее поражение вегетативной нервной системы. В группе сравнения количество баллов превышало контроль и равнялось 3 [0.5; 4], что является патологическим и свидетельствует о нарушениях вегетативной регуляции. Количество же баллов в группах 1 и 2 составило 5 [4; 6], что превышало показатели групп сравнения и контроля и было сопоставимо между собой, о чем нами ранее сообщалось [90].

При оценке показателей ортостатической пробы обращает на себя внимание преобладание очень низкочастотных волн в 1 и 2 группах, тогда как в группе контроля преобладают высокочастотные волны, что отражает вариант значимых патологических изменений регуляции сердечного ритма. В

1 и 2 группах преобладает 3 тип ритмограммы. Ритмограмма данного типа отражает вариант умеренных патологических изменений регуляции сердечного ритма, влияние СНС увеличивается. Пациенты с такой ритмограммой относятся к группе риска по развитию сердечно-сосудистых заболеваний.

Выявленные нарушения указывают на серьезные нарушения как симпатической, так и парасимпатической составляющих вегетативной нервной системы. Обращает на себя внимание, что у здоровых работников локомотивных бригад уже имеются начальные проявления нарушений в работе вегетативной нервной системы, ассоциированные, вероятно, с рабочим стрессом. В доступной нам литературе мы не нашли работ по исследованию вегетативной нервной системы у работников локомотивных бригад с использованием батареи тестов по D.Ewing, однако, имеются множество исследований, подтверждающих наличие симпатикотонии и парасимпатической недостаточности у пациентов с гипертонической болезнью [118, 130, 227].

Далее, для лечения гипертонической болезни нами были выбраны бета блокатор бисопролол – для первой группы и блокатор ренин ангиотензиновой системы телмисартан для второй группы.

Выбор бисопролола в качестве антигипертензивного препарата был обусловлен его способностью снижать симпатическую активность, вызывая зависимое от дозы уменьшение подъема АД и ЧСС во время и после физической нагрузки, т.е. способность предотвращать стресс–индуцированные подъемы АД, а так же повышать активность парасимпатического звена [1, 24, 27, 28, 177].

Телмисартан был выбран исходя из «результатов РКИ, оценивавших фармакодинамику [43], и данных метаанализов [152], свидетельствующих о том, что иАПФ и БРА способны уменьшать СПВ вне зависимости от гипотензивного эффекта при длительном применении» [123, 209].

Учитывая, что для представителей водительских профессий антигипертензивные препараты должны быть в первую очередь безопасны, мы оценили их влияние на когнитивные и интеллектуально-мнестические функции, а так же отследили возможности развития значимых гипотонических реакций.

Нами было установлено, что на ранних стадиях гипертонической болезни не нарушаются когнитивные и интеллектуально-мнестические функции вне зависимости от профессии. Исследуемые препараты безопасны для применения у работников локомотивных бригад, т.к. их прием не влечет за собой снижение концентрации внимания, реакции, памяти и интеллектуальных способностей, а так же, в рекомендуемых дозах, не вызывает клинически значимой гипотонии.

Антигипертензивный эффект на фоне приема препаратов оценивался через 12 недель терапии. В обеих группах пациентов отмечена сопоставимая степень снижения САД, ДАД, ПАД, индекса гипертензии и вариабельности АД. Так, в среднем, в обеих группах офисные цифры САД снизились на 32 мм рт ст, ДАД на 24 мм рт ст, среднесуточные показатели САД на 24 мм рт ст, ДАД на 17 мм рт ст, пульсовое давление снизилось на 7 мм рт ст. Полученные данные сопоставимы с данными литературы [183, 235]. Влияние же на частоту сердечных сокращений в группах значительно отличалось. У пациентов, принимавших бисопролол, показатели ЧСС снизились на 20% [169], снижение же ЧСС в группе телмисартана составило 8,75% и не имело статистической значимости. Данный параметр является важным для исследуемой когорты больных, т.к. в положении ОАО «РЖД» о прохождении предрейсовых медицинских осмотров, ЧСС у работников локомотивных бригад не должна превышать 85 уд./мин. Данный критерий допуска к работе вносит дополнительный стресс при прохождении предрейсового осмотра. Помимо этого, во Фрамингемском исследовании установлено, что увеличение ЧСС на 10 уд./мин ассоциируется с ростом сердечно-сосудистой смертности на 14% [185].



В ходе исследования нами было оценено влияние бисопролола и телмисартана на параметры центрального аортального давления у пациентов с гипертонической болезнью 1 стадии [18]. Получены результаты о сопоставимой эффективности исследуемых препаратов при повышенных показателях ЦАД, что в целом сопоставимо с данными некоторых клинических исследований и метаанализов [88, 209]. В среднем, в обеих группах систолическое центральное давление в аорте снизилось на 18%, диастолическое на 20%, пульсовое аортальное давление на 13%, индекс аугментации в аорте на 70% и длительность периода изгнания левого желудочка на 6%. Нормализация параметров ЦАД снижает риски ССС [166].

При оценке влияния бисопролола и телмисартана на показатели жесткости артериальной стенки были отмечены существенные отличия. Несмотря на то, что в обеих группах все показатели имели тенденцию к снижению, статистически значимого снижения в группе бисопролола достигли только индекс аугментации (снизился на 16%) и скорость распространения пульсовой волны (снизилась на 1,6 м/с), однако, несмотря на снижение скорости пульсовой волны в аорте, данный параметр остался выше нормативных значений. Более существенные изменения выявлены в группе пациентов, принимавших телмисартан. Скорость распространения пульсовой волны снизилась на 3,2 м/с и достигла нормативных значений, уменьшился индекс ригидности артерий на 38,5% и индекс аугментации на 14%. Таким образом, при сравнении эффективности терапии в плане снижения жесткости сосудистой стенки отмечено, что телмисартан эффективнее бисопролола снижает скорость пульсовой волны. В ряде рандомизированных клинических исследований так же установлен тот факт, что бета-блокаторы оказывают несколько меньший эффект на обратное развитие аортальной жесткости, нежели сартаны [176].

Что касается регуляции вегетативного статуса у больных с гипертонической болезнью 1 стадии, то бисопролол, по нашим данным, обладает рядом преимуществ. В группе пациентов, принимавших бисопролол

статистически значимо увеличились коэффициенты 30/15 на 0.1 (95% ДИ 0,036-0,164), Вальсальвы– на 0,52 (95% ДИ 0,36-0,68), Изо – на 10 (95% ДИ 7,86-12,14), дыхания– на 6 (95% ДИ 4,41-7,59), снизилось общее количество баллов по результатам кардиоваскулярных тестов до 2 [0; 3], стали преобладать ритмограммы 1-2 типов. Все это свидетельствует о снижении симпатического тонуса и активации парасимпатической нервной системы, что в совокупности отражает восстановление баланса в вегетативной регуляции.

На фоне приема телмисартана вышеперечисленные коэффициенты также повышались, а общее количество баллов уменьшалось, но эти изменения не имели статистической значимости, коэффициенты не достигли пороговых значений, а баллы оставались в патологическом диапазоне, сохранились ритмограммы 2-3 типов.

При оценке временных и спектральных показателей ортостатической пробы выявлены положительные изменения в виде увеличения SDNN и коэффициента вариации, сопоставимые в обеих группах.

Таким образом, можно сделать вывод, что применение бисопролола у больных с гипертонической болезнью 1 стадии в течение 12-ти недель, наряду с нормализацией параметров АД, значительно улучшает показатели работы ВНС. Нами не найдено литературных данных, описывающих изменения кардиоваскулярных тестов на фоне терапии бисопрололом или телмисартаном.

Терапия бисопрололом в течение 12 недель приводила к достижению целевого уровня АД у 84% пациентов. Сопоставимый контроль АД достигнут в группе телмисартана (85%) [16]. В совокупности, у 15% пациентов обеих групп выявлена скрытая неэффективность лечения гипертонической болезни или иначе «маскированная артериальная гипертензия», что сопоставимо с данными зарубежных исследований [167, 211, 212]. Так же имеются данные о том, что распространенность этого явления выше «у молодых пациентов, у мужчин, у курильщиков и лиц с

высокой физической активностью, а также у употребляющих алкоголь, при тревоге и стрессе на работе». Ряд других авторов отмечает связь маскированной гипертензии с высоким тонусом симпатической нервной системы [79]. Установлено, что риск сердечно сосудистых событий у пациентов с маскированной гипертензией превышает таковой при устойчивой гипертензии [212]. Антигипертензивная терапия считалась неэффективной, если выполнялось хотя бы одно из условий по данным суточного мониторинга артериального давления (АД день:  $\geq 135/85$  мм рт ст, ночь:  $\geq 120/70$  мм рт ст, сутки:  $\geq 130/80$  мм рт ст). При проведении регрессионного анализа установлены независимые маркеры риска неэффективности антигипертензивной терапии: отягощенная наследственность, тахикардия с ЧСС  $>85$ /мин, вариабельность систолического давления в аорте  $>12,4$ , индекс ригидности артерий  $> 168$  мм рт ст, коэффициент 30/15, характеризующий функцию блуждающего нерва  $< 1,21$ , очень низкочастотные волны (VLF)  $> 55,9\%$ .

Таким образом, в проведенном нами исследовании впервые продемонстрированы клинические особенности течения гипертонической болезни I стадии у молодых работников локомотивных бригад по сравнению с работниками прочих профессий, выявленные на основании дополнительных методов исследования [166].

Проанализированы суточные профили показателей центрального аортального давления и жесткости сосудистой стенки. Впервые выявлено увеличение суточных показателей центрального давления в аорте и скорости распространения пульсовой волны в исследуемой группе.

Впервые у машинистов и их помощников проведены кардиоваскулярные тесты по Эвингу, для оценки функции симпатической и парасимпатической нервных систем, включающие в себя ортостатическую пробу, пробу с глубоким дыханием, пробу Вальсальвы, пробу с изометрическим сокращением, на основании которых зарегистрирован выраженный вегетативный дисбаланс.

Впервые изучено влияние бисопролола и телмисартана на суточные показатели центрального аортального давления и жесткости сосудистой стенки, а так же на показатели вегетативной регуляции с применением тестов по Эвингу. Проведена комплексная оценка влияния стартовой терапии препаратами бисопролол и телмисартан на параметры центральной гемодинамики, вариабельности ритма сердца, жесткости сосудистой стенки.

Установлено, что бисопролол и телмисартан эффективно снижают показатели центрального аортального давления, однако у телмисартана отмечено более значимое влияние на регресс артериальной жесткости, а у бисопролола выявлен более значимый эффект в восстановлении вегетативного баланса.

Получены данные о влиянии бисопролола и телмисартана на когнитивные и интеллектуально-мнестические функции, свидетельствующие о безопасности исследуемых препаратов у молодых работников локомотивных бригад с гипертонической болезнью I стадии.

Выявлены критерии скрытой неэффективности лечения гипертонической болезни. Разработан дифференцированный подход к антигипертензивной терапии в исследуемой группе пациентов.

Материалы исследования позволяют рационально применять разработанные критерии дифференцированного подхода к диагностике гипертонической болезни и антигипертензивной терапии у работников локомотивных бригад.

## ВЫВОДЫ

1. При гипертонической болезни I стадии у работников локомотивных бригад по сравнению с рабочими прочих специальностей на 68% реже встречаются такие клинические симптомы заболевания, как головная боль, утомляемость, головокружение, при этом исходные показатели офисного и среднесуточного уровня артериального давления не отличаются между группами.

2. У работников локомотивных бригад с гипертонической болезнью I стадии по сравнению с группой контроля при осциллометрическом 24-часовом измерении параметров артериальной ригидности и центральной гемодинамики регистрируется увеличение индекса аугментации в аорте в 2,6 раза, скорости распространения пульсовой в 2 раза, индекса ригидности артерий на 13,8% и максимальной скорости нарастания артериального давления в 1,5 раза. В данной группе наблюдается более выраженный вегетативный дисбаланс, проявляющийся симпатикотонией и парасимпатической недостаточностью.

3. У 84% работников локомотивных бригад с гипертонической болезнью I стадии на фоне лечения бисопрололом и у 85% больных на терапии телмисартаном в течение 12 недель по данным суточного мониторирования достигнут уровень целевого артериального давления. Степень снижения офисного и суточного систолического, диастолического и пульсового артериального давления между группами больных, получающих бисопролол и телмисартан, не отличалась. Аналогично этому между группами больных не изменялась реакция на движущийся объект, а также – теппинг-тест до и после лечения. Нарушений когнитивных функций в группах, получающих бисопролол и телмисартан, не выявлено.

4. На фоне терапии и бисопрололом, и телмисартаном сопоставимо снижаются показатели систолического, диастолического и пульсового центрального давления в аорте. Более значимое снижение показателей индексов ригидности и аугментации в аорте, скорости распространения пульсовой волны отмечается в группе работников локомотивных бригад, принимавших телмисартан.

5. В группе пациентов, принимавших бисопролол, регистрируется увеличение коэффициентов: 30/15 на 7,2%, Вальсальвы на 28%, изометрического сокращения на 10%, дыхания на 35%, вариации на 33%, снижение общего количества баллов кардиоваскулярного тестирования, увеличение общей вариабельности ритма сердца на 30% и нормализация спектральных показателей с преобладанием высокочастотных волн. При терапии телмисартаном увеличивается общая вариабельность ритма сердца на 26%, коэффициент вариации – на 18% и уменьшается общее количество баллов по данным кардиоваскулярного тестирования.

6. В группах больных независимо от терапии бисопрололом и телмисартаном наблюдается скрытая неэффективность лечения гипертонической болезни (у 15% пациентов). Установлены независимые маркеры риска неэффективности антигипертензивной терапии у работников локомотивных бригад: отягощенная наследственность, тахикардия с ЧСС > 85/мин, вариабельность систолического давления в аорте > 12,4, индекс ригидности артерий > 168 мм рт. ст., коэффициент 30/15, характеризующий функцию блуждающего нерва < 1,21, очень низкочастотные волны > 55,9%.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Молодым работникам локомотивных бригад с гипертонической болезнью I стадии показано комплексное обследование, включающее проведение суточного мониторирования артериального давления, центрального аортального давления, исследование параметров жесткости сосудистой стенки, изучение вегетативного статуса с определением variability сердечного ритма методом холтеровского мониторирования ЭКГ и проведением кардиоваскулярных тестов по Эвингу. При выявлении повышения скорости распространения пульсовой волны в аорте более 10 м/сек рекомендовано измерение каротидно-феморальной скорости пульсовой волны.

2. При сочетании гипертонической болезни с вегетативным дисбалансом и тахикардией патогенетически обосновано назначение бисопролола. Селективный  $\beta$ -адреноблокатор бисопролол в стартовой дозе 5 мг эффективен и безопасен для терапии гипертонической болезни у работников локомотивных бригад.

3. При сочетании гипертонической болезни с повышенной артериальной ригидностью и нормокардией целесообразно назначение телмисартана. Блокатор рецепторов ангиотензина II второго поколения – телмисартан в стартовой дозе 80 мг эффективен и безопасен для терапии гипертонической болезни у работников локомотивных бригад.

4. При наличии факторов риска неэффективности антигипертензивной терапии: отягощенная наследственность, тахикардия с ЧСС > 85/мин, variability систолического давления в аорте > 12,4,

индекс ригидности артерий  $> 168$  мм рт. ст., коэффициент  $30/15 < 1,21$ , очень низкочастотные волны  $> 55,9\%$ , рекомендован старт с комбинированной антигипертензивной терапии.



**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Автандилов А.Г. Эффективность и безопасность бисопролола у молодых мужчин с артериальной гипертонией и ожирением / А.Г. Автандилов, И.И. Есенова, С.Л. Петросов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011. – № 7 (2). – С. 193-198.
2. Аксенова Т. А. Влияние бисопролола и метопролола тартрата на состояние эндотелиальной функции у больных гипертонической болезнью в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / Т.А. Аксенова, Ю.В. Пархоменко, В.В. Горбунов // Дальневосточный медицинский журнал. – 2007. – № 4. – С. 26-28.
3. Аксенова Т.А. Артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия и другие факторы риска заболеваний сердца у студентов медицинского вуза / Т.А. Аксенова, В.В. Горбунов, Ю.В. Пархоменко // Вестник ВолГМУ. – 2009. – № 3 (31). – С. 60-62.
4. Амбулаторное мониторирование пульсовых волн: статус проблемы и перспективы. Позиция российских экспертов / Ю.В. Котовская, А.Н. Рогоза, Я.А. Орлова [и др.] – DOI 10.15829/1728-8800-2018-4-95-109 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17, № 6. – С. 95-109.
5. Анализ нежелательных реакции антигипертензивных препаратов, зарегистрированных в Республике Крым за период 2011-2016 гг. / А.В. Матвеев, А.Е. Крашенинников, Е.А. Егорова, А.Г. Дормидор – DOI 10.17650/1818-8338-2019-12-3-4-21-29 // Клиницист. – 2018. – № 3-4. – С. 21-29.
6. Анализ суточного мониторирования артериального давления у работников РЖД с диагнозом гипертоническая болезнь / С.В. Синцова, А.А. Аксёнова, О.В. Кулясова, Т.В. Пармон // Вятский медицинский вестник. – 2019. – № 1 (61). – С. 35-38.

7. Антропова О.Н. Новые цели в контроле артериального давления: аргументы "за" и "против" / О.Н. Антропова, И.В. Осипова – DOI 10.18087/cardio.2019.5.2510 // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 5. – С. 87-91.
8. Антропова О.Н. Реактивность на психоэмоциональный стресс: клинические аспекты при артериальной гипертензии / О.Н. Антропова, И.В. Осипова – DOI 10.18705/1607-419X-2018-24-2-145-150// Артериальная гипертензия. – 2018. – № 2. – С. 145-148.
9. Артериальная гипертензия и нарушение когнитивной функции. Современные подходы к диагностике и лечению // Обзоры клинической кардиологии. – 2005. – № 2. – С. 17-22.
10. Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения: возможности антигипертензивной терапии / О.Д. Остроумова, Т.А. Боброва, И.В. Десницкая [и др.] // Сердце : журнал для практикующих врачей. – 2005. – Т. 4, № 6. – С. 328-332.
11. Артериальная гипертензия, ассоциированная с метаболическим синдромом: фокус на суточные профили центрального аортального давления и сосудистой жесткости / Л.А. Панченкова, Л.А. Андреева, Х.А. Хамидова [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2016. – № 3. – С. 6-12.
12. Атьков О.Ю. Медицинское обеспечение безопасности движения поездов - современное состояние вопроса // Железнодорожная медицина. – 2005. – № 2. – С. 15.
13. Бабанов С.А. Профессиональные поражения сердечно-сосудистой системы / С.А. Бабанов, Р.А. Бараева // РМЖ. – 2015. – № 15. – С. 900-906
14. Беленков Ю.Н. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 428 с. – ISBN 5-9704-0119-6 (в пер.).

15. Бова А.А. Сартаны: доказаны ли все позиции в лечении сердечно-сосудистой патологии? // Кардиология в Беларуси. – 2012. – № 1. – С. 113-125.
16. Большакова Е.Н. Скрытая неэффективность лечения гипертонической болезни I стадии у молодых работников локомотивных бригад // Интернаука : научный журнал. – 2019. – № 43-1 (125). – С. 27-29.
17. Брянцева Е.Н. Некоторые особенности диагностики и лечения гипертонической болезни у работников локомотивных бригад / Е.Н. Брянцева, В.В. Горбунов, М.В. Губанова // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2014. – № 4. – С. 29-33.
18. Брянцева Е.Н. Показатели центрального аортального давления, скорости распространения пульсовой волны у пациентов с артериальной гипертензией на фоне терапии телмисартаном / Е.Н. Брянцева, В.В. Горбунов // Сибирское медицинское обозрение. – 2015. – № 1. – С. 47-51.
19. Васюк Ю.А. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике / Ю.А. Васюк, С.В. Иванова, Е.Л. Школьник [и др.]. – DOI 10.15829/1728-8800-2016-2-4-19 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – № 15(2). – С. 4-19.
20. Викулова О.К. Исследование ONTARGET: телмисартан не уступает по эффективности рамиприлу у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений/сахарным диабетом / О.К. Викулова, М.В. Шестакова // Сахарный диабет. – 2008. – № 2. – С. 86-87.
21. Вильк М.Ф. Медицинское обеспечение безопасности движения поездов / М.Ф. Вильк, А.З. Цфасман. – Москва, 2001. – 270 с. – ISBN 5-900916-99-5.

22. Вкусовая чувствительность к поваренной соли и никотиновая зависимость у больных гипертонической болезнью, коморбидной с хронической обструктивной болезнью легких / Т.А. Аксенова, В.В. Горбунов, Т.Ю. Войченко [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2010. – Приложение 1.
23. Возможности азилсартана в коррекции инсулинорезистентности и уровня адипокинов при артериальной гипертензии в сравнении с другими сартанами / С.В. Недогода, Е.В. Чумачек, В.В. Цома [и др.] – DOI 10.15829/1560-4071-2019-1-70-79 // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 1. – С. 70-79.
24. Возможности фиксированной комбинации высокоселективного  $\beta$ -адреноблокатора бисопролола и антагониста кальция амлодипина (конкор® ам) в лечении артериальной гипертензии у больных с метаболическими нарушениями / Ю.В. Жернакова, Т.В. Мартынюк, О.А. Архипова [и др.] // Системные гипертензии. – 2017. – № 1. – С. 45-50.
25. Воробьева Е.В. Клинико-функциональные особенности и оптимизация диагностических мероприятий при вибрационной болезни от воздействия локальной и общей вибрации : автореферат кандидата медицинских наук / Воробьева Елена Викторовна. – Самара, 2011. – 24 с.
26. Герасименко Н.Ф. Сверхсмертность населения – главная демографическая проблема России в контексте европейских тенденций здоровья // Здравоохранение РФ. – 2009. – № 3. – С. 10–13.
27. Гиперсимпатикотония в патогенезе развития артериальной гипертензии и поражения сердца у лиц молодого и среднего возраста: возможности бисопролола в кардиопротекции / О.Д. Остроумова, А.И. Кочетков, Т.Ф. Гусева [и др.] – DOI 10.18087/cardio.2018.3.10100 // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 3. – С. 63-72.

28. Гиперсимпатикотония в развитии гипертрофии миокарда левого желудочка и возможности бета-блокаторов для регресса / О.Д. Остроумова, А.И. Кочетков, М.В. Лопухина, Е.Е. Павлеева – DOI 10.15829/1560-4071-2018-9-77-88 // Российский кардиологический журнал. – 2018. – С. 77-88.
29. Головной мозг как орган-мишень у больных гипертонической болезнью и антигипертензивная терапия / Д.В. Преображенский, Б.А. Сидоренко, Е.М. Носенко [и др.] // Кардиология. – 2000. – № 1. – С. 83-88.
30. Горбунов В.М. Как диагностировать скрытую артериальную гипертонию? : учебное пособие для врачей / В.М. Горбунов, И.М. Смирнова. – Нижний Новгород : ДЕКОМ, 2012. – 64 с.
31. Гутникова О.В. Влияние антигипертензивных препаратов на психофизиологические качества работников локомотивных бригад, больных артериальной гипертонией : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Гутникова Ольга Владимировна. – Москва, 2007. – 278 с.
32. Гутникова О.В. Динамика психофизиологических функций водителей под влиянием антигипертензивных препаратов (обзор) / О.В. Гутникова // Железнодорожная медицина. – 2005. – № 9-10. – С. 4-21.
33. Данные Росстат. – URL: [www.gks.ru](http://www.gks.ru) (дата обращения: 12.01.2018).
34. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов (третий пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – № 6, Приложение 2. – С. 1-32.
35. Динамика показателей центрального аортального давления и скорости распространения пульсовой волны при гипертонической болезни I стадии у молодых мужчин / Е.Н. Брянцева, В.В. Горбунов, М.В.

- Губанова [и др.]. // Сибирский медицинский журнал. – Иркутск. – 2015. – № 1. – С. 45-48.
36. Динамическое наблюдение за пациентами с синдромом артериальной гипертензии в практике врача первичного звена / С.Ю. Штарик, Е.А. Ольховская, М.М. Петрова, Н.П. Гарганеева // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – № 2. – С. 191-195.
37. Дробышев В.А. Артериальная гипертензия у работающих в условиях локальных производственных вибраций (распространенность, патофизиологические особенности, возможности немедикаментозной коррекции) : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Дробышев Виктор Анатольевич. – Новосибирск, 2002.
38. Дроздецкий С.И. Артериальная жёсткость в повседневной клинической практике: что важно знать Практикующему врачу / С.И. Дроздецкий, К.В. Кучин // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2018. – № 19. – С. 38-43.
39. Жарінов О. Фармакологічні відмінності та критерії вибору  $\beta$ -адреноблокаторів // Ліки України. – 2004. – № 9. – С. 93-97.
40. Железнодорожная медицина. Энциклопедия / под редакцией О.Ю. Атькова, А.З. Цфасмана. – Москва : Медицина, 2007. – 1040 с. : ил.
41. Заболевания вегетативной нервной системы / А.М. Вейн, Т.Г. Вознесенская, В.Л. Голубев [и др.]. – Москва : Медицина, 1991. – 624 с.
42. Задорина Т.Г. Влияние блокады ренина на липидный спектр мембран тромбоцитов и показатели центральной гемодинамики у больных с артериальной гипертензией, работников железнодорожного транспорта : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Задорина Татьяна Георгиевна. – Тюмень, 2015. – 170 с.

43. Заключение рабочей группы по артериальной гипертонии. Место сартанов в терапии артериальной гипертонии в XXI веке / А.О. Конради, О.Н. Жданова, О.П. Ротарь [и др.] – DOI 10.15829/1560-4071-2018-3-76-81 // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 3. – С. 76-81.
44. Зарубина Е.Г. Сочетание гемореологических нарушений и распространенность сердечно-сосудистой патологии у лиц молодого возраста, работающих в ночную смену / Е.Г. Зарубина, Е.В. Асеева, Т.В. Моисеева // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 7/2. – С. 310-314.
45. Захаров В.В. Нервнопсихические нарушения: диагностические тесты / В.В. Захаров, Т.Г. Вознесенская. – Москва : МЕДпресс, 2013. – 320 с.
46. Захаров В.В. Нейропсихологические тесты. Необходимость и возможность применения // «Consilium medicum». – 2011.– Т. 13, № 2. – С. 98-106.
47. Захарова Н.В. Клиническая фармакология сартанов: класс-эффект и фармакодинамические особенности препаратов / Н.В. Захарова, С.Р. Кузьмина-Крутецкая // Системные гипертензии. – 2011. – № 3. – С. 10-16.
48. Зинченко Ю.П. Теории личностных черт и эссенциальная артериальная гипертензия: история и современность / Ю.П. Зинченко, Е.И. Первичко, О.Д. Остроумова – DOI 10.14412/2074-2711-2018-1-4-11 // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – № 1. – С. 4-11.
49. Значимая положительная динамика клинического течения и обратного ремоделирования миокарда у молодых пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне модуляции сердечной сократимости / М.А. Вандер, Е.А. Лясникова, И.М. Ким [и др.] – DOI 10.15829/1560-4071-2019-7-99-102 // Российский кардиологический журнал. – 2019. – №7. – С. 99-102.

50. Изучение жесткости сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертонией в зависимости от некоторых факторов риска и ассоциированных клинических состояний / Л.А. Хаишева, С.В. Шлык, А.С. Самакаев [и др.] – DOI 10.26442/22217185.2019.1.190187 // CardioСоматика. – 2019. – № 1. – С. 6-11.
51. Ильямакова Н.А. Циркадные колебания variability ритма сердца и жирнокислотный состав мембран эритроцитов у больных нейроциркуляторной дистонией / Н.А. Ильямакова, В.В. Горбунов // Сибирский медицинский журнал. – Иркутск. – 2009. – № 4. – С. 36-38.
52. Инструкция о порядке организации и проведения предрейсовых медицинских осмотров работников локомотивных бригад : утверждена МПС РФ 01.05.1998 N ЦУВС-552) : пункт 3.5.
53. Исследование церебропротективной эффективности длительной гипотензивной терапии / В.Ф. Мордовиной, Н.Л. Афанасьева, М.В. Колодина [и др.] // Сердце : журнал для практикующих врачей. – 2004. – Т. 3, № 3 (15). – С. 164-166.
54. К 110-летию открытия ренина. Битва титанов: ингибиторы АПФ и сартаны / Л.Н. Малай, А.Н. Мирошниченко, Б.В. Шарыкин, В.В. Конуровский Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2009. – № 4. – С. 85-92.
55. Капустина А.Н. Многофакторная личностная методика Р. Кеттелла / А.Н. Капустина. – Санкт-Петербург, 2001. – С. 55-81 ; 96-97.
56. Кардиология : клинические рекомендации / под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. – 2-е изд., испр. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 912 с.
57. Карпов Ю.А. Роль  $\beta$ -адреноблокаторов в снижении симпатического тонуса у больных артериальной гипертонией / Ю.А. Карпов, А.Т. Шубина // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2018. – № 3. – С. 3-9.
58. Карханин Н.П. Изменения сердечно-сосудистой системы при воздействии производственных факторов малой интенсивности :



- автореферат диссертации доктора медицинских наук / Н.П. Карханин. – Самара, 1999.
59. Климов А.В. Артериальная гипертензия и ее распространенность среди населения / А.В. Климов, Е.Н. Денисов, О.В. Иванова // Молодой ученый. – 2018. – № 50. – С. 86-90. – URL: <https://moluch.ru/archive/236/54737>.
60. Клиническая значимость анализа variability ритма сердца у больных гипертонической болезнью 1-2 степени / А.В. Кулюцин, В.А. Буданова, И.А. Донченко [и др.] // Известия ВУЗов. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2008. – № 1. – С. 38-44.
61. Клинические преимущества телмисартана: особенности фармакокинетики, фармакодинамики и возможности контроля артериального давления в течение суток / О.Д. Остроумова, Е.А. Смолярчук, О.В. Бондарец, Е.Е. Павлеева – DOI 10.20996/1819-6446-2017-13-4-550-557 // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 4. – С. 550-557.
62. Князева Л.А. Влияние терапии на маркеры субклинического воспаления и ригидность сосудистого русла у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом / Л.А. Князева, А.С. Шишова, И.И. Горяйнов // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 6. – С. 267.
63. Кобалава Ж.Д. Место антагонистов рецепторов к ангиотензину II в современных рекомендациях / Ж.Д. Кобалава, Е.К. Шаварова // Сердце. – 2008. – № 5. – С. 270-275.
64. Кобалава Ж.Д. Эволюция представлений о стресс-индуцированной артериальной гипертензии и применение антагонистов рецептора ангиотензина II / Ж.Д. Кобалава, К.М. Гудков // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2002. – № 1. – С. 4-15.
65. Копытенкова О.И. Психофизиологические методы, для определения профессиональной пригодности машинистов железнодорожного

- транспорта / О.И. Копытенкова, О.Т. Алиев // Наукоеведение : электронный журнал. – 2014. – Вып. 5 (24). – С. 120. – URL: <https://naukovedenie.ru> 90TVN514.
66. Косова В.Ю. Современный взгляд на эпидемиологию, патогенез и классификацию артериальной гипертонии / В.Ю. Косова, И.Н. Медведев // Вестник науки и образования. – 2019. – № 9-1 (63). – С. 87-90.
67. Костенко Е.В. Десинхроноз как один из важнейших факторов возникновения и развития цереброваскулярных заболеваний / Е.В. Костенко, Т.М. Маневич, Н.А. Разумов // Лечебное дело. – 2013. – № 2. – С. 104-116.
68. Котельникова Т.Е. Эффективность и безопасность применения бета-блокаторов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при терапии артериальной гипертонии у работников железнодорожного транспорта : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Котельникова Татьяна Евгеньевна. – Смоленск, 2008. – 167 с.
69. Котовская Ю.В. Аортальное давление: современные представления о клиническом и прогностическом значении его показателей / Ю.В. Котовская, Ж.Д. Кобалава // Медицинский совет. – 2013. – № 9. – С. 26-33.
70. Кочергина К.Н. Скорость распространения пульсовой волны как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в молодом и среднем возрасте / К.Н. Кочергина, Р.А. Яскевич, Э.В. Каспаров – DOI 10.12731/2658-6649-2019-11-5-2-56-61 // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. – 2019. – Т. 11, № 5-2. – С. 56-61.
71. Лазуткина А.Ю. Гипертрофия миокарда левого желудочка: вероятность развития и срок возникновения / А.Ю. Лазуткина, В.В. Горбунов – DOI 10.17238/PmJ1609-1175.2017.1.52-55 // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2017. – № 1. – С. 52-55.

72. Лазуткина А.Ю. Прогностическая значимость факторов сердечно-сосудистого риска, поражений органов мишеней для возникновения мозгового инсульта у работников локомотивных бригад на Забайкальской железной дороге / А.Ю. Лазуткина, В.В. Горбунов // Сибирский медицинский журнал. – Иркутск. – 2014. – № 4. – С. 93-95.
73. Ланг Г.Ф. Гипертоническая болезнь / Г.Ф. Ланг. – Ленинград : Медгиз, 1950. – 496 с.
74. Ланг Т.А. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т.А. Ланг, М. Сесик. – Москва : Практическая Медицина, 2011. – 480 с. – ISBN: 978-5-98811-173-3, 978-1-930513-69-3
75. Ластвичско Б.Б. Нарушения фазовой структуры суточных биоритмов у операторов при сменном труде / Б.Б. Ластвичско, О.У. Ткаченко // Український журнал з проблем медицини праці. – 2009. – Т. 3. – С. 46–51.
76. Лекарственные средства и безопасность движения поездов : учебно-методическое пособие / А.З. Цфасман, О.В. Гутникова, С.Г. Горохова. – 4-е изд. – Москва : МГУПС, 2011.
77. Лещук Т.Ю. Применение междисциплинарного подхода к раннему выявлению бессимптомной артериальной гипертензии / Т.Ю. Лещук, И.С. Гельберг, А.В. Копыцкий – DOI 10.26442/22217185.2018.4.000015 // CardioСоматика. – 2018. – № 4. – С. 26–30.
78. Максимов М.Л. Блокатор рецепторов ангиотензина телмисартан: эффективность, безопасность и актуальность клинического применения / М.Л. Максимов, О.В. Дралова // Системные гипертензии. – 2017. – № 1. – С. 51–57.
79. Маскированная артериальная гипертензия: распространенность, патофизиологические детерминанты и клиническое значение / Б.И. Гельцер, В.Н. Котельников, О.О. Ветрова, Р.С. Карпов – DOI

- 10.15829/1560-4071-2019-9-92-98 // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 9. – С. 92–98.
80. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода / В.М. Михайлов. – Иваново, 2002.
81. Молодцов Р.Н. Болезни системы кровообращения у работников железнодорожного транспорта / Р.Н. Молодцов, Г.Н. Шеметова // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2013. – № 2. – С. 8-11.
82. Недогада С.В. Сартаны второго поколения: расширение терапевтических возможностей // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011. – № 4. – С. 477-482.
83. О формировании психосоматических заболеваний у работников железнодорожного транспорта / Н.Н. Малютина, Н.К. Вознесенский, Н.С. Сединина, А.Л. Сединин // Гигиена труда и медицинская экология. – 2017. – № 3 (56). – С. 151-154.
84. Обновленная информация в связи с фактами обнаружения в лекарственных средствах примесей нитрозаминов. Информационная записка ВОЗ. – URL:  
[www.who.int/medicines/publications/drugalerts/InformationNote\\_Nitrosamine-impurities/ru](http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/InformationNote_Nitrosamine-impurities/ru) (дата обращения 28.10.2019)
85. Особенности организации медицинской помощи и динамика инвалидности по причине болезней системы кровообращения в субъекте Российской Федерации / Н.В. Кондрикова, О.Л. Барбараш, О.Н. Гаврилюк [и др.] – DOI 10.17116/profmed201821111-16 // Профилактическая медицина. – 2018. – № 21 (1). – С. 11-16. – URL: <https://doi.org/10.17116/profmed201821111-16>.
86. Остроумова О.Д. Артериальная гипертония на рабочем месте как вариант стресс-индуцированной артериальной гипертонии / О.Д. Остроумова, А.И. Кочетков – DOI 10.26442/terarkh2018909123-132 // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90, № 9. – С. 123-132.

87. Остроумова О.Д. Гипертония на рабочем месте / О.Д. Остроумова, Е.И. Первичко, З.М. Барышникова // РМЖ. – 2006. – № 4. – С. 213.
88. Остроумова О.Д. Упруго-эластические и деформационные свойства миокарда - новая мишень антигипертензивной терапии / О.Д. Остроумова, А.И. Кочетков – DOI 10.18087/cardio.2018.11.10203 // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 11. – С. 72-81.
89. Остроумова О.Д. Возможности применения высокоселективных β-адреноблокаторов у больных с сопутствующими заболеваниями // Русский медицинский журнал. – 2004. – № 12. – С. 721-725.
90. Оценка вегетативной нервной системы с помощью кардиоваскулярных проб у машинистов с нейроциркуляторной дистонией и гипертонической болезнью / С.В. Пешкова, О.А. Щербакова, Е.Н. Брянцева // Функциональная диагностика – 2014 : VI всероссийская конференция. –2014. – С.135-136.
91. Оценка суточного профиля артериального давления у лиц с высокой напряженностью труда и сменным графиком работы на основе предрейсовых осмотров / С.М. Чибисов, Г.С. Катинас, А.В. Сорокин [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6. – С.1211.
92. Оценка эффективности бисопролола с учетом вариабельности сердечного ритма и генетического полиморфизма ADRB1 GLY389ARG / С.С. Бунова, О.В. Замахина, Е.В. Усачева [и др.] – DOI 10.18565/cardio.2017.3.20-24 // Кардиология. – 2017. – Т. 57, № 3. – С. 20-24.
93. Ощепкова Е.В. Роль β-блокаторов в лечении артериальной гипертензии // Атмосфера. Кардиология. – 2005. – № 3. – С. 39-42.
94. Подзолков В.И. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов: рациональный выбор с учетом влияния на кардиоваскулярный риск и сопутствующие заболевания / В.И. Подзолков, М.В. Писарев, Д.А.

- Затейщикова – DOI 10.15829/1560-4071-2018-11-89-95 // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 11. – С. 89-95.
95. Подзолков В.И. Блокаторы рецепторов ангиотензина с плейотропными свойствами: новый стандарт в управлении сердечно-сосудистыми рисками и лечении артериальной гипертензии / В.И. Подзолков, М.В. Писарев – DOI 10.20996/1819-6446-2017-13-3-383-390 // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – № 3. – С. 383-390.
96. Подзолков В.И. Новое поколение блокаторов рецепторов ангиотензина. / В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова // Системные гипертензии. – 2013. – № 3. – С. 80-85.
97. Подзолков В.И. Телмисартан в лечении больных артериальной гипертензией / В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова – DOI 10.17116/terarkh2017896110-113 // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, № 6. – С. 110-113.
98. Показатели, вычисляемые при помощи технологии Vasotens®: в двух словах [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.vasotens.ru/%D0%BF%D0%BE%D0%BA%D0%B0%D0%B7%D0%B0%D1%82%D0%B5%D0%BB%D0%B8.html> (дата обращения: 02.09.19)
99. Полосьянец О.Б. Бета-адреноблокаторы – классика фармакологии в лечении артериальной гипертензии // РМЖ. – 2009. – № 8. – С. 595-599.
100. Протасов К.В. Артериальная гипертензия у работников железнодорожного транспорта Монголии: распространенность, клинические особенности, взаимосвязи с факторами кардиометаболического риска / К.В. Протасов, Т. Мягмарсурен // Сибирский медицинский журнал. – Иркутск. – 2013. – № 6. – С. 122-126.

101. Профессиональные заболевания машиниста тепловоза. Форум // Краткая санитарно-гигиеническая характеристика условий труда машинистов и их помощников : последнее обновление: 15.01.2014.
102. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. – Москва, 2008.
103. Радова Н.Ф. Клиническое и прогностическое значение центрального аортального давления / Н.Ф. Радова, М.М. Нунупарова // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 3, № 39 (336). – С. 21-27.
104. Развитие современных представлений о нейрогенной природе кардиологических заболеваний / В.Н. Швалев, В.П. Реутов, А.Н. Рогоза [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 10-14.
105. Распространённость факторов риска у людей с артериальной гипертензией, подверженных профессиональной стрессогенной нагрузке / А.И. Телегина, Р.А. Лиферов, А.Я. Фисун [и др.] // Клиническая медицина. – 2017. – № 6. – С. 10-14.
106. Риски развития сердечно-сосудистых заболеваний и профессиональный стресс / З.Ф. Гимаева, Л.К. Каримова, А.Б. Бакиров [и др.] – DOI 10.21668/health.risk/2017.1.12 // Анализ риска здоровью. – 2017. – № 1. – С. 106-115.
107. Рожковская Е.В. Об особенностях психофизиологического обеспечения деятельности работников локомотивных бригад / Е.В. Рожковская, Н.В. Зоткин // Universum: психология и образование. – 2019. – № 1 (55). – С. 16-18.
108. Связь между антигипертензивным эффектом  $\beta$ -адреноблокаторов и исходной суточной вариабельностью синусового ритма / А.В. Соболев, П.Г. Талабанов, Г.В. Рябыкина, Е.Ш. Кожемякина – DOI

- 10.26442/2075082X.2018.4.000029 // Системные гипертензии. – 2018. – № 4. – С. 24-29.
109. Сексуальное здоровье кардиопациента: новые представления и реальная помощь / А.Л. Верткин, Е.Н. Аринина, Л.Ю. Моргунов [и др.] // Медицинский совет. – 2007. – № 1. – С. 36-40.
110. Скибицкий В.В. Сравнительный анализ влияния хронофармакотерапии на суточный профиль артериального давления, центрального давления в аорте и ригидность сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертонией, перенесших ишемический инсульт / В.В. Скибицкий, А.В. Фендрикова, С.В. Опольская – DOI 10.15829/1560-4071-2018-4-56-66 // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 4. – С. 56-66.
111. Скланная Е.В. Прогностическое значение параметров variability сердечного ритма как фактора риска развития артериальной гипертензии у лиц молодого возраста // Практическая медицина. – 2018. – № 1. – С. 24-29.
112. Скорость распространения пульсовой волны и другие показатели артериальной ригидности у больных анкилозирующим спондилитом при суточном мониторинге / Т.А. Аксенова, Н.Ф. Иващенко, В.В. Горбунов [и др.] – DOI 10.26442/2075-1753\_2018.9.76-81 // Consilium Medicum. – 2018. – № 9. – С. 76-81.
113. Скорость распространения пульсовой волны как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в молодом и среднем возрасте / К.Н. Кочергина, Р.А. Яскевич, Э.В. Каспаров – DOI 10.12731/2658-6649-2019-11-5-2-56-61 // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. – 2019. – Т. 11, № 5-2. – С. 56-61.
114. Современные методы оценки состояния сосудов у больных артериальной гипертонией / А.Н. Рогоза, Т.В. Балахонова, Н.М. Чихладзе [и др.]. – Москва : Атмосфера, 2008. – 71 с. – ISBN: 978-5-902123-31-6.



115. Современные неинвазивные методы измерения артериального давления для диагностики артериальной гипертонии и оценки эффективности антигипертензивной терапии / А.Н. Рогоза, Е.В. Ощепкова, Е.В. Цагареишвили, Ш.Б. Гориева. – Москва : Медика, 2007. – 72 с.
116. Современные представления о диагностике и лечении ортостатической гипотензии / А.В. Аксенова, Ш.Б. Гориева, А.Н. Рогоза [и др.] – DOI 10.26442/2075-082X\_2018.2.32-42 // Системные гипертензии. – 2018. – № 2. – С.32-34.
117. Сорокин О.Н. Социальные и медицинские проблемы охраны здоровья железнодорожников // Медицина труда и промышленная экология. – 2000. – № 4. – С.13-15.
118. Спицина Т.А. Вариабельность сердечного ритма у лиц молодого возраста с артериальной гипертензией в зависимости от исходного вегетативного статуса / Т.А. Спицина, А.П. Спицин // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т. 26, № 2, вып. 1. – С. 56-61.
119. Справочник лекарственных препаратов VIDAL. Описание лекарственного препарата КОНКОР® (CONCOR®) Основано на официально утвержденной инструкции по применению препарата и сделано в 2016 году. – URL: [http://www.vidal.ru/drugs/concor\\_\\_410](http://www.vidal.ru/drugs/concor__410).
120. Справочник лекарственных препаратов VIDAL. Описание лекарственного препарата МИКАРДИС® (MICARDIS®) Основано на официально утвержденной инструкции по применению препарата и сделано в 2016 году. – URL: [http://www.vidal.ru/drugs/micardis\\_\\_2068](http://www.vidal.ru/drugs/micardis__2068).
121. Сравнительное влияние бисопролола и верапамила на центральное и периферическое АД у больных артериальной гипертензией / Я.А. Орлова, Г.В. Михайлов, М.В. Виценя – DOI 10.18087/thj.2017.1.2277 // Сердце : журнал для практикующих врачей. – 2017. – Т. 16, № 1 (93). – С. 59-65.

122. Стаценко М.Е. Состояние магистральных артерий, сосудистый возраст у больных артериальной гипертензией и ожирением: роль лептина и адипонектина / М.Е. Стаценко, М.В. Деревянченко – DOI 10.15829/1560-4071-2019-1-7-11 // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 1. – С.7-11.
123. Томашевская Ю.А. Клиническая эффективность и влияние на сосудистую ригидность оломесартана у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией 1-2 степени / Ю.А. Томашевская, И.Б. Матросова, Е.А. Мельникова// Известия ВУЗов. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2014. – № 2. – С.110-118.
124. Тонкова Е.А. Гипертоническая болезнь у работников локомотивных бригад железнодорожного транспорта: факторы риска, особенности течения и основных показателей функционального состояния сердечно-сосудистой системы, их прогностическая значимость : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Тонкова Екатерина Алексеевна. – Пермь, 2005. – 162 с.
125. Трифонова Т.А. Гигиена и экология человека : учебное пособие для среднего профессионального образования / Т.А. Трифонова, Н.В. Мищенко, Н.В. Орешникова. – 2-е изд., испр. и доп. – Москва : Юрайт, 2018. – 206 с. – (Профессиональное образование). – ISBN 978-5-534-06430. – URL: <https://biblio-online.ru/bcode/411712>.
126. Троицкая Е.А. Концепция сосудистого возраста: новый инструмент оценки сердечно-сосудистого риска / Е.А. Троицкая, С.В. Вельмакин, Ж.Д. Кобалава – DOI 10.18705/1607-419X-2017-23-2-160-171 // Артериальная гипертензия. – 2017. – № 2. – С. 160-171.
127. Трошин В.В. Возможность исследования жесткости сосудистой стенки при периодических медицинских осмотрах для выявления

- групп риска по сердечно-сосудистой патологии / В.В. Трошин, В.Д. Федотов // ЗНиСО. – 2017. – № 6 (291). – С. 22-24.
128. Туйзарова И.А. К вопросу анализа барорефлекса в клинической практике при эссенциальной гипертензии / И.А. Туйзарова, В.А. Козлов, А.А. Шуканов – DOI 10.14529/hsm180106 // Человек. Спорт. Медицина. – 2018. – № 1. – С. 74-81.
129. Умеренная тахикардия при артериальной гипертензии – точка приложения пульсурежающих препаратов с антигипертензивным эффектом / В.Э. Олейников, М.В. Лукьянова, А.В. Кулюцин, Л.И. Гусаковская // Сердце : журнал для практикующих врачей. – 2014. – Том 13, №3 (77). – С. 179-186.
130. Ухолкина Г.Б. Бета-блокаторы - современное состояние вопроса // Русский медицинский журнал. – 2010. – Т. 18, № 22. – С. 1360-1365.
131. Учет факторов риска формирования артериальной гипертензии у работающих во вредных условиях труда по результатам периодических медицинских осмотров / Г.П. Кельман, А.Е. Носов, Е.М. Власова [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2013. – № 11. – С. 22-27.
132. Федоришина О.В. Влияние антигипертензивных препаратов с вазодилатирующим действием на клинико-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и качество жизни у больных артериальной гипертензией : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Федоришина Ольга Васильевна. – Иркутск. – 2012. – 130 с.
133. Хаймович М.Л. Воздействие производственного импульсного шума на организм работающих : автореферат на соискание ученой степени доктора медицинских наук / М.Л. Хаймович. – Ленинград, 1980. – 29 с.
134. Хозяинова Н.Ю. Особенности ремоделирования сердца при гипертонической болезни в зависимости от факторов риска сердечно-

- сосудистых заболеваний : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Хозяинова Наталья Юрьевна. – Смоленск, 2006. – 255 с.
135. Центральное аортальное давление: референсные и диагностические значения / А.А. Кузнецов, Е.Е. Цветкова, Д.В. Денисова [и др.] – DOI 10.18087/cardio.2019.3.10235 // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 3. – С. 11-17.
136. Чазова И.Е. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии / И.Е. Чазова, Ю.В. Жернакова. – DOI 10.26442/2075082X.2019.1.190179 // Системные гипертензии. – 2019. – № 16 (1). – С. 6–31.
137. Чазова И.Е. Первое поколение сартанов: есть ли перспективы? / И.Е. Чазова, Л.Г. Ратова // Системные гипертензии. – 2010. – № 4. – С. 5-9.
138. Чернов Ю.Н. Безопасность назначения гипотензивных средств у лиц операторских профессий / Ю.Н. Чернов, Г.А. Батищева, А.С. Калюжная // Биомедицина. – 2006. – С. 130-131.
139. Чернов Ю.Н. Возможности использования бета-адреноблокаторов у лиц операторских профессий / Ю.Н. Чернов, Г.А. Батищева // Фундаментальные проблемы фармакологии : сборник тезисов 2-го съезда Российского научного общества фармакологов. – Москва, 2003. – Ч. 2. – С. 274.
140. Шляхто Е.В. Причины и последствия активации симпатической нервной системы при артериальной гипертензии / Е.В. Шляхто, А.О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2003. – Т. 9, №3. – С.81-88.
141. Штаненко Н.И. Особенности вегетативной реактивности при проведении ортостатической пробы у спортсменов в зависимости от направленности тренировочного процесса / Н.И. Штаненко, Ю.И. Брель, Л.А. Будько // Проблемы здоровья и экологии. – 2017. – № 3. – С.58-63.

142. Штарик С.Ю. Некоторые аспекты коморбидности тревожнодепрессивных расстройств и артериальной гипертензии / С.Ю. Штарик, М.М. Петрова, Н.П. Гарганеева // Сибирский медицинский журнал. – Томск. – 2009. – № 4-2. – С. 46-48.
143.  $\beta$ -Адреноблокаторы в лечении артериальной гипертензии у больных с сахарным диабетом: противопоказание или препараты выбора? / В.Г. Кукес, О.Д. Остроумова, А.М. Батурина, А.А. Зыкова // РМЖ. – 2002. – № 10. – С. 446-449.
144. 60 лет спустя (к 60-летию выхода в свет книги Г. Ф. Ланга «Гипертоническая болезнь») / В.С. Волков, О.Б. Поселюгина, С.А. Нилова, С.А. Роккина // Артериальная гипертензия. – 2011. – № 6. – С. 555-559.
145. ACC|AHA|AAPA|ABC|ACPM|AGS|APhA|ASH|ASPC| NMA|PCNA Guideline for the prevention, defection, evaluation, and management of high blood pressure in adults / P.K. Whelton, R.M. Carey, W.S. Aronow [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacc.2017,11.006.4 // JACC. – 2018. – Vol. 15, № 71 (19). – P. e127-e248.
146. Achievement of a target dose of bisoprolol may not be a preferred option for attenuating pressure overload-induced cardiac hypertrophy and fibrosis / S. Xiang, N. Zhang, Z. Yang [et al.]. – DOI 10.3892/etm.2016.3570 // Exp Ther Med. – 2016. – Vol. 12 (4). – P. 2027-2038.
147. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a metaanalysis of individual datafor one million adults in 61 prospective studies / S. Lewington, R. Clarke, N. Qizilbash [et al.] // Lancet. – 2002. – Vol. 360. – P. 1903–1913.
148. Alvarez F.J. Medicinal Drugs and driving: The Need for a Common International Three-Tier Categorization System and their Implementation. In Grudelines for medical drugs (working group session) // 16<sup>th</sup>

International Conference on Alcohol, Drugs and Traffic Safety. – Montreal : ICADTS, T2002, 2002. – P. 553

149. Amabile G. Comparison of bisoprolol with nifedipine for treatment of essential hypertension in the elderly: comparative double-blind trial / G. Amabile, A. Serradimigni // *Eur Heart J.* – 1987. – № 8, Suppl. M. – P. 65–69.
150. American Heart Association Council on Hypertension. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness. A Scientific Statement from the American Heart Association / R.R. Townsend, I.B. Wilkinson, E.L. Schiffrin [et al.] // *J Hypertension.* – 2015. – Sep, Vol. 66 (3). – P. 698-722.
151. Angiotensin receptor blockers for the reduction of proteinuria in diabetic patients with overt nephropathy: results from the AMADEO study / P. Bichu, R. Nistala, A. Khan [et al.] // *Vascular Health and Risk Management.* – 2009. – Vol. 5. – P. 129-140.
152. Aortic stiffness is reduced beyond blood pressure lowering by short-term and long-term antihypertensive treatment: a meta-analysis of individual data in 294 patients / K.T. Ong, S. Delerme, B. Pannier [et al.] // *J Hypertens.* – 2011. – 29. – P. 1034-1042.
153. Bagry H.S. Metabolic syndrome and insulin resistance / H.S. Bagry, S. Raghavendram, F. Carli // *Anesthesiology.* – 2008. – Vol. 108 (3). – P. 506-523.
154. Banerjee P. Diastolic heart failure. Paroxysmal or chronic? / P. Banerjee, A.L. Clark, J.G. Cleland // *Eur J Heart Fail.* – 2004. – Vol. 6 (4). – P. 427-431
155. Barnett A.H. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy / A.H. Barnett, S.C. Bain, P. Bouter [et al.]. – *N Engl J Med.* – 2004. – Vol. 351. – P. 1952-1961.

156. Belkic K. Is job strain a major source of cardiovascular disease risk? / K. Belkic, P. Landsbergis, P. Schnall // *Scand J Work Environ Health*. – 2006. – Vol. 32 (6). – P. 431-442.
157. Beta-blockers vs angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension: effects of left ventricular hypertrophy / P. Gosse, R. Roudaut, G. Herrero, M. Dallochio // *J Cardiovasc Pharmacol*. – 1990. – 16, suppl. 5. – P. 145-150.
158. Bisoprolol and hypertension: effects on sexual functioning in men / C. Broekman, S. Haensel [et al.] // *J Sex Marital Ther*. – 1992. – Vol. 18. – P. 325-331.
159. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials // *Lancet*. – 2000. – Vol. 356. – P. 1955-1964.
160. Carlberg B. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? / B. Carlberg, O. Samuelsson, L.H. Lindholm // *Lancet*. – 2004. – Vol. 364. – P. 1684-1689.
161. Central blood pressure better predicts cardiovascular events than does peripheral blood pressure: The Strong Heart Study / M.J. Roman, J.R. Kizer, T. Ali [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112, suppl II. – P. 778.
162. Circadian rhythms and the molecular clock in cardiovascular biology and disease / S. Crnko, B.C. Du Pré, J.P.G. Sluijter, L.W. Van Laake. – DOI 10.1038/s41569-019-0167-4 // *Nat Rev Cardiol*. – 2019.
163. Comparison of arterial stiffness indices measured by pulse wave velocity and pulse wave analysis / H. Zhu, Y. Gao, H. Cheng [et al.] – DOI 10.1080/08037051.2019.1598254 // *Blood Pressure*. – 2019. – T. 28, № 3. – P. 206-213.
164. Comparison of bisoprolol with atenolol for systemic hypertension in four population groups (young, old, black and nonblack) using ambulatory

- blood pressure monitoring. Bisoprolol Investigators Group / J. Neutel, D. Smith, C. Rum [et al.] // *Am J Cardiol.* – 1993. – Vol. 72. – P. 41-46.
165. Correlation between office and 24-hour ambulatory measures of pulse wave velocity, central augmentation index and central blood pressure / A.M.G. Paiva, A.A. Brandão, G.C.A. Novais [et al.] – DOI 10.1111/jch.13477 // *Journal of Clinical Hypertension.* 2019. – T. 21, № 2. – C. 335-337.
166. Determination of central aortic pressure as an indicator of false hypertension exclusion in locomotive workers / E.N. Bryantseva, S.A. Alekseev, V.S. Barkan [et al.] // *Journal of experimental medical surgical research 15<sup>th</sup> congress of the international society for holter and noninvasive electrocardiology.* – 2013. – P.15-16.
167. Diagnosing masked hypertension using ambulatory blood pressure monitoring, home blood pressure monitoring, or both? / E.D. Anstey, N.A. Bello, D.N. Pugliese [et al.] // *Hypertension.* – 2018. – T. 72, № 5. – C. 1200-1207.
168. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes. Principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study / B. Williams, P.S. Lacy, S.M. Thom [et al.] // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113. – P. 1213-1225.
169. Effect of bisoprolol on central aortic pressure, pulse wave velocity, autonomic nervous system in locomotive works with hypertension / E. Bryantseva, V. Barkan, V. Gorbunov // *Journal of Hypertension.* – 2014. – Vol. 32. – P. 409-410
170. Effects of telmisartan on arterial stiffness in Type 2 diabetes patients with essential hypertension / R. Asmar, P. Gosse, J. Topouchian [et al.] // *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* – 2002. – № 3. – P. 176-180.
171. Effects of telmisartan versus ramipril on endothelium function of the renal vasculature in type 2 diabetes / R.E. Schmieder, C. Delles, A. Mimran [et al.] // *J Hypertens.* – 2005. – Vol. 23. – P. 147.



172. Effects of the angiotensin II receptor blockers telmisartan versus valsartan on the circadian variation of blood pressure. Impact on the early morning period / W.B. White [et al.] // *Am J Hypertens.* – 2004. – 17. – P. 347-353.
173. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomized controlled trial / S. Yusuf, K. Teo, C. Anderson [et al.] // *Lancet.* – 2008. – Vol. 372. – P. 1174–1183.
174. Einfluß der beruflichen Tätigkeit auf den Blutdruckverlauf über 24 Stunden Nieren und / J. Stork, J. Schrader, H. Mann, R. Noring // *Hochdruckkrankheiten // Stunden Nieren- und Hochdruckkrankheiten.* – 1992. – Vol. 10. – P. 466-468.
175. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) / T.H. Jafar, P.C. Stark. – DOI 10.1093/eurheartj/ehy339. 36 // *Eur Heart J.* – 2018. – Vol. 39. – P. 3021-3104.
176. ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // *Eur Heart J.* – 2013. – Vol. 34. – P. 2159-2219.
177. European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / S. Laurent, J. Cockcroft, L. Van Bortel [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehl254 // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27, № 21. – P. 2588–2605.
178. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertens.* – 2003. – Vol. 21. – P. 1011-1053 ; 2013. – Vol. 31 (7). – P. 1281-1357.

179. Favourable pleiotropic effects of ramipril and telmisartan on vascular endothelium of diabetics / P. Symeonides, S. Koulouris, K. Triantafyllou [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2006. – Vol. 45. – P. 428A.
180. Gier J.J. Drugs and driving Research: Application of Results by Drugs Regulatory Authorities // *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* – 1998. – № 13. – P. 133-136.
181. Grab H. Impairment of driving ability by medicines. Metaanalysis of epidemiological studies / H. Grab, G. Berghaus // *Proceedings of the conference Road Safety in Europe.* – Köln, 1998. – P. 47-60.
182. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH ) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak [et al.] // *J Hypertens.* – 2007. – Vol. 25. – P. 1105-1187.
183. Haasis R. Exercise blood pressure and heart rate reduction 24 and 3 hours after drug intake in hypertensive patients following 4 weeks of treatment with bisoprolol and metoprolol: a randomized multicentre double-blind study (BISOMET) / R. Haasis, H. Bethge // *Eur Heart J.* – 1987. – Vol. 8. – P. 103-113.
184. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: a systematic review and meta-analysis / B.M. Psaty, N.S. Smith, D.S. Siscovick [et al.] // *JAMA.* – 1997. – Vol. 277. – P. 739-745.
185. Heart rate and cardiovascular mortality. The Framingham Study / W.B. Kannel, C. Kannel, R.S. Paffenbarger [et al.] // *Am Heart J.* – 1987. – Vol. 113(6). – P. 1489-1494.
186. High central blood pressure is associated with incident cardiovascular events in treated hypertensives: the abc-j ii study / K. Eguchi, H. Miyashita, K. Kario [et al.] // *Hypertension Research.* – 2018.

187. Hyperkinetik borderline hypertension is Tecumseh, Michigan / S. Julius, L. Krause, N. Scbork [et al.] // *J Hypertens.* – 1991. – Vol. 9. – P. 77-84
188. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the INternational VErapamil-SR/trandolapril STudy (INVEST) / R. Kolloch, U.F. Legler, A. Champion [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehn123 // *Eur Heart J.* – 2008. – Vol. 29 (10). – P. 1327-1334.
189. Insomnia and hypertension: A systematic review / D.C. Jarrin, P.K. Alvaro, M.A. Bouchard [et al.]. – DOI 10.1016/j.smrv.2018. 02.003 // *Sleep Medicine Reviews.* – 2018. – Vol. 41. – P. 3-38.
190. Khan N. McAlister F. Re-examining the efficacy of  $\beta$ -blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis // *CMAJ.* – 2006. – Vol. 174. – P. 1737-1742.
191. Kurtz T. Next generation multifunctional angiotensin receptor blockers / T. Kurtz, U. Klein. – *Hypertens Res.* – 2009. – Vol. 32 (10). – P. 826–834.
192. Kurtz T.W. Beyond the classic angiotensin-receptor blocker profile // *Nature Reviews Cardiology.* – 2008. – Vol. 5. – P. S19–S26.
193. Leinck J.R. In introduction to cardiovascular physiology / J.R. Leinck. – London : Butterworth, 1991. – 279 p.
194. Leone T. A critical role for the peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ) in the cellular fasting response: the PPAR $\alpha$ -null mouse as a model of fatty acid oxidation disorders / T. Leone, C. Weinheimer, D. Kelly // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 1999. – Vol. 96. – P. 7473-7478.
195. Lindholm L.H. Should  $\beta$  blockers remain the first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis / L.H. Lindholm, B. Carlberg, O. Samuelsson // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366. – P. 1545-1253.

196. Lindholt J.S. Population screening and intervention for vascular disease in Danish men (VIVA): a randomised controlled trial / J.S. Lindholt, R. Sogaard // *Lancet*. – 2017. – Vol. 390. – P. 2256–2265.
197. Long-term effect of telmisartan on Alzheimer's amyloid genesis in SHR-SR after tMCAO / T. Kurata, V. Lukic, M. Kozuki [et al.]. – DOI 10.1007/s12975-013-0321-y // *Transl Stroke Res*. –2015. – Apr, № 6 (2). – P. 107-115.
198. Management of the hypertensive patient with elevated heart rate: Statement of the Second Consensus Conference endorsed by the European Society of Hypertension / P. Palatini, E.A. Rosei, E. Casiglia [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2016. – Vol. 34 (5). – P. 813-821.
199. Marmot M. Health and the psychosocial environment at work / M. Marmot, I. Siegrist, T. Theorell [et al.] ; ed. by M. Marmot, R.G. Wilkinson // *Social determinants of health*. – Oxford : University Press, 2000. – P. 105-131.
200. Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol / G.M. London, R.G. Asmar, M.F. O'Rourke, M.E. Safar // *J Am Coll Cardiol*. – 2004. – Vol. 43. – P. 92–99.
201. Messerli F. Are beta-blockers efficacious as firstline therapy for hypertension in the elderly? A systematic review / F. Messerli, E. Grossman, U. Golbourt // *JAMA*. – 1998. – Vol. 279. – P. 1903-1907.
202. Meyer J.D. *Occupational Health and the Heart* / J.D. Meyer. – 2003.
203. Miyashita H. Clinical Assessment of Central Blood Pressure // *Curr Hypertens Rev*. – 2012. – Vol. 8 (2). – P. 80-90.
204. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants // *Lancet*. – 2017. – Vol. 389. – P. 37-55.

205. Negative regulation of rat thromboxane receptor gene by 15- deoxy-D12, 14-PGJ2 and troglitazone by activating PPAR-g in vascular smooth muscle cells / A. Sugawara, K. Takeuchi, A. Uruno [at al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 1998. – Vol. 9. – P. 358A.
206. New standards in hypertension and cardiovascular risk management: focus on telmisartan / D. Galzerano, C. Capogrosso, S. Di Michele [et al.] // *Vascular Health and Risk Management.* – 2010. – Vol. 6. – P. 113–133.
207. Nonhypotensive dose of telmisartan attenuates cognitive impairment partially due to peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation in mice with chronic cerebral hypoperfusion / K. Washida, M. Ihara, K. Nishio [et al.] // *Stroke.* – 2010. – Aug, Vol. 41 (8). – P. 1798-1806.
208. Park C.S. Clinical utility of sympathetic blockade in cardiovascular disease management / C.S. Park, H.Y. Lee. – DOI 10.1080/14779072.2017.1307736 // *Expert Review of Cardiovascular Therapy.* – 2017. – Vol. 15 (4). – P. 277-288.
209. Practical efficacy of telmisartan for decreasing morning home blood pressure and pulse wave velocity in patients with mild-to-moderate hypertension / H. Uchida, Y. Nakamura, M. Kaihara [et al.] // *Hypertens Res.* – 2004. – Vol. 27. – P. 545-550.
210. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as rquired, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial / B. Dahlof, P.S. Sever, N.R. Poulter [et al.] // *Lancet.* – 2005. – 366. – P. 895–906.
211. Prognostic role of masked and white-coat hypertension: 10-year mortality in treated elderly hypertensives / F. Spannella, A. Filipponi, F. Giulietti [et al.] // *Journal of Human Hypertension.* – 2018.

212. Prognostic value of masked uncontrolled hypertension systematic review and meta-analysis / S.D. Pierdomenico, A.M. Pierdomenico, F. Coccina [et al.] // *Hypertension*. – 2018. – T. 72, № 4. – C. 862-869.
213. Pulse Wave Velocity Predicts the Progression of Blood Pressure and Development of Hypertension in Young Adults / T. Koivisto, L.P. Lyytikäinen, H. Aatola [et al.] // *Hypertension*. – 2018. – Vol. 71(3). – P. 451-456.
214. Pulse wave velocity reference values in 3,160 adults referred to a hypertension clinic for 24-hour ambulatory blood pressure monitoring / D. Aristizábal-Ocampo, D. Espíndola-Fernández, J. Gallo-Villegas // *Clinical and Experimental Hypertension*. – 2018.
215. PURE Study Investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries / C.K. Chow, K.K. Teo, S. Rangarajan [et al.] // *JAMA*. – 2013. – Vol. 310. – P. 959-968.
216. Quality of life perception during antihypertensive treatment: a comparative study of bisoprolol and enalapril / J. Breed, R. Ciampricotti, G. Tromp [et al.] // *J Cardiovasc Pharmacol*. – 1992. – Vol. 20. – P. 750-755.
217. Quinn C.E. Thiazolidinediones: effects on insulin resistance and the cardiovascular system / C.E. Quinn, P.K. Hamilton, C.J. Lockhart // *British J Pharmacology*. – 2008. – Vol. 153. – P. 636-645.
218. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE / T. Sehestedt, J. Jeppesen, T.W. Hansen [et al.] // *Eur Heart J*. – 2010. – Vol. 31. – P. 883-891.
219. Rogoza A.N. Central aortic blood pressure and augmentation index: comparison between Vasotens® and SphygmoCor® technology / A.N. Rogoza, A.A. Kuznetsov // *Research Reports in Clinical Cardiology*. – 2012. – Vol. 3. – P. 27-33.

220. Safety of telmisartan in patients with arterial hypertension / M. Michel, H. Bohner, J. Koster [et al.] // *Drug Safety*. – 2004. – Vol. 27 (5). – P. 335-344.
221. Shahin Y. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on arterial stiffness and wave reflections: a meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials / Y. Shahin, J.A. Khan, I. Chetter // *Atherosclerosis*. – 2012. – Vol. 221. – P. 18-33.
222. Shift work and arteriosclerosis risk in professional bus drivers / C.C. Chen, L.J. Shiu, K.Y. Tung [et al.] // *Ann Epidemiol*. – 2010. – Vol. 20 (1). – P. 60-66.
223. Shift work and metabolic syndrome: respective impacts of job strain, physical activity, and dietary rhythms / Y. Esquirol, V. Bongard, L. Mabile [et al.] // *Chronobiol Int*. – 2009. – Vol 26(3). – P. 544-559.
224. Simultaneous determination of metoprolol and bisoprolol in human serum by hplc-ms/ms for clinical drug monitoring / T.A. Rodina, S.A. Belkov, A.V. Sokolov [et al.] // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 2018. – T. 51, № 12. – P. 1111-1118.
225. Sleep patterns and hypertension using actigraphy in the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos / A.R. Ramos, J. Weng, D.M. Wallace [et al.] // *Chest*. – 2018. – Vol. 153 (1). – P. 87-93.
226. Smoking status and cardioselective beta-blockade antihypertensive therapy: the Bisoprolol International Multicentre Study (BIMS) / F.R. Buhtel, G. Berglund, O.K. Anderson [et al.] // *J Hypertens*. – 1986. – Vol. 4. – P. 144-146.
227. Specific characteristics of intracardiac hemodynamics and vegetative regulation in healthy young individuals with normal heart geometry and concentric remodeling of left ventricle / N.Y. Osovskaya, O.I. Datsyuk, Y.V. Shaprynskyi [et al.] // *Wiad. Lek*. – 2017. – Vol. 70. – P. 1051-1056.
228. Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries / S. Yusuf, S.

- Hawken, S. Ounpuu [et al.] // *Lancet*. – 2004. – Vol. 364 (9438). – P. 937-952.
229. Systematic Review: Comparative Effectiveness of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers for Treating Essential Hypertension / D.B. Matchar, D.C. McCrory, L.A. Orlando [et al.] // *Ann Intern Med*. – 2008. – Vol. 148. – P. 16-29.
230. Task force of the European society of cardiology and the North American society of pacing and electrophysiology // *Circulation*. – 1996. – Vol. 93, № 5. – P. 1043-1065.
231. Telmisartan Improves Insulin Resistance: A Meta-Analysis / Y. Wang, S. Qiao, D.W. Han [et al.] // *Am J Ther*. – 2018. – Mar 16.
232. Telmisartan protects a microglia cell line from lps injury beyond at1 receptor blockade or ppar $\gamma$  activation / A.G. Elkahlon, Y. Rodriguez, S. Alaiyed [et al.] // *Molecular Neurobiology*. – 2018. – P. 3193-3210.
233. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events / S. Yusuf, H. Diener, R. Sacco [et al.] // *N Engl J Med*. – 2008. – Vol. 359. – P. 1225–1237.
234. Telmisartan, an angiotensin II type 1 receptor blocker, improves endothelial function in patients with chronic heart failure [abstract] / K.A. Svolsis, D.Sp. Lemboussi, A.A. Svolsis [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2002. – Vol. 39 (9), Suppl B ; 266B (Abstract 3536).
235. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events / S. Yusuf, K.K. Teo, J. Pogue [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa0801317 // *N Engl J Med*. – 2008. – Vol. 358. – P. 1547-1559.
236. The 24-hour pulse wave velocity, aortic augmentation index, and central blood pressure in normotensive volunteers / T.Y. Kuznetsova, V.A. Korneva, E.N. Bryantseva [et al.] // *Vascular Health and Risk Management*. – 2014. – Vol. 10. – P. 247-251. – URL: [Merik2001@mail.ru](mailto:Merik2001@mail.ru).



237. The purpose of heart rate variability measurements / M. Malik, H. Huikuri, F. Lombardi [et al.] // *Clin Auton Res.* – 2017. – P. 16–18.
238. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2013 Guidelines for the management of arterial hypertension // *Eur Heart J.* – 2013. – Vol. 34 (28). – P. 2159-2219.
239. The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on  $\beta$ -adrenergic receptor blockers // *Eur Heart J.* – 2004. – 25. – P.1341-1362.
240. The workplace and cardiovascular health: conclusions and thoughts for a future agenda / K. Belkic, P. Schnall, P. Landsbergis [et al.] // *Occup Med.* –2000. – Vol. 15(1). – P. 307-321.
241. Twenty-four-hour central blood pressure is not better associated with hypertensive target organ damage than 24-h peripheral blood pressure / A. De La Sierra, J. Pareja, S. Yun [et al.]. – DOI 10.1097/HJH.0000000000001431 // *Journal of Hypertension.* – 2017. – T. 35, № 10. – P. 2000-2005.
242. Valsartan vs. other angiotensin IIreceptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach / R.M. Nixon, E. Muller, A. Lowy, H. Falvey// *Int J Clin Pract.* – 2009. – Vol. 63 (5). – P. 766-775.
243. Vicario A. Hypertension and cognitive decline: impact on executive function // *Am. J. Therap.* – 2005. – № 12. – P. 359-365.
244. Wildert S. Effects of Antihypertensive Drug Treatment on Cognitive Function and the Risk of Dementia / S. Wildert Aronow, H. William Frisnman // *J.Clinical Geriatrics.* – 2006. – Vol. 14 (11). – P. 25-28.
245. Williams B. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering // *Eur Heart J.* – 2018. – Vol. 39 (33). – P. 3021-3104.

246. World Health organization. The top 10 causes of death. – URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/> (date of the application: 12.01.2018).
247. Yamashita T. Comparison of heart rate reduction effect and safety between bisoprolol transdermal patch and bisoprolol fumarate oral formulation in japanese patients with persistent/permanent atrial fibrillation (bisono-af study) / T. Yamashita, T. Ikeda, Y. Akita // Journal of Cardiology. – 2019. – T. 73, № 5. – C. 386-393.