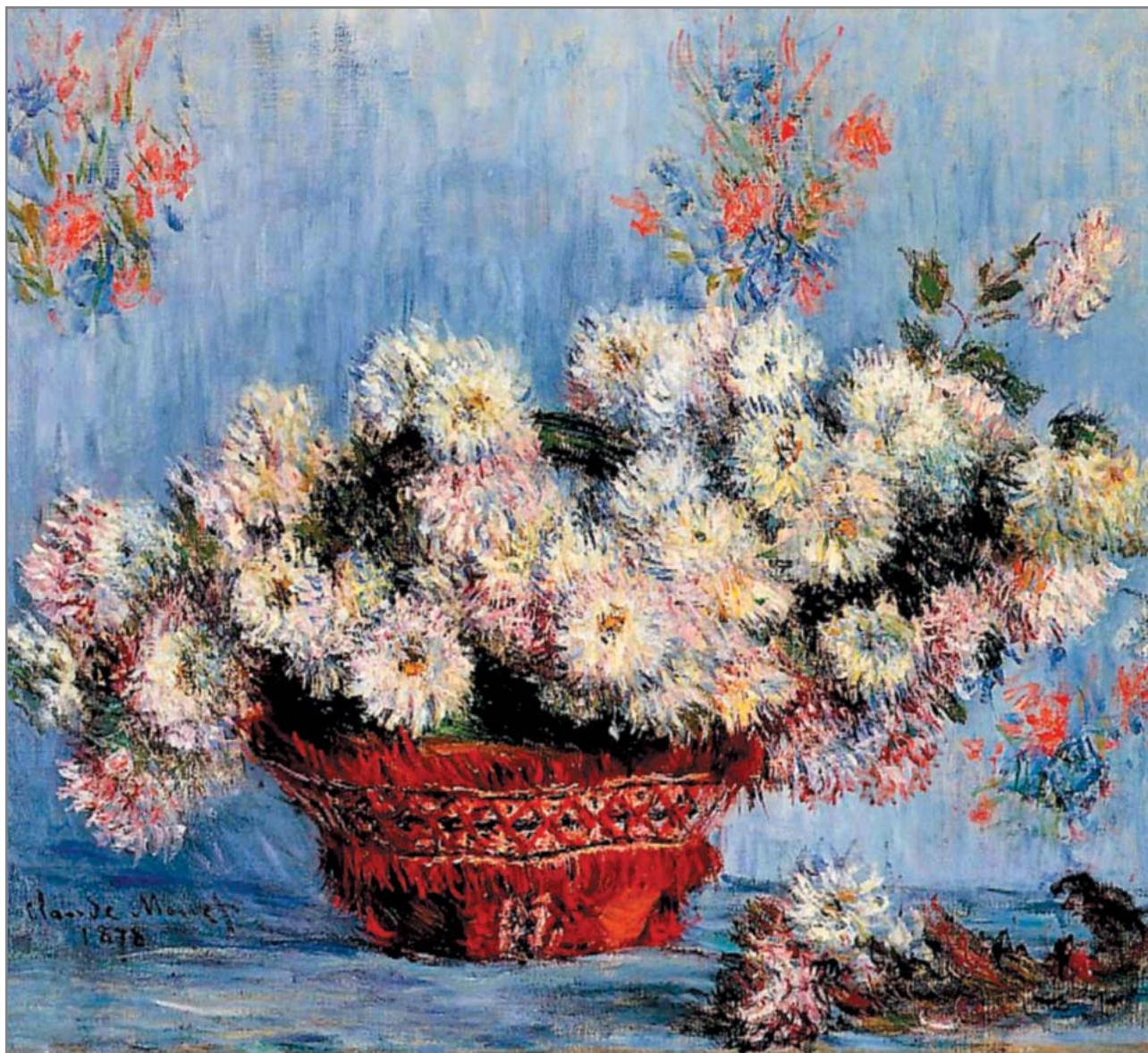


Системные Гипертензии

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ



Клод Моне, 1878

Том 11 | №4 | 2014

В номере

Влияние артериальной гипертензии на смертность в российской популяции

Рефрактерные к лечению системные гипертензии: оценка симпатической активности

Возможности терапии артериальной гипертензии у пациентов с метаболическими нарушениями

Ведение пациентов с артериальной гипертензией после трансплантации печени

Скрининговый опросник для улучшения ранней диагностики легочной артериальной гипертензии

Новые цели терапии поражения головного мозга при артериальной гипертензии

Системные Гипертензии Том №11, №4, 2014 System Hypertension Vol. №11, №4, 2014

Главный редактор журнала

Ирина Евгеньевна Чазова – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАМН (Москва) /
Prof. Irina E. Chazova, MD, PhD,
Associated Member of Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

Зам. главного редактора

Сергей Анатольевич Бойцов – д-р мед. наук, проф. (Москва) /
Prof. Sergey A. Boytsov, MD, PhD (Moscow)
Ольга Дмитриевна Остроумова – д-р мед. наук, проф. (Москва) /
Prof. Olga D. Ostroumova, MD, PhD (Moscow)
Юрий Александрович Карпов – д-р мед. наук, проф. (Москва) /
Prof. Yuri A. Karpov, MD, PhD (Moscow)

Научный редактор

Юлия Валерьевна Жернакова – д-р мед. наук (Москва) /
Yulia V. Zhernakova, MD, PhD (Moscow)

Журнал зарегистрирован в Государственном комитете
Российской Федерации по печати.
Reg. номер: ПИ № ФС77-43440

**Журнал включен в перечень изданий, рекомендованных
Высшей аттестационной комиссией** (редакция – февраль 2010 г.)

Полнотекстовые версии всех номеров журнала размещены на сайте
www.con-med.ru

Бесплатная тематическая рассылка по специалистам.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены
с инструкциями для авторов и публичным авторским договором.
Информация на сайте www.hmp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.
В статьях представлена точка зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции журнала.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных
в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.
Все права защищены. 2014 г.

Научное производственно-практическое издание.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного
производственно-практического издания допускается без размещения знака
информационной продукции.



**объединённая
редакция**

Телефон/факс: +7 (499) 500-38-83

E-mail: or@hmp.ru

Медицинский директор: Б.А. Филимонов

Исполнительный директор: Э.А. Батова

Научные редакторы:

А.В. Шухова (руководитель отдела),
М.Б. Капелович, Д.А. Катаев, Е.В. Наумова

Арт-директор:

Э.А. Шадзевский



MEDIAMEDICA

ММА «МедиаМедика»

Адрес: 115054, Москва, Жуков проезд, стр. 19

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7(495) 926-2983

E-mail: media@con-med.ru

Электронная версия: www.con-med.ru

Директор: Т.Л. Скоробогат (tatiana@con-med.ru)

Менеджер по работе с ключевыми клиентами:

Н.А. Зуева (nelly@con-med.ru)

Директор по рекламе: Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе:

Т.А. Романовская, С.Ю. Шульгина,
Е.Д. Кандина, А.С. Барнинова

Работа с подписчиками:

Телефон: +7 (495) 926-2983 (доб. 125)

E-mail: subscribe@con-med.ru

Общий тираж 20 тыс. экз.

Редакционная коллегия

Альберт Сарварович Галявич – д-р мед. наук, проф. (Казань) /
Prof. Albert S. Galjavich, MD, PhD (Kazan)

Жанна Давыдовна Кобалава – д-р мед. наук, проф. (Москва) /
Prof. Jeanna D. Kobalava, MD, PhD (Moscow)

Валерий Владимирович Кухарчук – д-р мед. наук, проф.,
чл.-кор. РАМН (Москва) / Prof. Valery V. Kukharchuk, MD, PhD,
Associated Member of Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

Анатолий Иванович Мартынов – д-р мед. наук, проф., акад. РАМН
(Москва) / Prof. Anatoly I. Martynov, MD, PhD, Academician
of Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

Ирина Васильевна Медведева – д-р мед. наук, проф.,
чл.-кор. РАМН (Тюмень) / Prof. Irina V. Medvedeva, MD, PhD, Associated
Member of Russian Academy of Medical Sciences (Tyumen)

Сергей Николаевич Наконечников – д-р мед. наук (Москва) /
Sergey N. Nakonechnikov, MD, PhD (Moscow)

Сергей Владимирович Недогода – д-р мед. наук, проф. (Волгоград) /
Prof. Sergey V. Nedogoda, MD, PhD (Volgograd)

Давид Васильевич Небиеридзе – д-р мед. наук, проф. (Москва) /
Prof. David V. Nebieridze, MD, PhD (Moscow)

Елена Владимировна Ощепкова – д-р мед. наук, проф. (Москва) /
Prof. Elena V. Oshchepkova, MD, PhD (Moscow)

Валерий Иванович Подзолков – д-р мед. наук, проф. (Москва) /
Prof. Valery I. Podzolgov, MD, PhD (Moscow)

Новелла Михайловна Чихладзе – д-р мед. наук (Москва) /
Novella M. Chikhladze, MD, PhD (Moscow)

Ирина Ивановна Чукаева – д-р мед. наук, проф. (Москва) /
Prof. Irina I. Chukaeva, MD, PhD (Moscow)

Marjyc Виигимаа / Margus Viigimaa (Prof. Centre of cardiology
North Estonia Medical Centre, Tallinn, Estonia)

Анна Ф. Доминичак / Anna F. Dominiczak (Prof. of medicine,
Vice principal and head of college of medical, veterinary and life sciences
University of Glasgow, Glasgow, Scotland)

Джузеппе Манча / Giuseppe Mancia (Prof. of Medicine, Head of the
Division of Medicine of the University of Milan-Bicocca, Milan, Italy)

Петер М. Нилссон / Peter M. Nilsson (Prof., senior lecturer
at the department of clinical sciences Lund University, University Hospital
in Malmö, Sweden)

Редакционный совет

Р.С. Карпов (Томск)

О.А. Кисляк (Москва)

М.В. Леонова (Москва)

А.Ю. Литвин (Москва)

Т.В. Мартынюк (Москва)

В.А. Невзорова (Владивосток)

Ю.П. Никитин (Новосибирск)

М.Ю. Огарков (Кемерово)

Н.Б. Перепеч (Санкт-Петербург)

Т.А. Петричко (Хабаровск)

Ю.М. Поздняков (Жуковский)

А.Н. Рогоза (Москва)

Г.И. Симонова (Новосибирск)

Ю.Н. Сиренко (Киев)

В.В. Скибицкий (Краснодар)

В.И. Скворцова (Москва)

С.Н. Терещенко (Москва)

А.В. Туев (Пермь)

Т.В. Тюрина (Ленинградская область)

С.А. Шальнова (Москва)

М.В. Шестакова (Москва)

С.С. Якушин (Рязань)

Содержание

НОВОСТИ

Вауер изучит эффективность стимулятора растворимой гуанилатциклазы у пациентов с диффузной системной склеродермией	6
--	---

КАРДИОЛОГИЯ

Первые результаты российской базы данных международного проспективного наблюдательного регистра вариабельности артериального давления у пациентов с артериальной гипертонией. О.Д.Остроумова	9
--	---

Динамика артериальной гипертонии и ее влияние на смертность в российской популяции Ю.А.Баланова, С.А.Шальнова, А.Д.Деев, В.В.Константинов, А.В.Капустина	17
---	----

Методы оценки симпатической активности у пациентов с рефрактерными к лечению системными гипертензиями. В.А.Григин, Н.М.Данилов, О.В.Сагайдак, Г.В.Щелкова, И.Е.Чазова	21
---	----

Значение компьютерной пульсоксиметрии в практике врача-кардиолога А.В.Аксенова, Е.М.Елфимова, П.В.Галицин, Ш.Б.Гориева, Т.Д.Бугаев, О.О.Михайлова, А.Ю.Литвин, А.Н.Рогоза, И.Е.Чазова	26
--	----

Изменения в лечении артериальной гипертонии в Ярославской области: промежуточные результаты годовой реализации комплексной программы по модернизации областной системы здравоохранения М.Е.Можейко, С.Я.Ерегин, А.В.Вигдорчик, И.М.Климовская, Ф.Риахи, Д.Хьюз	30
---	----

Распространенность каротидного атеросклероза в неорганизованной популяции Томска, Ю.В.Жернакова, В.С.Кавешников, В.Н.Серебрякова, И.А.Трубачева, Е.В.Ощепкова, Т.В.Балахонова, Р.С.Карпов, И.Е.Чазова	37
--	----

Состояние сосудистой стенки в популяции взрослого населения на примере жителей города Томска, по данным исследования ЭССЕ-РФ А.Н.Рогоза, В.С.Кавешников, И.А.Трубачева, В.Н.Серебрякова, А.Р.Заирова, Ю.В.Жернакова, Е.В.Ощепкова, Р.С.Карпов, И.Е.Чазова	42
--	----

Локальная жесткость стенки сонной артерии в месте формирования атеросклеротической бляшки у больных артериальной гипертонией Т.В.Ваховская, М.И.Трипотень, О.А.Погорелова, Т.В.Балахонова, М.М.Лукьянов, С.А.Бойцов	49
--	----

Диспергируемая лекарственная форма Престариума А в лечении артериальной гипертензии С.В.Мальчикова, Е.И.Тарловская	52
---	----

Особенности ведения пациентов с артериальной гипертензией после трансплантации печени Е.Д.Космачева, А.Э.Бабиц	55
---	----

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Возможности нового блокатора рецепторов к ангиотензину II азилсартана медоксомила в лечении артериальной гипертонии у пациентов с метаболическими нарушениями. Ю.В.Жернакова, И.Е.Чазова	58
--	----

КАРДИОПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Разработка скринингового опросника для улучшения ранней диагностики легочной артериальной гипертензии. З.С.Валиева, Э.Г.Валеева, С.И.Глухова, Т.В.Мартынюк, И.Е.Чазова	62
--	----

КАРДИОНЕВРОЛОГИЯ

Артериальная гипертензия и поражение головного мозга. Новые цели терапии С.Н.Янишевский, Д.А.Мирная, Р.В.Андреев	68
---	----

ОБЗОРЫ

Актуальные вопросы применения β -адреноблокаторов в клинической практике. Д.В.Небиеридзе	71
--	----

Периндоприл – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента с самой большой доказательной базой Д.А.Напалков	75
---	----

Применение торасемида у больных артериальной гипертонией: доказательные и практические подходы С.Р.Гиляревский, И.М.Кузьмина, М.В.Голшмид	79
--	----

Еще раз о клинической эффективности и безопасности сартанов. Е.С.Минина, Б.Р.Хаджиева	84
---	----

Contents

NEWS

- Bayer will investigate the efficacy of a soluble guanylate cyclase in patients with diffuse Systemic Sclerosis** 6

CARDIOLOGY

- First results of the Russian database of international prospective observational registry variability of blood pressure in patients with hypertension.** O.D.Ostroumova 9

- Dynamics of arterial hypertension and its impact on mortality in the Russian population.** Yu.A.Balanova, S.A.Shalnova, A.D.Deyev, V.V.Konstantinov, A.V.Kapustina 17

- Methods of sympathetic activity evaluation in patients with systemic refractory hypertension.** V.A.Grigin, N.M.Danilov, O.V.Sagaydak, G.V.Shelkova, I.E.Chazova 21

- Role of the Pulse Oximetry in the cardiologist's practice.** A.V.Aksenova, E.M.Elifimova, P.V.Galitsin, Sh.B.Goriyeva, T.D.Bugayev, O.O.Mikhailova, A.Yu.Litvin, A.N.Rogoza, I.E.Chazova 26

- Modernization of hypertension treatment in the Yaroslavl region: interim results of the yearly comprehensive program for modernization of the regional healthcare system**
M.E.Mozheyko, S.Y.Eregina, A.V.Vigdorchik, I.M.Klimovskaia, F.Riahi, D.Hughes 30

- The prevalence of carotid atherosclerosis in spontaneous populations in Tomsk**
Yu.V.Zhernakova, V.S.Kaveshnikov, V.N.Serebriakova, I.A.Trubacheva, E.V.Oshepkova, T.V.Balakhonova, R.S.Karpov, I.E.Chazova 37

- The state of the vascular wall in adult population of Tomsk in the framework of the project ESSAY-RF**
A.N.Rogoza, V.S.Kaveshnikov, I.A.Trubacheva, V.N.Serebriakova, A.R.Zairova, Yu.V.Zhernakova, E.V.Oshepkova, R.S.Karpov, I.E.Chazova 42

- Local rigidity of the walls of the carotid artery at the site of formation of atherosclerotic plaques in patients with arterial hypertension**
T.V.Vakhovskaya, M.I.Tripoten, O.A.Pogorelova, T.V.Balakhonova, M.M.Loukianov, S.A.Boytsov 49

- Dispersible Prestarium A tablets in the treatment of patients with arterial hypertension.** S.V.Malchikova, E.I.Tarlovskaia 52

- Peculiarity of medical management of patients with arterial hypertension after liver transplantation.** E.D.Kosmachova, A.E.Babich 55

METABOLIC DISTURBANCES

- The treatment options of the new angiotensin II receptor blocker – azilsartan medoxomil in the therapy of hypertension in patients with metabolic disorders**
Yu.V.Zhernakova, I.E.Chazova 58

CARDIOPULMONOLOGY

- The development of a screening questionnaire to improve the early detection of pulmonary arterial hypertension.** Z.S.Valieva, E.G.Valeeva, S.I.Glukhova, T.V.Martynyuk, I.E.Chazova 62

CARDIONEUROLOGY

- Arterial hypertension and brain damage. New targets of therapy.** S.N.Yanishevskiy, D.A.Mirnaya, R.V.Andreyev 68

REVIEWS

- Topical questions of beta-blockers application in clinical practice.** D.V.Nebieridze 71

- Perindopril – angiotensin-converting enzyme inhibitor is approved for usage.** D.A.Napalkov 75

- The application of torasemide in patients with arterial hypertension: evidence-based and practical approaches.** S.R.Gilyarevsky, I.M.Kuzmina, M.V.Golshmid 79

- Once again about the clinical efficacy and safety of sartans.** E.S.Minina, B.R.Khadzhieva 84

Байер изучит эффективность стимулятора растворимой гуанилатциклазы у пациентов с диффузной системной склеродермией

Bayer will investigate the efficacy of a soluble guanylate cyclase in patients with diffuse Systemic Sclerosis

Берлин, 13 ноября 2014 г. – компания Bayer Health Care объявила о начале рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования фазы II для изучения эффективности и безопасности риоцигуата в сравнении с плацебо при применении у пациентов с диффузной системной склеродермией (дССД), наиболее тяжелой формой системной склеродермии (ССД). Исследование применения риоцигуата при дССД является частью недавно объявленного глобального стратегического сотрудничества с компанией «Мерк и Ко., Инк», известной за пределами США и Канады как MSD (MSD), в области веществ, влияющих на растворимую гуанилатциклазу (рГЦ).

ССД представляет собой редкое системное аутоиммунное заболевание, приводящее к избыточной продукции и патологическому накоплению коллагена, что вызывает фиброз кожи и внутренних органов. Фиброз тканей вносит основной вклад в формирование заболевания и повышает смертность при ССД. Одним из двух основных вариантов ССД и наиболее злокачественно текущей формой этого ревматического заболевания, поражающего преимущественно людей в возрасте 40–50 лет, является дССД. Пациенты с дССД имеют больший риск развития клинически значимой дисфункции основных органов и систем, включая почки, сердце, легкие и желудочно-кишечный тракт. Известно, что 15–20% пациентов умирают в течение первых 5 лет после установления диагноза.

Исследование RISE-SSc (безопасность и эффективность риоцигуата у пациентов с дССД) будет включать 130 пациентов более чем в 60 центрах 15 стран. В нем будет оцениваться, имеет ли лечение риоцигуатом в течение 52 нед преимущество перед плацебо, влияние риоцигуата на фиброзные изменения кожи и легких, а также на нарушения кровообращения, такие как дигитальные язвы.

В настоящее время нет доступных одобренных лекарств, потенциально способных остановить или замедлить прогрессирование фиброзного поражения у пациентов с ССД. В июле 2014 г. как Европейская комиссия, так и Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) присвоили статус орфанного препарата риоцигуату как исследуемому пероральному лекарственному средству для лечения ССД.

О системной склеродермии

ССД представляет собой редкое аутоиммунное ревматическое заболевание, поражающее от 70 до 400 человек на 1 млн. Основной патологический процесс при ССД сосредоточен в соединительной ткани, которая формирует каркас, поддерживающий, соединяющий или разделяющий разные виды тканей, включая кожу и внутренние органы, а также кровеносные сосуды.

При ССД избыточная активация иммунной системы приводит к развитию аутоиммунного воспаления. В то же

время изменения в эндотелиальных клетках ведут к сужению кровеносных сосудов, затрудняя ток крови через них, что вызывает повреждение тканей, нарушение кровообращения и повышение артериального давления.

Воспаление и поражение сосудов запускают процессы фиброобразования, т.е. избыточную продукцию коллагена, усиленное образование соединительной ткани. Избыточная продукция приводит к утолщению кожи, снижаются ее эластичность и растяжимость. Это может также привести к повреждению основных систем и внутренних органов, включая почки, сердце, легкие и желудочно-кишечный тракт.

С учетом степени вовлечения кожи в патологический процесс ССД можно разделить на две основные формы – диффузную и ограниченную (оССД). Как дССД, так и оССД ассоциированы с поражением внутренних органов, однако пациенты с дССД имеют больший риск развития клинически значимой дисфункции основных органов и систем.

Среди пациентов с ССД 35–40% страдают диффузной формой – наиболее злокачественным ревматическим заболеванием, возникающим в основном у людей на 5–6-м десятке жизни, оно характеризуется поражением сосудов, развивающимся фиброзом кожи и внутренних органов, что в конце концов может привести к смерти. Лекарства, применяемые в настоящее время в лечении дССД, или препараты, находящиеся на стадии исследования, обладают иммуносупрессивным и/или противовоспалительным действием. На данный момент нет доказательств, что какое-либо лечение способно прекратить или замедлить развитие фиброза у пациентов с дССД.

О риоцигуате

Риоцигуат – стимулятор рГЦ. Это первый представитель особого класса препаратов, открытый и разработанный компанией Байер в качестве перорального средства для воздействия на ключевой молекулярный механизм, который лежит в основе легочной гипертензии (ЛГ). Применение риоцигуата одобрено для двух форм ЛГ: а) неоперабельной хронической тромбоэмболической ЛГ (ХТЭЛГ), персистирующей или рецидивирующей ХТЭЛГ после хирургического лечения; б) легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), кроме того, оно изучается как новый специфический подход к лечению других типов ЛГ. В июне 2014 г. было начато исследование фазы IIb для изучения эффективности и безопасности применения риоцигуата у пациентов с симптомной ЛГ, ассоциированной с идиопатической интерстициальной пневмонией. Также исследуется применение риоцигуата вне показаний ЛГ, компанией Байер в ноябре 2014 г. было начато клиническое исследование фазы II – оценки эффективности и безопасности лечения дССД. Байер берет на себя обязательство выявлять и изучать новые терапевтические

возможности для заболеваний, в лечении которых имеются высокие неудовлетворенные медицинские потребности, – таких как ЛГ или ССД.

Во многих типах клеток, тканей и органов всего организма обнаруживается рГЦ. Риоцигуат непосредственно стимулирует рГЦ, тем самым приводя к увеличенному образованию циклического гуанозинмонофосфата, играющего важную роль в регуляции таких клеточных процессов, как сосудистый тонус, пролиферация, фиброз и воспаление.

Риоцигуат в октябре 2013 г. был одобрен в США под названием Адемпас® для применения при неоперабельной ХТЭЛГ, персистирующей или рецидивирующей ХТЭЛГ после хирургического лечения и ЛАГ. В Японии риоцигуат одобрен к применению для лечения неоперабельной/персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ в январе 2014 г. В странах Европейского союза и в США риоцигуат получил статус орфанного препарата и одобрен Европейским агентством по лекарственным средствам (ЕМА) под названием Адемпас® для применения при ХТЭЛГ и ЛАГ в марте 2014 г. В России препарат был одобрен в 2013 г.

С октября 2014 г. глобальное стратегическое сотрудничество с компанией «Мерк и Ко., Инк.», известной за пределами США и Канады как МСД (MSD), в отношении веществ, влияющих на рГЦ, объединяет две ведущие в этой

области компании, стремящиеся полностью реализовывать возможности применения данного перспективного новейшего класса препаратов, а также их полезный потенциал. Риоцигуат – стимулятор рГЦ, одобренный и доступный для пациентов, – первый препарат, являющийся частью этого сотрудничества.

О Bayer

Bayer – международный концерн, специализирующийся в области здравоохранения, сельского хозяйства и высокотехнологичных материалов. Как инновационная компания, Bayer задает тенденции развития наукоемких областей. Продукты и услуги компании направлены на благо людей и улучшение качества жизни. Коммерческая деятельность группы построена на основе внедрения инноваций, экономического роста и высокой доходности. Bayer – социально ответственная компания, которая придерживается принципов устойчивого и этического ведения бизнеса. В 2013 финансовом году численность сотрудников концерна составила 113 200 человек, объем продаж – 40,2 млрд евро. Капитальные затраты составили 2,2 млрд евро, а расходы на исследования и разработки – 3,2 млрд евро. Более подробная информация доступна по адресу www.bayer.ru.

— * —

Первые результаты российской базы данных международного проспективного наблюдательного регистра variability of blood pressure у пациентов с артериальной гипертонией

О.Д.Остроумова

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России;
ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России

Резюме

В статье представлены результаты анализа российской части международного регистра variability of blood pressure. Показано, что в условиях реальной клинической практики антигипертензивная терапия снижает межвизитную variability of blood pressure систолического и диастолического артериального давления. Обнаружено, что фиксированная комбинация периндоприла аргинина/амлодипина обладает выраженным антигипертензивным эффектом, а ее влияние на variability of blood pressure систолического артериального давления превосходит таковое для других режимов антигипертензивной терапии. Выявленные закономерности характерны также для подгрупп пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и сахарного диабета.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, variability of blood pressure, фиксированная комбинация периндоприла аргинина/амлодипина.

First results of the Russian database of international prospective observational registry variability of blood pressure in patients with hypertension

O.D.Ostroumova

Summary

The article presents the results of an analysis of the Russian part of the international registry of variability in blood pressure. It is shown that in a real clinical practice antihypertensive therapy reduces inter-visit variability of systolic and diastolic blood pressure. It has been found that the fixed combination of perindopril arginine/amlodipine has antihypertensive effect and its impact on the variability of systolic blood pressure exceeds that for other modes of antihypertensive therapy. Revealed patterns are characteristic also for subgroups of patients with a combination of hypertension and coronary heart disease, hypertension and diabetes.

Key words: hypertension, antihypertensive therapy, blood pressure variability, a fixed combination of perindopril arginine/amlodipine.

Сведения об авторе

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова, проф. каф. клин. фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова.
E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Артериальная гипертензия (АГ) – лидирующий фактор риска преждевременной смерти. Она ответственна за 7,5 млн (12,8%) смертей во всем мире, а также является причиной 54% сердечно-сосудистых смертей, согласно докладу Всемирной организации здравоохранения [1].

С целью улучшения ведения пациентов с АГ в 4-й редакции *Российских рекомендаций по диагностике и лечению АГ (2010 г.)* подчеркиваются необходимость оценки общего сердечно-сосудистого риска и важность достижения целевого уровня артериального давления (АД) [2].

Однако, несмотря на достигнутые в последние годы некоторые успехи в снижении смертности в Российской Федерации от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), она остается еще высокой. Это диктует необходимость дальнейшего изучения факторов риска развития осложнений АГ.

Недавно активный интерес был привлечен к изучению variability of blood pressure (ВАД) в связи с результатами ряда исследований, прежде всего ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure-Lowering Arm), показавших, что у пациентов с АГ ВАД является сильным предиктором инсульта и коронарных событий независимо от среднего АД [3, 4].

В исследовании ASCOT режим лечения с применением амлодипина и периндоприла привел к выраженному снижению АД (среднее плечевое АД снизилось по сравнению с исходным уровнем на 27,5/17,7 мм рт. ст.). Это снижение было достоверно больше, чем в группе β-адреноблокатора

и диуретика: среднее различие по систолическому АД (САД) составило 2,7 мм рт. ст., а по диастолическому АД (ДАД) – 1,9 мм рт. ст. Для такого различия по плечевому САД вычисленная польза в отношении снижения риска коронарных событий находится в интервале от 4 до 8%, а для инсульта – от 11 до 14%. Однако в исследовании ASCOT режим с применением амлодипина и периндоприла снизил риск коронарных событий на 14%, а риск инсульта – на 23% по сравнению с другим активным лечением [5].

Следовательно, существуют еще какие-то механизмы благоприятного воздействия комбинации периндоприла и амлодипина на сердечно-сосудистый риск, одним из которых и является позитивное влияние данной комбинации на ВАД.

ВАД – колебания АД, превышающие физиологическую норму [6].

Различают несколько видов ВАД [6].

I. Краткосрочная variability of blood pressure – изменения АД в течение короткого промежутка времени (мин, ч):

1. ВАД в рамках визита (within-visit variability) – колебания АД на плечевой артерии при сравнении трех последовательных измерений в ходе одного визита к врачу.

2. Суточная ВАД – колебания АД в течение 24 ч (отдельно в дневные и ночные часы или, правильнее, в периоды сна и бодрствования) по данным суточного мониторирования АД, превышающие суточные физиологические колебания АД.

II. Среднесрочная ВАД:

1. ВАД в разные дни (обычно 7 последовательных дней – day-to-day).

Факторы риска и медицинский анамнез больных, включенных в регистр ВАД

Факторы риска и сопутствующие заболевания	Число пациентов	
	абс.	%
Дислипидемия		11,3
Курение		19,9
Физическая активность		
• легкая		45
• средняя		39,5
• высокая		13,9
Прием алкоголя (порций в неделю):		
1–19	851	
20–40	107	
Более 40	23	
Нет данных	85	
СД		13,9
ИБС		26,7
Инсульт		6
Нарушение функции почек		4,8

Примечание. 1 порция алкоголя = 1 стандартная рюмка крепких алкогольных напитков/= 1 бокал вина/= 1 бутылка пива; умеренная физическая активность – не менее 20 мин 1–2 раза в неделю, высокая физическая активность – не менее 20 мин 3–4 раза в неделю.

2. ВАД в разные недели (weak-to-weak). Определяется по суточному самоконтролю АД.

III. Долгосрочная ВАД – изменчивость АД в течение длительных промежутков времени (нед, мес):

1. ВАД от визита к визиту или между визитами (visit-to-visit variability).

2. ВАД в разные сезоны.

Влияние повышенной ВАД на риск развития осложнений при АГ (инфарктов миокарда – ИМ и инсультов) выявили еще в 1990–2000 гг., однако это касалось только ВАД в течение суток [7, 8]. Прогностическое же значение других видов ВАД оставалось неясным.

В исследовании ASCOT у больных АГ проанализировано влияние на риск инсульта и ИМ трех видов ВАД: в рамках визита, суточной ВАД и ВАД между визитами, и впервые предпринята попытка сравнить их прогностическую значимость между собой [3]. Выявлено, что **вариабельность САД между визитами** была сильным достоверным предиктором развития инсульта (ишемического и геморрагического, но ишемического – в большей степени) и ИМ, независимым от изменений уровня САД за все время наблюдения в исследовании ASCOT (около 5 лет), а также от возраста и пола пациентов. **Долгосрочная вариабельность** (между визитами) **ДАД** имела меньшее, хотя и достоверное, прогностическое значение, чем вариабельность САД [3].

В 2011 г. опубликованы результаты популяционного исследования NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey), которое охватывает данные длительного наблюдения (в среднем 14 лет) 956 человек как

с АГ, так и с нормальным АД в возрасте старше 20 лет: повышенная вариабельность САД между визитами ассоциировалась с повышенной общей смертностью [9]. Риск смерти от любой причины был на 50% выше у лиц, у которых стандартное отклонение (SD) среднего САД для трех визитов составило более 8,3 мм рт. ст. по сравнению с лицами, у которых SD составило менее 4,8 мм рт. ст. [9].

Вариабельность САД в рамках визита – достоверный, хотя и слабый, предиктор развития инсульта и ИМ, что было впервые выявлено в исследовании ASCOT [3]. Значимость ВАД в рамках одного визита (краткосрочная ВАД) уступает прогностической ценности ВАД между визитами (долгосрочная ВАД) [3]. Прогностическая значимость краткосрочной вариабельности, так же как и долгосрочной, выше у пациентов с более низкими достигнутыми на фоне лечения значениями САД, а также у более молодых пациентов (моложе 57 лет) [3].

Исследование ASCOT подтвердило важное значение **вариабельности САД по данным суточного мониторинга АД** как предиктора цереброваскулярных и коронарных событий при АГ, хотя прогностическая значимость вариабельности САД в течение суток оказалась меньше, чем долгосрочной вариабельности САД [3].

В настоящее время имеются данные, что разные режимы антигипертензивной терапии неодинаково влияют на ВАД [4, 10–12]. Так, в исследовании ASCOT значения параметров, характеризующих вариабельность САД и ДАД между визитами, были достоверно ($p < 0,0001$) меньше в группе «амлодипин ± периндоприл», чем в группе «атено-

*Ведущие специалисты в области АГ: к.м.н. Авдонина Н.Г. (Санкт-Петербург), проф. Адашева Т.В. (Москва), к.м.н. Алехина О.Д. (Воронеж), к.м.н. Алмазова Е.В. (Рязань), к.м.н. Алферов П.К. (Белгород), к.м.н. Ахвердиева М.К. (Ростов-на-Дону), проф. Бабаева А.Р. (Волгоград), проф. Баранова Е.И. (Санкт-Петербург), к.м.н. Барбашина Т.А. (Курск), проф. Барсуков А.В. (Санкт-Петербург), д.м.н. Богачев Р.С. (Калининград), проф. Везикова Н.Н. (Петрозаводск), проф. Викторова И.А. (Омск), доц. Востокова А.А. (Нижегород), проф. Галивич А.С. (Казань), к.м.н. Гиоргалдзе М.Л. (Воронеж), к.м.н. Глухова Т.В. (Ставрополь), к.м.н. Глуховской Д.В. (Санкт-Петербург), проф. Гоголашвили Н.Г. (Красноярск), к.м.н. Гольяпин Д.Б. (Ставрополь), к.м.н. Гомова Т.А. (Тула), проф. Горюхова С.Г. (Москва), проф. Горюховская Г.Н. (Москва), к.м.н. Гуденко Л.С. (Ставрополь), к.м.н. Давыдов С.И. (Волгоград), к.м.н. Довголис С.А. (Москва), проф. Драпкина О.М. (Москва), к.м.н. Емельянов И.В. (Санкт-Петербург), к.м.н. Ерегин С.Я. (Ярославль), проф. Ефремушкина А.А. (Барнаул), к.м.н. Жданова О.Н. (Санкт-Петербург), к.м.н. Захарова В.Л. (Москва), к.м.н. Зонов О.А. (Киров), к.м.н. Иващенко О.И. (Ставрополь), Ионова Т.С. (Саратов), проф. Кастанаян А.А. (Ростов-на-Дону), к.м.н. Кечеджия С.Г. (Ставрополь), к.м.н. Киракозов Д.А. (Волгоград), проф. Кисляк О.А. (Москва), Коваль А.П. (Брянск), д.м.н. Колодийчук Е.В. (Ставрополь), проф. Кореннова О.Ю. (Омск), проф. Кошельская О.А. (Томск), проф. Кравченко А.Я. (Воронеж), к.м.н. Красникова Н.В. (Саратов), проф. Краснова Ю.Н. (Иркутск), проф. Кузин А.И. (Челябинск), к.м.н. Кузьмин В.П. (Самара), проф. Куликов А.С. (Санкт-Петербург), проф. Лебедев П.А. (Самара), к.м.н. Леонова И.А. (Санкт-Петербург), к.м.н. Липченко А.А. (Екатеринбург), проф. Лифшиц Г.И. (Новосибирск), Лондон Е.М. (Ростов-на-Дону), проф. Лукичев Б.Г. (Санкт-Петербург), к.м.н. Лукьянов В.Ф. (Саратов), проф. Липатова Т.Е. (Саратов), проф. Лопатин Ю.М. (Волгоград), Максимова О.Н. (Великий Новгород), д.м.н. Мальчикова С.В. (Киров), проф. Марцевич С.Ю. (Москва), проф. Матюшин Г.В. (Красноярск), проф. Маянская С.Д. (Казань), к.м.н. Мелехов А.В. (Москва), проф. Мишина И.Е. (Иваново), проф. Мкртчян В.Р. (Москва), к.м.н. Мокеев А.Г. (Самара), проф. Морозова Т.Е. (Москва), Наумова Е.Н. (Новосибирск), проф. Невзорова В.А. (Владивосток), проф. Нечаева Г.И. (Омск), проф. Нифонтов Е.М. (Санкт-Петербург), проф. Онищенко Е.Ф. (Санкт-Петербург), проф. Орлова Н.В. (Москва), к.м.н. Павлова Ю.Ю. (Москва), проф. Палеев Ф.Н. (Москва), к.м.н. Пасоркина Т.В. (Калининград), доц. Петричко Т.А. (Хабаровск), проф. Петрова М.М. (Красноярск), к.м.н. Пилюсова О.В. (Волгоград), проф. Пименов Л.Т. (Ижевск), проф. Подзолков В.И. (Москва), проф. Полтавская М.Г. (Москва), проф. Потешкина Н.Г. (Москва), проф. Привалова Е.В. (Москва), к.м.н. Пугачева Е.Л. (Санкт-Петербург), проф. Ребров А.П. (Саратов), к.м.н. Родионова О.В. (Челябинск), проф. Сердечная Е.В. (Архангельск), к.м.н. Синицына М.Г. (Москва), проф. Скибицкий В.В. (Краснодар), к.м.н. Скрипченко А.Е. (Новокузнецк), проф. Соколов И.М. (Саратов), проф. Соколова Л.А. (Санкт-Петербург), к.м.н. Солгалова С.А. (Ставрополь), к.м.н. Спасенков Г.Н. (Пермь), проф. Стаценко М.Е. (Волгоград), проф. Столов С.В. (Санкт-Петербург), Суворченков В.В. (Липецк), к.м.н. Суярджина Т.В. (Архангельск), к.м.н. Тавлуева Е.В. (Кемерово), проф. Тарловская Е.И. (Киров), проф. Ткачева О.Н. (Москва), к.м.н. Толпыгина С.Н. (Москва), проф. Ткачев Ф.Н. (Хабаровск), Токалова Л.И. (Томск), проф. Тюрин В.П. (Москва), Феликсова Е.В. (Архангельск), к.м.н. Фендрикова А.В. (Краснодар), к.м.н. Фрейдлина М.С. (Екатеринбург), проф. Фролова Е.В. (Санкт-Петербург), проф. Хадзегова А.Б. (Москва), проф. Хоаева Я.Б. (Пермь), проф. Хозяинова Н.Ю. (Смоленск), к.м.н. Хрипунова И.Г. (Ставрополь), Череватый Г.Г. (Калуга), к.м.н. Чернявская Т.К. (Москва), проф. Чесникова А.И. (Ростов-на-Дону), проф. Чукаева И.И. (Москва), проф. Шарандак А.П. (Москва), проф. Шварц Ю.Г. (Саратов), проф. Шеметова Г.Н. (Саратов), доц. Щербинина Е.В. (Нижегород), к.м.н. Романова С.В. (Нижегород), к.м.н. Школьник Е.Л. (Москва), проф. Ющук Е.Н. (Москва), к.м.н. Яковлева Е.В. (Саратов), к.м.н. Якупова С.П. (Казань).

лол ± тиазидный диуретик» [4]. В исследовании ASCOT также установлено, что комбинация амлодипина/периноприла достоверно снизила вариабельность САД внутри визита, а комбинация атенолола/тиазидного диуретика не влияла на этот вид вариабельности САД [14].

Тем не менее имеющиеся на сегодняшний день данные по поводу прогностического значения и возможностей снижения ВАД в основном поступают из ретроспективных анализов клинических исследований, которые часто имеют очень жесткие критерии исключения и, таким образом, неадекватно представляют популяции пациентов с АГ с точки зрения возраста, сопутствующих заболеваний и сопутствующей терапии, а следовательно, не отражают условия повседневной практики. Пациенты, которые обычно наблюдаются в крупных центрах, участвующих в клинических исследованиях, могут не быть похожими на амбулаторных пациентов из общей популяции. Таким образом, выводы наблюдений, сделанных в рандомизированных клинических исследованиях, в некоторой степени ограничены. Кроме того, на сегодняшний день практически отсутствуют данные по распространенности высокой ВАД в популяции пациентов с АГ.

Поэтому в настоящее время проводится регистр ВАД. Это международный проспективный наблюдательный регистр амбулаторных пациентов с АГ с периодом наблюдения 1 год. Всего в регистре участвуют 4 страны, планируется включить более 4 тыс. больных АГ. Председателем исполнительного комитета регистра ВАД является профессор Нейл Поултер (Neil Poulter) из Великобритании. В России исследование проходит под эгидой Российского медицинского общества по АГ (РМОАГ). Всего в регистр 110 ведущими специалистами* в области АГ из 38 городов Российской Федерации включены 1066 пациентов.

Основными целями регистра являются:

1. Изучение характеристик современных пациентов с АГ, а именно:

- демографических характеристик;
- клинических характеристик;
- особенностей ведения и исходов за период наблюдения длительностью не менее 1 года.

2. Количественное определение краткосрочной (в рамках визита) и долгосрочной (от визита к визиту) вариабельности САД в изучаемой популяции в зависимости от специфических характеристик пациентов.

3. Изучение зависимости между краткосрочной (в рамках визита) и долгосрочной (от визита к визиту) вариабельностью САД и прогнозом пациентов с АГ за период наблюдения длительностью не менее 1 года.

4. Оценка влияния лечения АГ на краткосрочную (в рамках визита) и долгосрочную (от визита к визиту) ВАД.

Критерии включения:

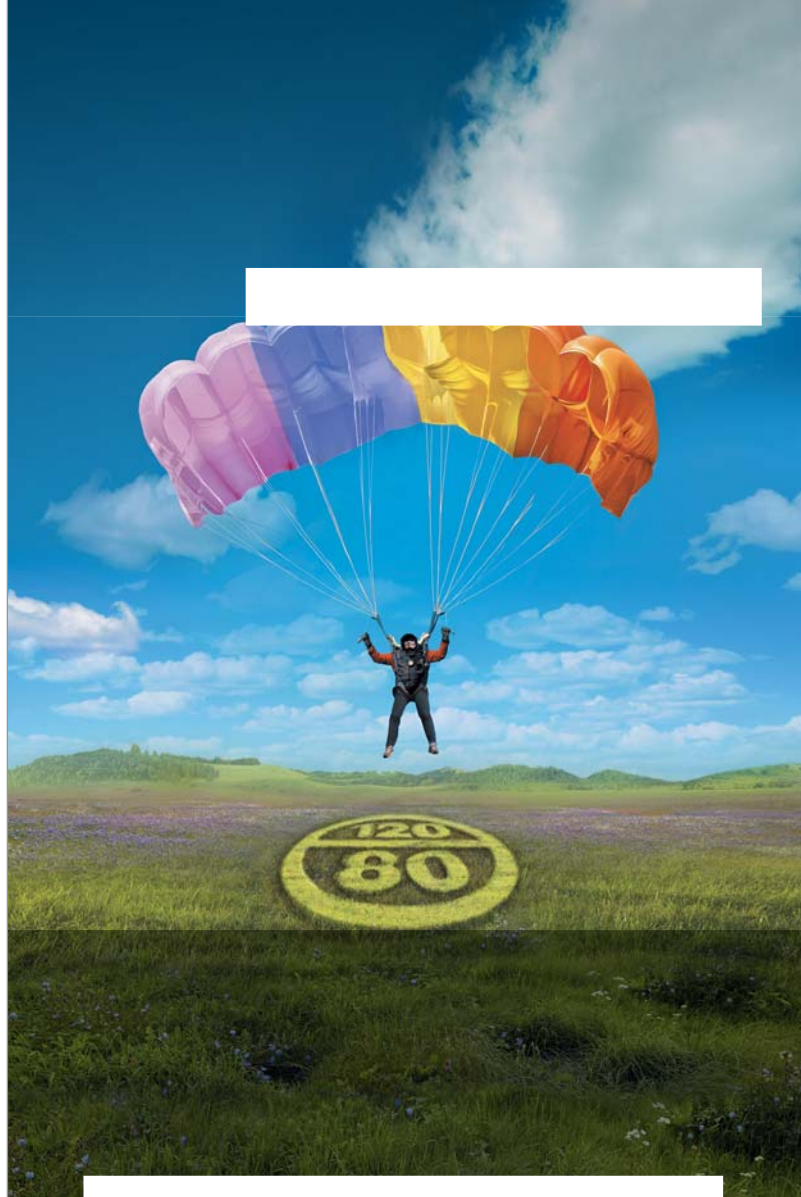
- амбулаторные пациенты старше 18 лет с установленной АГ (у которых был поставлен диагноз АГ и проводилось лечение на протяжении как минимум 6 мес) независимо от значений АД на исходном этапе.

Критерии исключения:

- пациенты с впервые выявленной АГ, ранее не получавшие лечения;
- пациенты с постоянной или пароксизмальной формой мерцательной аритмии, в связи с изначально высоким различием по значениям АД, обусловленным нерегулярным ритмом сердца;
- пациенты с недостаточным сотрудничеством, ограниченными правовыми возможностями, серьезным НСЗ, состояниями, влияющими на продолжительность жизни (рак, наркомания и др.), или тяжелым ССЗ (поздние стадии сердечной недостаточности, тяжелая патология клапанов сердца, операции реконструкции или протезирования клапанов сердца и др.).

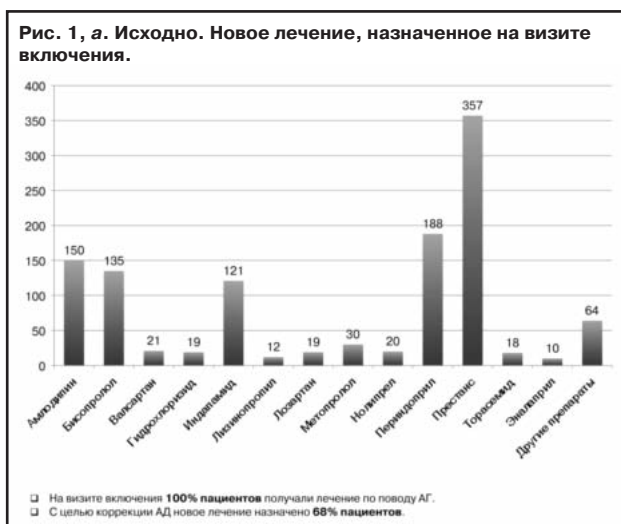
Основные регистрируемые исходы:

А. Смерть, фатальный ИМ, фатальный инсульт, смерть от других ССЗ, в том числе:



- любая внезапная смерть, включая ненаблюдаемую и скоропостижную (например, во сне), если не доказано обратное при аутопсии;
- смерть, приписанная сердечной недостаточности;
- смерть после процедуры/операции на сердце или сосудах;
- смерть в связи с разрывом аневризмы, тромбоэмболией легочной артерии;
- другая смерть, которая не может быть определенно охарактеризована как не сердечно-сосудистая смерть.

Не сердечно-сосудистая смерть (другая смерть, которая не может быть определенно охарактеризована как не сердечно-сосудистая смерть).



Причина смерти неизвестна (нельзя исключить внезапную смерть от неизвестной причины, которую следует относить к сердечно-сосудистой).

Б. Сердечно-сосудистая заболеваемость:

- госпитализация в связи с нефатальным ИМ (в том числе повторным);
- госпитализация в связи с нестабильной стенокардией;
- госпитализация в связи с впервые выявленной или прогрессирующей сердечной недостаточностью;
- реваскуляризация миокарда (чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика или коронарное шунтирование);
- госпитализация в связи с нефатальным инсультом или транзиторной ишемической атакой;
- другие сосудистые события или процедуры, хирургические вмешательства или стентирование;
- операция протезирования или реконструкции клапана сердца;
- имплантация водителя ритма сердца;
- мерцание/трепетание предсердий;
- хирургическая операция, ампутация или вмешательство по поводу заболевания периферических артерий;
- хирургическая операция или стентирование сонных артерий;
- хирургическая операция или стентирование аорты.

Данные собирались в анонимной форме с помощью бумажных форм на исходном этапе, а затем в рамках трех визитов (с интервалом 4 мес) на протяжении 1 года наблюдения.

В настоящей статье представлены первые результаты российской части регистра ВАД. Как уже было упомянуто, всего в регистр ВАД были включены 1066 больных, примерно поровну мужчин и женщин (57% женщин, 43% мужчин). Средний возраст больных составил $54,9 \pm 10,6$ года (моложе 50 лет – 27%; от 50 до 59 лет – 36%; 60–69 лет – 25% и старше 70 лет – 12%). Факторы риска и медицинский анамнез представлены в таблице.

На визите включения 100% пациентов получали медикаментозную терапию по поводу АГ. В связи с недостаточной эффективностью предшествующей терапии для коррекции АД 68% пациентов было назначено новое лечение (рис. 1, а), при этом 48% больных был рекомендован прием Престанса. Остальным пациентам назначались другие гипотензивные препараты: β -адреноблокаторы – 17%, диуретики – 15%, антагонисты кальция – 14%, сартаны – 4%, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – 2%.

Через 4 мес (визит 2) 99,8% пациентов принимали терапию, назначенную на визите включения. Коррекция терапии проведена у 27,8% пациентов (рис. 1, б). Причинами смены антигипертензивной терапии явились: недостаточный контроль АД – у 15% больных, отеки – у 8% больных, кашель, головная боль или недостаточный контроль частоты сердечных сокращений (ЧСС) – по 4% пациентов.

Спустя 8 мес (визит 3) 100% пациентов принимали терапию, назначенную на визите 2. Коррекция терапии проведена у 17,9% пациентов (рис. 1, в). Через 12 мес (финальный визит) 99,6% пациентов принимали терапию, назначенную на визите 3. Коррекция терапии проведена у 10,1% пациентов. Сообщили, что изменили свой образ жизни 3,2% (!) пациентов.

Исходный уровень АД у пациентов, включенных в российскую часть регистра ВАД, составил $149 \pm 15,9/88 \pm 9,2$ мм рт. ст. (АГ 1-й степени) – рис. 2, а; достоверное ($p < 0,0001$) снижение САД и ДАД отмечено уже на 2-м визите (через 4 мес) – до $135 \pm 10,8/82 \pm 6,5$ мм рт. ст. К концу исследования среднее давление составило $129 \pm 7,4/79 \pm 5,4$ мм рт. ст. Учитывая результаты исследования ASCOT, в котором были получены данные о высокой эффективности комбинации периндоприла с амлодипином в снижении ВАД (см. выше), мы проанализировали отдельно подгруппу пациентов с АГ, получавших Престанс – фиксированную комбинацию периндоприла аргинина с амлодипином ($n=518$), и подгруппу больных, получавших любую другую

Рис. 2, а. Динамика АД в ходе исследования.

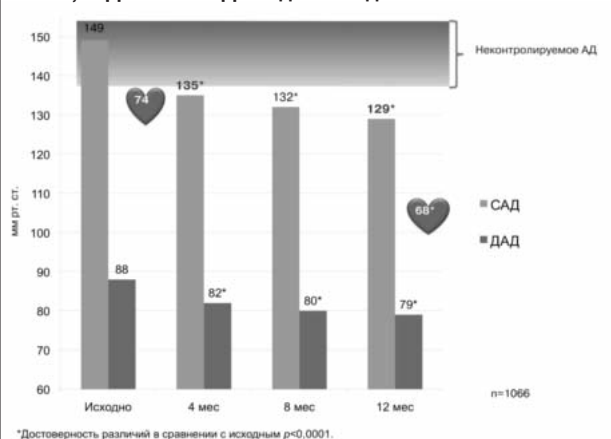


Рис. 3, а. Динамика межвизитной ВАД.

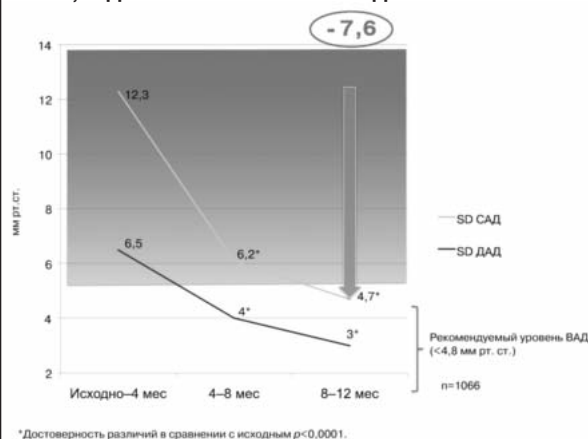


Рис. 2, б. Динамика АД у пациентов на Престансе.

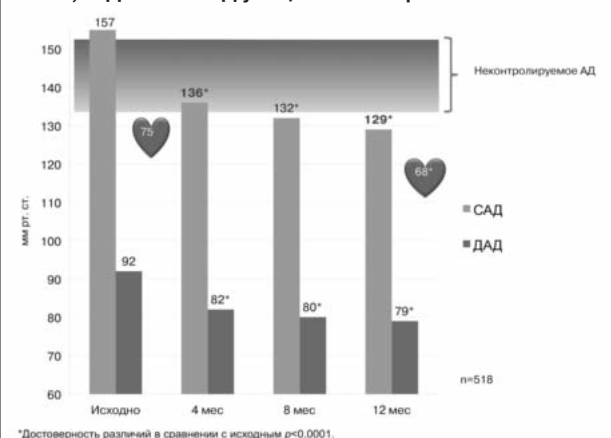


Рис. 3, б. Уменьшение межвизитной ВАД.

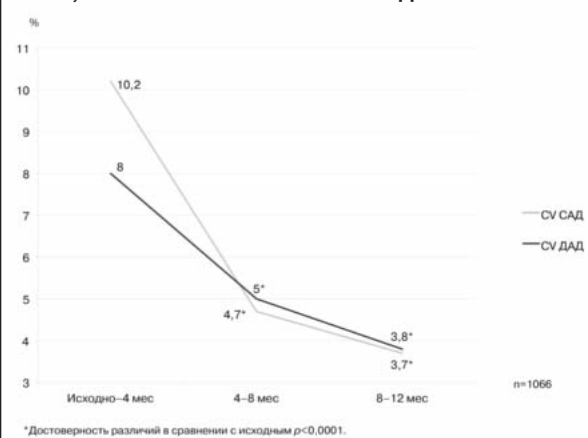


Рис. 2, в. Динамика АД у пациентов на другой терапии.

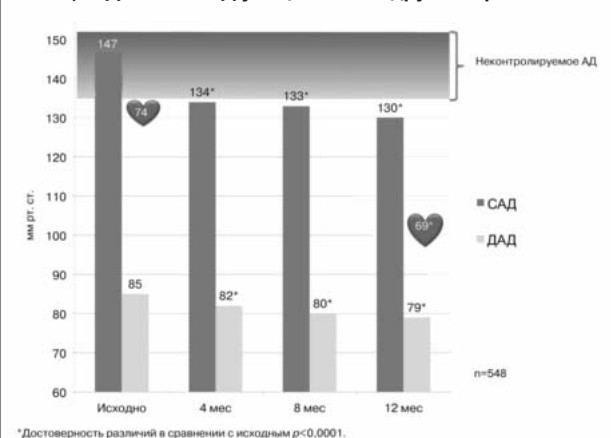


Рис. 4, а. Динамика межвизитной ВАД у пациентов на Престансе.

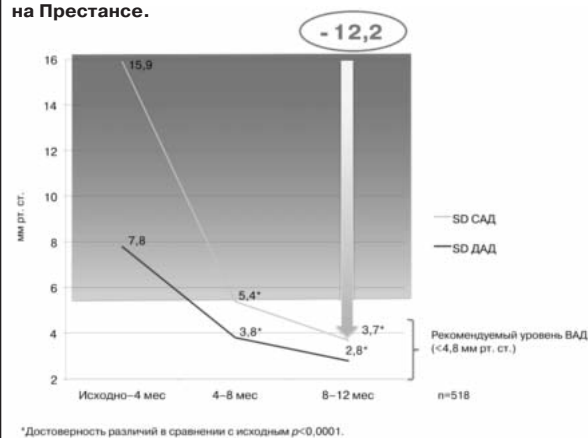
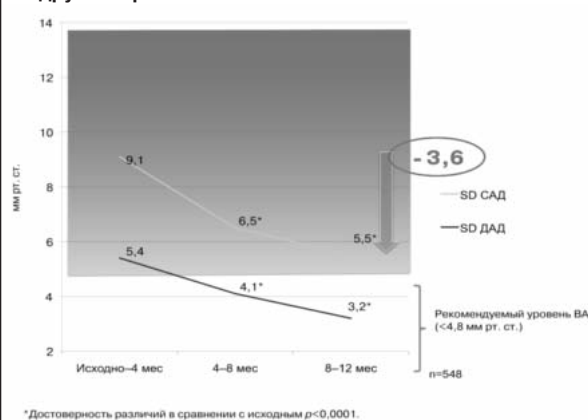


Рис. 4, б. Динамика межвизитной ВАД у пациентов на другой терапии.



антигипертензивную терапию, кроме Престанса ($n=548$), – рис. 2, б, в. В этих подгруппах уже на 2-м визите (4 мес) отмечено достоверное ($p < 0,001$) снижение САД и ДАД, которое сохранялось на всех последующих визитах, включая завершающий визит через 1 год. Однако исходное АД (и САД, и ДАД) в подгруппе Престанса было достоверно ($p < 0,01$) выше и составило $157 \pm 12,4 / 92 \pm 7,6$ мм рт. ст., тогда как в подгруппе другой антигипертензивной терапии – $147 \pm 15,4 / 85 \pm 9,2$ мм рт. ст.

Это означает, что в реальной клинической практике врачи назначают Престанс при более высоких цифрах АД, другими словами, они ассоциируют данную фиксированную комбинацию с выраженным антигипертензивным эффектом. Снижение АД ко 2-му визиту составило в подгруппе Престанса $-21 \pm 3,7 / -10 \pm 2,9$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), тогда как в подгруппе другой антигипертензивной терапии было $-13 \pm 2,1 / -3 \pm 1,6$ мм рт. ст. ($p < 0,001$).

Рис. 5, а. Динамика АД у пациентов с АГ и ИБС.

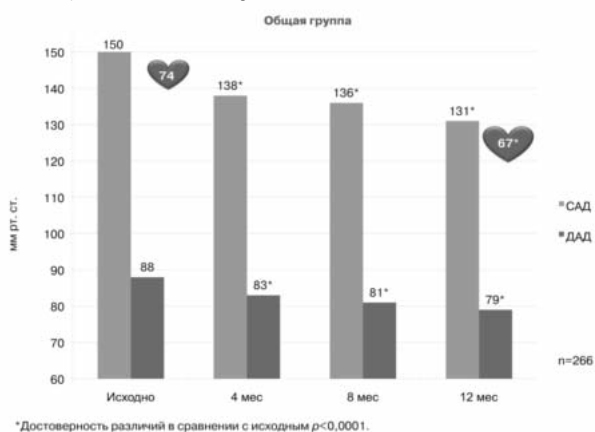


Рис. 6. Динамика межвизитной ВАД у пациентов с АГ и ИБС.

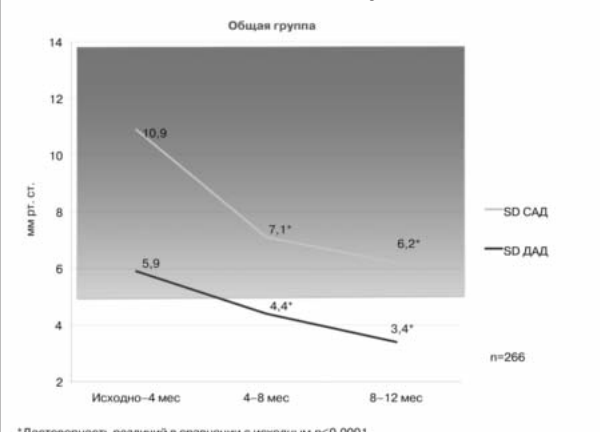
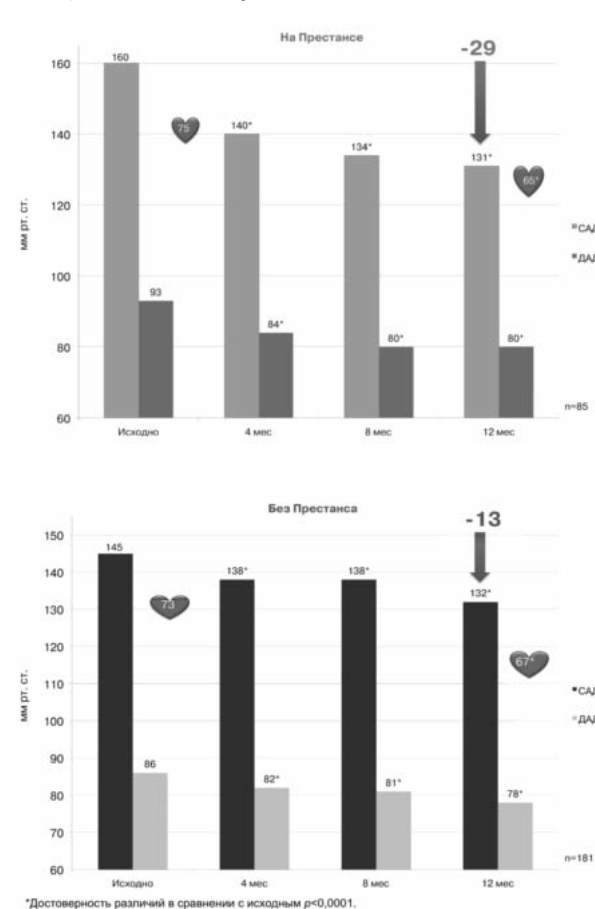


Рис. 5, б. Динамика АД у пациентов с АГ и ИБС.

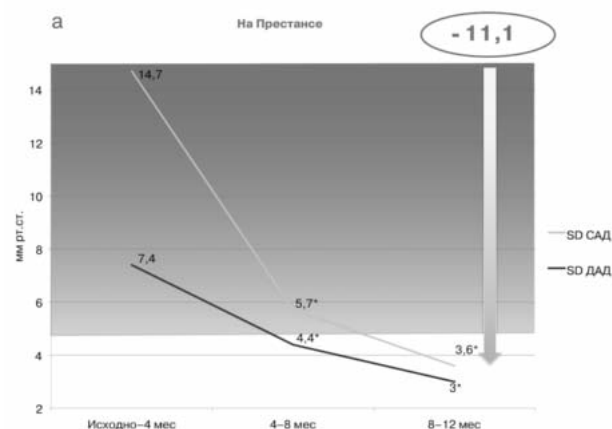


В двух подгруппах зафиксировано достоверное снижение ЧСС за 1 год наблюдения: с $75 \pm 8,2$ до $68 \pm 5,3$ и с $74 \pm 8,8$ до $69 \pm 6,2$ уд/мин соответственно.

При анализе межвизитной вариабельности (SD) у пациентов с АГ, включенных в регистр ВАД, отмечено достоверное ($p < 0,001$) снижение SD САД уже к 3-му визиту и дальнейшее его снижение к 4-му, заключительному визиту (рис. 3, а). Аналогичные изменения выявлены и в отношении SD ДАД. При этом значение межвизитной вариабельности САД на заключительном визите (SD САД $4,7 \pm 3,7$ мм рт. ст.) было ниже рекомендуемого в настоящее время уровня (менее 4,8 мм рт. ст.). В целом SD САД за 1 год наблюдения снизилось на $7,6 \pm 2,1$ мм рт. ст. Анализ межвизитной вариабельности по показателю CV (коэффициент вариации) показал такую же закономерность (рис. 3, б). CV САД и ДАД достоверно ($p < 0,01$) снизились уже к 3-му визиту и далее – к 4-му.

При анализе подгруппы больных, получавших Престанс, выявлено, что межвизитная вариабельность САД достоверно ($p < 0,0001$) снизилась к 3-му визиту и далее – к 4-му, при этом значения SD САД на заключительном визите составили $3,7 \pm 2,7$ мм рт. ст., что ниже рекомендуемого в настоящее время безопасного уровня (менее 4,8 мм рт. ст.); рис. 4, а. Снижение SD САД в группе Престанса к заключительному визиту через 1 год составило $12,2 \pm 3,4$ мм рт. ст. В отношении SD ДАД отмечены такие же закономерности: достоверное ($p < 0,0001$) снижение на 3 и 4-м визитах. В подгруппе пациентов, получавших другую антигипертензивную терапию, также выявлено достоверное ($p < 0,0001$) снижение SD САД и ДАД на 3 и 4-м визитах (рис. 4, б), однако снижение SD САД составило всего $3,6 \pm 1,7$ мм рт. ст., что достоверно ($p < 0,01$) меньше по сравнению с подгруппой Престанса ($-12,2 \pm 3,4$ мм рт. ст.). Кроме того, значения SD САД на заключительном визите составили $5,5 \pm 4,3$ мм рт. ст., что выше рекомендуемого безопасного уровня (менее 4,8 мм рт. ст.).

Рис. 7. Динамика межвизитной ВАД у пациентов с АГ и ИБС.



Следовательно, в условиях реальной клинической практики фиксированная комбинация периндоприла аргинина и амлодипина в большей степени по сравнению с другой антигипертензивной терапией уменьшает межвизитную ВАД. Как следствие, снижается риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ИМ, инсульт и др.) и смерти от них, что полностью соответствует цели лечения АГ [2].

Нами также оценены динамика АД и ВАД среди пациентов с АГ и ишемической болезнью сердца (ИБС), АГ и сахарным диабетом (СД).

В регистр были включены 267 больных с сочетанием АГ и ИБС, – из них 85 получали Престанс. В целом у пациентов с АГ и ИБС отмечено достоверное ($p < 0,0001$) снижение САД и ДАД уже к 4-му месяцу (исходно $150 \pm 16,4 / 88 \pm 9,9$ мм рт. ст., 2-й визит – $138 \pm 12,7 / 83 \pm 7,6$ мм рт. ст.) и спустя 12 мес – $131 \pm 8,5 / 79 \pm 6,1$ мм рт. ст. (рис. 5, а). ЧСС также достоверно снизилась с $74 \pm 9,9$ до $67 \pm 6,3$ уд/мин. В подгруппах пациентов, которым был назначен Престанс, и больных, получавших другую терапию, обнаружены такие же закономерности: в двух подгруппах САД и ДАД достоверно ($p < 0,01$) снизилось уже ко 2-му визиту и далее, включая заключительный визит (рис. 5, б). Однако снижение АД на 2-м визите составило в подгруппе Престанса $-20 \pm 3,9 / -9 \pm 1,8$ мм рт. ст., тогда как в группе другой антигипертензивной терапии – $-7 \pm 1,1 / -4 \pm 0,9$ мм рт. ст. Данные различия были статистически достоверны ($p < 0,01$). Различия в силе антигипертензивного эффекта сохранились и на заключительном визите. Так, в подгруппе Престанса для САД они составили $-29 \pm 7,9$ мм рт. ст. (по сравнению с исходными значениями САД), а в другой подгруппе – лишь $-13 \pm 4,7$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). Обращает на себя внимание тот факт, что исходные цифры АД в подгруппе Престанса были достоверно ($p < 0,01$) выше, чем в подгруппе без Престанса ($160 \pm 9,9$ и $145 \pm 16,7$ мм рт. ст. соответственно).

Анализ влияния антигипертензивной терапии в условиях реальной практики на межвизитную ВАД у пациентов с АГ и ИБС продемонстрировал ее достоверное ($p < 0,0001$) снижение (как SD САД, так и SD ДАД) к 8-му месяцу и далее к 12-му месяцу наблюдения (рис. 6). Однако даже в конце периода наблюдения (12 мес) значения SD САД не достигли рекомендуемого уровня менее 4,8 мм рт. ст. – они составили $6,2 \pm 4,9$ мм рт. ст. (см. рис. 6). При анализе подгрупп, получавших и не получавших Престанс, также выявлено достоверное снижение SD САД и ДАД и на 8-м, и на 12-м месяце лечения (рис. 7, а, б). Однако снижение SD САД на фоне Престанса было достоверно ($p < 0,0001$) более выраженным ($-11,1 \pm 2,6$ мм рт. ст. по сравнению с $-1,8 \pm 0,7$ мм рт. ст. в другой подгруппе), кроме того, только в подгруппе больных, получавших Престанс, к концу периода наблюдения значение SD САД было меньше рекомендуемого уровня менее 4,8 мм рт. ст. и составило $3,6 \pm 2,1$ мм рт. ст. (см. рис. 7, а, б). Достоверное ($p < 0,01$) снижение ЧСС зафиксировано в общей группе пациентов с АГ и ИБС, а также в двух подгруппах (см. рис. 6, 7).

Среди участников регистра ВАД было 139 больных с сочетанием АГ и СД, из них Престанс получал 61 пациент. В общей группе пациентов с АГ и СД выявлено достоверное ($p < 0,0001$) снижение САД и ДАД на 2, 3 и 4-м визитах, и к концу периода наблюдения снижение составило $-21 \pm 4,6 / 11 \pm 2,7$ мм рт. ст. (рис. 8, а). Однако уровень САД на 2-м визите в среднем по группе составил $142 \pm 11,9$ мм рт. ст., что выше целевого уровня (менее 140 мм рт. ст.), и только на 3-м визите он был в пределах целевого – $139 \pm 11,5$ мм рт. ст. ЧСС также достоверно снизилась с $76 \pm 10,1$ уд/мин на исходном визите до $69 \pm 6,3$ уд/мин на заключительном. Анализ данных подгрупп (получавших и не получавших Престанс) установил аналогичные закономерности: уровень САД и ДАД достоверно ($p < 0,01$) снизился по сравнению с исходными значениями на 2, 3 и 4-м визитах, на 2-м визите в двух подгруппах уровень САД в среднем был выше целевого, к концу наблюдения вы-

Рис. 8, а. Динамика АД у пациентов с АГ и СД.

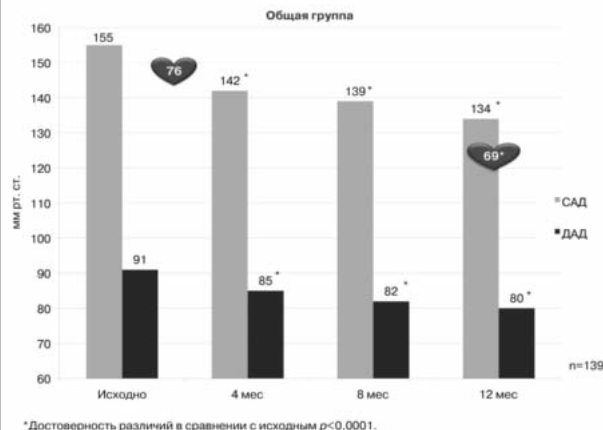


Рис. 8, б. Динамика АД у пациентов с АГ и СД.

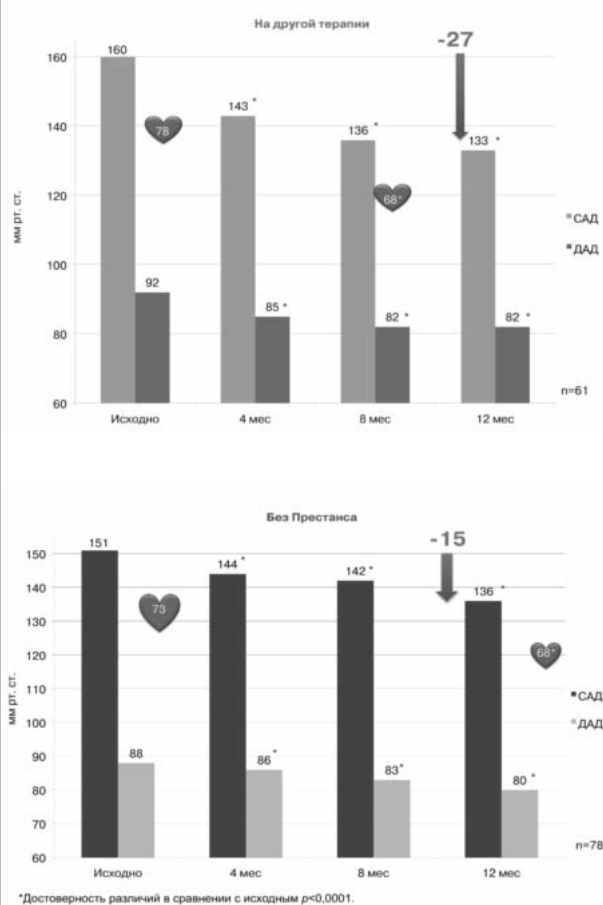


Рис. 9. Динамика межвизитной ВАД у пациентов с АГ и СД.

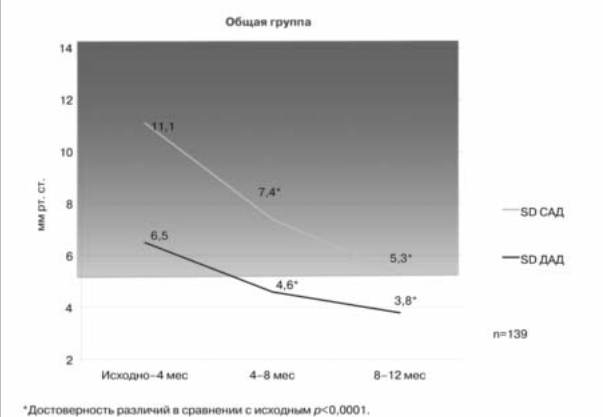
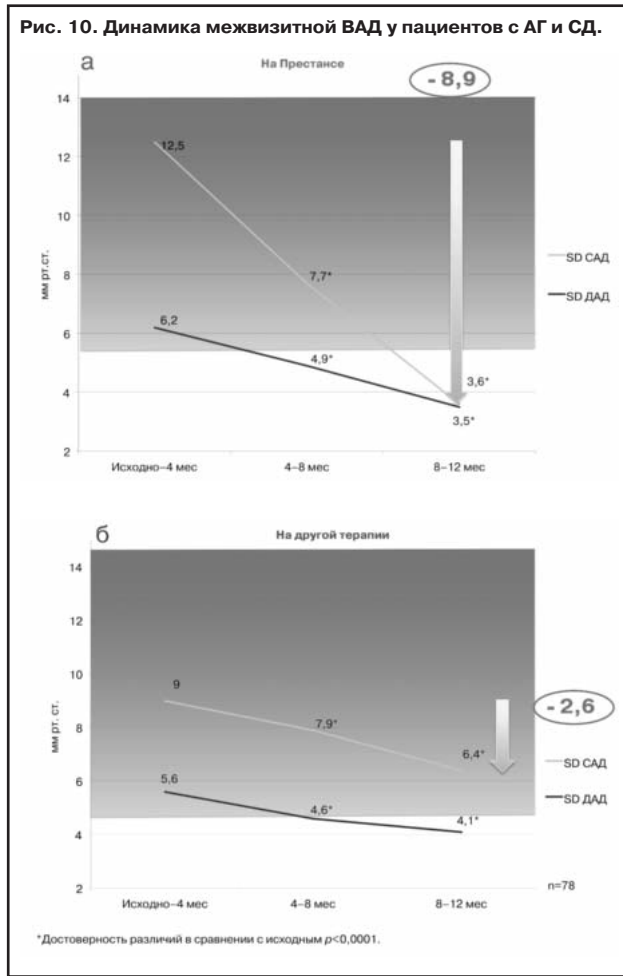


Рис. 10. Динамика межвизитной ВАД у пациентов с АГ и СД.



явлено достоверное снижение ЧСС ($p < 0,0001$); см. рис. 8, а, б. Однако исходный уровень и САД, и ДАД в подгруппе Престанса ($160 \pm 14,3/92 \pm 8,6$ мм рт. ст.) был достоверно ($p < 0,01$) выше, чем в подгруппе без Престанса ($151 \pm 16,4/88 \pm 9,5$ мм рт. ст.). На 2-м визите снижение САД в подгруппе Престанса составило $-17 \pm 4,1/7 \pm 2,2$ мм рт. ст., тогда как в подгруппе другой антигипертензивной терапии – $-7 \pm 1,7/2 \pm 0,9$ мм рт. ст., различия статистически достоверны ($p < 0,01$). Рекомендуемый целевой уровень САД достигнут в подгруппе Престанса на 3-м визите (8 мес), а в сравняемой подгруппе – лишь на 4-м визите (12 мес); см. рис. 8. Снижение АД в конце периода наблюдения по сравнению с исходными значениями в подгруппе Престанса составило $-27 \pm 11,2/10 \pm 3,9$ мм рт. ст., а в подгруппе без Престанса – $-15 \pm 4,5/8 \pm 2,7$ мм рт. ст., различия между подгруппами статистически достоверны ($p < 0,01$). Полученные результаты свидетельствуют о большей антигипертензивной эффективности фиксированной комбинации периндоприла аргинина с амлодипином.

Межвизитная вариабельность снизилась достоверно ($p < 0,0001$) в общей группе больных АГ и СД, а также в двух подгруппах – и на 3-м, и на 4-м визитах (рис. 9, 10, а, б). Однако в общей группе и подгруппе больных, которым не

был назначен Престанс, на заключительном визите значение SD САД было больше рекомендуемого уровня ($5,3 \pm 4,3$ и $6,4 \pm 5,1$ мм рт. ст. соответственно) – см. рис. 9, 10, б; тогда как в подгруппе Престанса оно достигло рекомендуемого уровня, составив $3,6 \pm 2,5$ мм рт. ст. В целом снижение SD САД на заключительном визите в подгруппе Престанса было достоверно ($p < 0,01$) больше по сравнению с подгруппой другой антигипертензивной терапии ($-8,9 \pm 1,9$ и $-2,6 \pm 0,5$ мм рт. ст. соответственно).

Таким образом, полученные результаты российской части регистра ВАД свидетельствуют о том, что антигипертензивная терапия снижает межвизитную вариабельность САД и ДАД в условиях реальной клинической практики. Фиксированная комбинация Престанса обладает выраженным антигипертензивным эффектом, а ее влияние на вариабельность САД превосходит таковое для другой антигипертензивной терапии. Выявленные закономерности характерны также для пациентов с сочетанием АГ и ИБС, АГ и СД.

Более широкое использование в клинической практике фиксированной комбинации периндоприла аргинина с амлодипином (Престанс) позволит снизить риск развития осложнений у больных АГ в Российской Федерации, в том числе за счет наличия двух показаний к применению – АГ и ИБС, и полной линейки из четырех дозировок.

Литература

1. Mathers C, Stevens G, Mascarenhas M. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva, Switzerland: World Health Organization 2009.
2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26.
3. Rothwell PM. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. Lancet 2010; 375: 895–905.
4. Rothwell PM et al. ASCOT-BPLA and MRC Trial Investigators. Effects of beta-blockers and calcium-channel blockers on within individual variability in blood pressure and risk of stroke. Lancet Neurology 2010; 9: 469–80.
5. Dabof B, Sever PS, Poulter NR et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicenter randomized controlled trial. Lancet 2005; 366: 895–906.
6. Oparil S. New challenges in blood pressure goals and assessment. Nat Rev Cardiol 2011; 8: 74–5.
7. Fratolla A, Parati G, Guspidi C et al. Prognostic value of 24-hour pressure variability. J Hypertens 1993; 11: 1133–7.
8. Parati G, Ulian L, Santucci C et al. Blood pressure variability, cardiovascular risk and antihypertensive treatment. J Hypertens 1995; 13 (Suppl. 4): 527–34.
9. Muntner P, Shimbo D, Tonelli M et al. The relationship between visit-to-visit variability in systolic blood pressure and all-cause mortality in the general population: findings from NHANES III, 1988 to 1994. Hypertension 2011; 57: 160–6.
10. Webb AJS, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in BP and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2010; 375: 906–15.
11. Rothwell PM, Webb AJS. Effect of Dose and Combination of Antihypertensives on Interindividual Blood Pressure Variability: A Systematic Review. Stroke 2011; 42: 2860–5.
12. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E et al. ASCOT-BPLA and MRC Trial Investigators. Effects of beta-blockers and calcium-channel blockers on within individual variability in blood pressure and risk of stroke. Lancet Neurology 2010; 9: 469–80.

— * —

Динамика артериальной гипертензии и ее влияние на смертность в российской популяции

Ю.А.Баланова, С.А.Шальнова, А.Д.Деев, В.В.Константинов, А.В.Капустина

Отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава России, Москва

Резюме

Цель – изучить динамику артериального давления (АД) и статуса артериальной гипертензии (АГ), а также ее влияние на смертность в когорте москвичей 35–64 лет, обследованных дважды за период свыше 20 лет.

Материал и методы. Наблюдательное исследование проведено на когорте москвичей при участии 2029 человек (1046 мужчин и 983 женщины), обследованных дважды в ФГБУ ГНИЦ ПМ по единому протоколу с откликом 64%. Среднее время между обследованиями составило 21,8 года. В исследовании использовался стандартный вопросник, измерения проводились с применением стандартных методик. АД определялась при уровне систолического АД (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического АД (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст., или если больной получает антигипертензивные препараты (АГП). Лечение считалось эффективным, если получающий АГП пациент имел АД $< 140/90$ мм рт. ст. На основании данных 1-го обследования в зависимости от статуса лечения все пациенты были разделены на 4 группы. Группу 1 составили лица с нормальным АД, соответственно, не принимавшие АГП; 2-ю – больные АГ, принимающие АГП и имеющие нормальный уровень АД; 3-ю – пациенты с АГ, которые не принимали лекарственных препаратов, понижающих АД. Больные АГ, принимающие лекарства, но не контролирующие АД, относились к 4-й группе. Время наблюдения за смертностью после 2-го обследования составило 3,7 года. За этот период зарегистрировано 154 случая смерти.

Результаты. За период наблюдения среднее САД увеличилось на 17,6 мм рт. ст. среди мужчин и на 8 мм рт. ст. среди женщин ($p < 0,0001$), а среднее ДАД значимо снизилось и у мужчин, и у женщин ($p < 0,0001$). Доля мужчин, страдающих АГ, существенно возросла с 42,0 до 76,2% ($p < 0,0001$), так же как и доля женщин – с 41,8 до 72,9% ($p < 0,0001$). Больные стали чаще принимать АГП ($p < 0,0001$). Однако число лечащихся эффективно возросло не столь значительно: с 0,9 до 14,8% и с 3,1 до 23,7% ($p < 0,0001$) соответственно среди мужчин и среди женщин.

После коррекции на пол, возраст при 1-м скрининге и статус АГ – при 2-м эффективно леченные больные АГ показали риск общей смертности, сравнимый с лицами, имеющими нормальное АД. Среди больных АГ, не принимающих АГП, риск был в 1,5 раза выше в сравнении с референсной группой (относительный риск – ОР 1,564; 95% доверительный интервал – ДИ 1,107–2,208). Наибольший риск общей смертности, хотя статистически незначимый, отмечен среди лиц, страдающих АГ, но неэффективно лечащихся (ОР 1,728; 95% ДИ 0,790–7,780).

Заключение. Естественное течение АГ в нашей стране демонстрирует ее драматическое увеличение с возрастом. В то же время, учитывая прогрессирование процесса старения населения в России, увеличивается общее число лиц, страдающих гипертензией. Для снижения риска смерти в популяции необходимо неуклонно повышать приверженность лечению и, соответственно, увеличивать число эффективно леченных больных.

Ключевые слова: систолическое артериальное давление, диастолическое артериальное давление, артериальная гипертензия, распространенность, эффективность лечения, относительный риск общей смертности.

Dynamics of arterial hypertension and its impact on mortality in the Russian population

Yu.A.Balanova, S.A.Shalnova, A.D.Deyev, V.V.Konstantinov, A.V.Kapustina

Summary

Aim. To assess impact of hypertension status in Muscovites cohort aged 35–64 examined twice for 20-years period on all cause mortality.

Material and methods. Population based cohorts consists of 2029 Muscovites (1046 men and 983 women) observed twice during 21,8 years period. The same protocol was used with response rate – 65%. Participants defined as hypertensives if their SBP was ≥ 140 mm Hg, and/or their DBP was ≥ 90 mm Hg, and/or they reported current use of antihypertensive medications. Effective treatment – the proportion of those with SBP < 140 mm Hg and DBP < 90 mm Hg among those treated.

The first survey participants were divided into the four groups by blood pressure levels and arterial hypertension treatment: First – normal blood pressure, second – treated and controlled hypertensives, third – hypertensives never treated, and fourth – treated but not achieved target BP level. Mortality follow up after second screening was 3,7 years, 154 deaths were observed.

Proportional bazarad (Cox) regression was applied for linking all cause mortality with groups of hypertension status controlling on sex, age and survey. First – used as a reference group.

Results. During the observation period mean SBP has increased among males by 17,6 mm Hg ($p < 0,0001$) and among females by 8 mm Hg ($p < 0,0001$). Mean DBP has decreased significantly among both sexes, ($p < 0,0001$). The dramatically increase in the prevalence of hypertension (from 42,0 to 76,2% in males; from 41,8 to 72,9% in females; $p < 0,0001$) was found.

The frequency of adherence to antihypertensive medications without achieving target value has increased (from 3 to 33,2% in males and from 7,4 to 33,1% in females; $p < 0,0001$). The frequency of effective treatment has increase (males: from 0,9 to 14,8%, females: from 3,1 to 23,7%; $p < 0,0001$).

After adjustment for sex, age at the first screening, and second hypertension status the effective treated subjects presented a similar all cause mortality risk (risk ratio – RR 0,618 with 95% confidence interval – CI 0,084–4,527) as those with normal blood pressure. Hypertensives who didn't take medication presented RR 1,564 (1,107–2,208). Those without control of hypertension had RR 1,728 (0,79–3,78).

Conclusion. The natural history of hypertension in our country demonstrates its dramatic increase with age. Keeping in mind the progression of the aging process, we expect the increase number of persons suffering from hypertension. To reduce the risk of death in hypertensives it is necessary to steadily improve adherence to treatment and thus increase the number of effective treatment of patients.

Key words: SBP, DBP, arterial hypertension, prevalence, effective treatment, relative risk, total mortality.

Сведения об авторах

Баланова Юлия Андреевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. эпидемиологии ХНИЗ, лаб. социально-экономического анализа риска ХНИЗ ФГБУ ГНИЦ ПМ

Шальнова Светлана Анатольевна – д-р мед. наук, рук. отд. эпидемиологии ХНИЗ ФГБУ ГНИЦ ПМ

Деев Александр Дмитриевич – канд. физ.-мат. наук, рук. лаб. биостатистики, сотр. отд. эпидемиологии ХНИЗ ФГБУ ГНИЦ ПМ

Константинов Владимир Васильевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. эпидемиологии ХНИЗ ФГБУ ГНИЦ ПМ

Капустина Анна Владимировна – ст. науч. сотр. отд. эпидемиологии ХНИЗ ФГБУ ГНИЦ ПМ

Повышенное артериальное давление (АД) является важнейшей причиной смертности в мире и не менее важной причиной инвалидизации. В частности, артериальная гипертензия (АГ) является причиной 54% инсультов и 47% случаев ишемической болезни сердца (ИБС) в мире [1]. АГ является одним из самых влиятельных факторов сердечно-сосудистого риска. Взаимосвязь между АД и риском сердечно-сосудистых заболеваний прямая и непрерывная. Более того, риск сердечно-сосудистых заболеваний начинается при весьма низком уров-

не систолического АД (САД) – 115 мм рт. ст. и диастолического АД (ДАД) – 75 мм рт. ст., хотя общепринятая пороговая точка для постановки диагноза АГ – 140/90 мм рт. ст. [2]. Это означает, что большая часть всего взрослого населения может находиться в зоне риска только из-за уровня своего АД.

В начале 2000-х годов было показано, что примерно 24% взрослой популяции имели АГ, и общее число гипертоников в мире достигло приблизительно 1 млрд, причем авторы рассчитали, что к 2015 г. это число увеличится до

1,56 млрд [3]. На современном этапе АГ рассматривается как болезнь цивилизации: улучшение качества медицинской помощи, особенно в экономически развитых странах, увеличивает продолжительность жизни населения, что обуславливает увеличение общего числа лиц, страдающих АГ.

Хорошо документировано, что АД прогрессивно и постоянно увеличивается с возрастом [3–5]. Вместе с тем за последние 30 лет отмечается глобальное старение населения планеты, что также увеличивает удельный вес АГ в общей структуре заболеваемости.

Высокая распространенность гипертонии и потенциальная опасность ее осложнений заставляют медицинскую общественность постоянно искать новые подходы к лечению и профилактике, решать новые организационные задачи.

Скринирующие обследования, профилактические осмотры населения играют важную роль в раннем выявлении лиц, подверженных риску сердечно-сосудистых заболеваний, и оценке естественного течения АГ [6].

Цель настоящей работы – изучить динамику показателей АГ и ее влияние на смертность в когорте москвичей 35–64 лет, обследованных дважды за период свыше 20 лет.

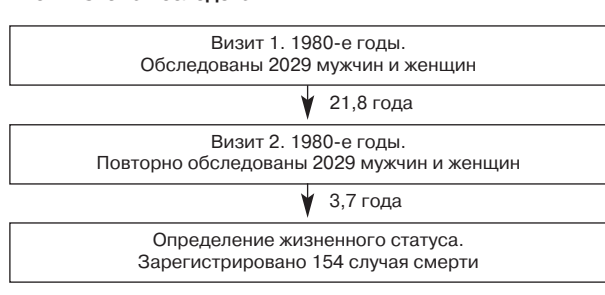
Материал и методы

Исследование было наблюдательным когортным ретроспективным, материалом для которого явилась когорта из 2029 москвичей (1046 мужчин и 983 женщины), обследованных дважды в ФГБУ ГНИЦ ПМ по единому протоколу (рис. 1). Отклик составил 64%. Когорта была сформирована из лиц, обследованных ранее в ФГБУ ГНИЦ ПМ в разные годы (1-й визит) и оставшихся живыми к моменту проведения 2-го скрининга (2-й визит). При 1-м скрининге (визите) пациенты были обследованы в рамках текущих эпидемиологических исследований – по международной советско-американской программе «Патогенез атеросклероза», программе «Значение дислипидотемий в развитии атеросклероза», союзной кооперативной программе «Эпидемиология ИБС и атеросклероза в различных регионах страны» и международной программе «МОНИКА», выполнявшейся под эгидой Всемирной организации здравоохранения.

Второе обследование являлось частью проспективного популяционного исследования «Стресс, старение и здоровье в России» (The Stress, Aging and Health Study in Russia – SAHR) [7]. Среднее время между обследованиями составило 21,8 года.

В исследовании использовался стандартный вопросник, включающий социально-демографические характеристики, поведенческие привычки, семейный и личный анамнез, регистрировались антропометрические характеристики (рост, масса тела), рассчитывался индекс массы тела, а также определялись натощак в сыворотке крови общий холестерин, холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицериды. Измерение АД проводилось стандартным сфигмоманометром на правой руке обследуемого в положении сидя после 5-минутного отдыха. Уровень АД измерялся двукратно с интервалом 2–3 мин. При анализе учитывалось среднее из двух измерений. АГ определялась при уровне САД ≥ 140 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт. ст., или если больной получает антигипертензивные препараты (АГП). Лечение считалось эффективным, если получающий АГП пациент имел АД $< 140/90$ мм рт. ст. Всем обследуемым регистрировалась электрокардиограмма (ЭКГ) в положении лежа на спине. Анализ ЭКГ проводился с помощью Миннесотского кода двумя независимыми специалистами с экспертизой третьего в случае несогласия. Диагноз стенокардии напряжения и инфаркта миокарда в анамнезе определялся по алгоритму Д.Роуза, а за изменения на ЭКГ ишемического характера определялись категории Миннесотского кода 1–1: 1–2 (выраженные зубцы Q) и 4–1, 4–2, и/или 5–1, 5–2 (ишемические изменения) без гипертрофии ле-

Рис. 1. Схема исследования.



вого желудочка, которая кодировалась как 3–1, 3–3. Более подробно критерии ИБС изложены ранее [8].

В анализ включались следующие переменные: пол, возраст, уровни САД и ДАД, статус лечения АГ, курение, ожирение, уровень холестерина, триглицеридов, холестерина ЛПВП, клинический профиль пациентов (наличие признаков ИБС).

На основании данных 1-го обследования в зависимости от уровня АД и статуса лечения был определен статус АГ, все обследованные разделены на 4 группы. Группу 1 составили лица с нормальным АД, соответственно, не принимавшие АГП; 2-ю – больные АГ, принимающие АГП и имеющие нормальный уровень АД; 3-ю – пациенты с АГ, которые не принимали лекарственных препаратов, понижающих АД. Больные АГ, принимающие лекарства, но не контролирующие АД, относились к 4-й группе.

Наблюдение за смертностью после 2-го обследования составило 3,7 года. За этот период зарегистрировано 154 случая смерти (см. рис. 1).

Все методы исследования были стандартизованы. Статистический анализ проводился с помощью системы статистического анализа SAS (версия 6.12). Применяли как стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений и стандартных ошибок и т.д.), так и известные критерии значимости (χ^2 , t-критерий Стьюдента, F-критерий Фишера). Кроме того, были использованы методы аналитической статистики: дисперсионно-ковариационный анализ в версии процедуры SAS PROC GLM (обобщенный линейный анализ), логистическая регрессия. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ ГНИЦ ПМ. Все участники исследования подписывали информированное согласие.

Результаты и обсуждение

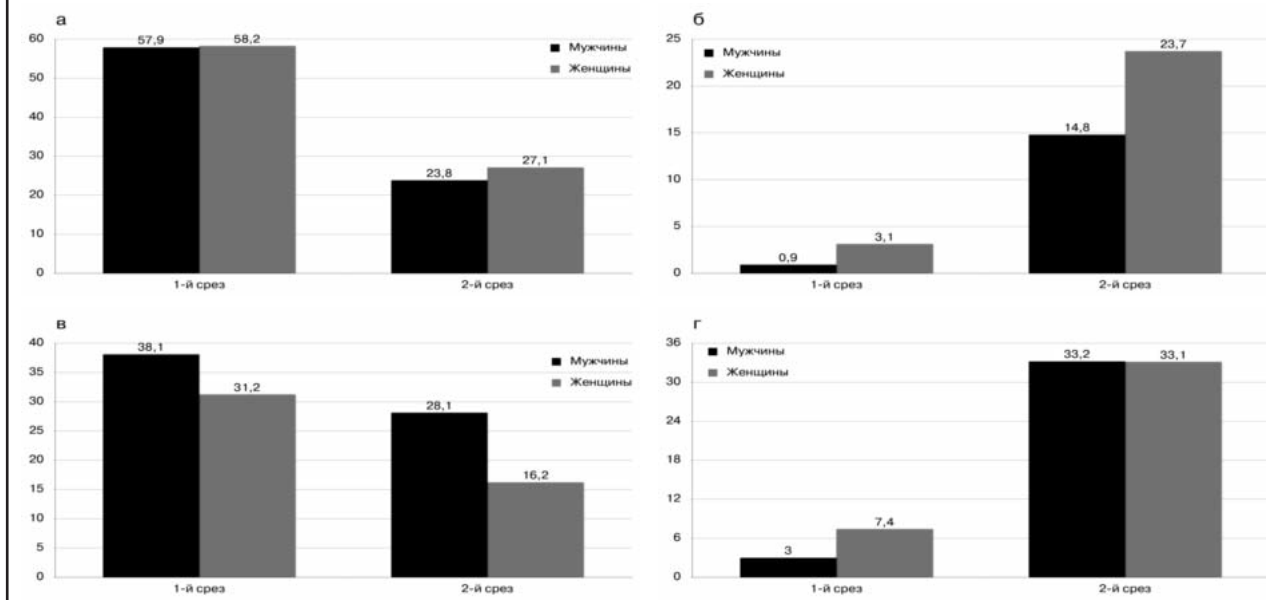
Характеристика изучаемой когорты на 1 и 2-м визите представлена в табл. 1. Как уже было отмечено ранее, АД увеличивается с возрастом [9–12], и, поскольку наша когорта постарела почти на 22 года, отмечено достоверное увеличение средних уровней САД. Изменения ДАД с возрастом отображаются П-образной кривой [13], поэтому неудивительно, что средние значения ДАД в изучаемой когорте снизились на 2-м визите. Эти изменения, выявленные и у мужчин, и у женщин, практически одинаковы, за исключением того, что подъем САД среди мужчин выражен более значительно: 17,6% против 7,8% у женщин (см. табл. 1). Соответственно, и прирост АГ у мужчин в 2 раза выше, чем у женщин. Интересно отметить, что подобные изменения САД и ДАД отмечаются как среди лиц с нормальным АД, так и среди получающих и не получающих терапию больных гипертонией [14].

Увеличение частоты АГ с возрастом до 90% впервые отмечено во Фремингемском исследовании [15]. В российском исследовании ЭПОХА, охватившем 9 субъектов Европейской части России, среди больных АГ наиболее часто встречались лица 50–59 лет (29,9%). Во многих эпидемиологических исследованиях показано, что в более молодом возрасте распространенность АГ выше среди мужчин, тогда как в более зрелом возрасте гипертония начинает преобладать среди женщин [16]. Так, по данным

Таблица 1. Клиническая характеристика изучаемой когорты в зависимости от скрининга (визита)

Показатель	Мужчины					Женщины				
	1-й визит		2-й визит		p	1-й визит		2-й визит		p
Возраст, лет	46,3	0,24	70,3	0,25	0,0001	48,6	0,29	68,1	0,24	0,0001
САД, мм рт. ст.	128,6	0,5	146,2	0,7	0,0001	132,6	0,74	140,5	0,74	0,0001
ДАД, мм рт. ст.	86,1	0,3	83,7	0,4	0,0001	83,3	0,41	79,7	0,39	0,0001
Артериальная гипертензия, %	42,0	1,5	76,2	1,3	0,0001	41,8	1,57	72,9	1,42	0,0001
Частота пульса, уд/мин	70,7	0,3	72,0	0,7	0,001	73,2	0,3	73,3	0,4	Н.з.
Холестерин, ммоль/л	5,6	0,3	5,7	0,3	Н.з.	5,7	0,04	6,3	0,04	0,0001
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,29	0,01	1,22	0,01	0,0001	1,44	0,01	1,35	0,01	0,0001
Триглицериды, ммоль/л	1,25	0,03	1,38	0,02	0,0001	1,08	0,02	1,39	0,02	0,0001
Ожирение, %	2,6	0,01	23,8	0,3	0,0001	2,7	0,01	28,3	0,2	0,0001
Гипертрофия левого желудочка, %	5,1	0,7	8,7	0,9	0,0001	2,2	0,5	7,1	0,8	0,0001
Стенокардия, %	2,3	0,5	31,1	0,4	0,0001	9,2	0,9	35,7	1,5	0,0001
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	2,0	0,3	10,1	0,7	0,0001	1,7	0,4	4,0	0,6	0,001
Ишемические изменения ЭКГ, %	1,1	0,3	10,2	0,9	0,0001	4,7	0,7	16,2	1,2	0,0001
Глубокие зубцы QQS, %	1,0	0,3	8,4	0,9	0,0001	0,2	0,2	3,8	0,6	0,0001
Курение, %					0,0001					Н.з.
Алкоголь					0,0001					

Рис. 2. Динамика статуса АГ у мужчин и женщин за период 21,8 года: а – группа нормального АД; б – группа эффективно леченных; в – группа не получающих АГП; г – группа не контролируемых АД.



P.Tanuseputro и соавт. [17], среди жителей Канады этот показатель увеличивается с возрастом и у мужчин, и у женщин, но в большей степени у последних (с 8,8% в возрастной группе 40–49 лет до 46,4% в группе 70–79 лет, тогда как у мужчин – с 9,7 до 37,7% соответственно). В описываемой нами когорте не выявлено достоверных гендерных различий в этом показателе: доля мужчин, страдающих гипертензией, возросла с 42,0 до 76,2% ($p < 0,0001$), доля женщин – с 41,8 до 72,9% ($p < 0,0001$); см. табл. 1.

Проблема чрезвычайно высокой распространенности АГ среди пожилого населения должна привлекать пристальное внимание медицинской общественности, так как анализ демографических показателей многих развитых стран показывает устойчивые тенденции старения населения, приводящие к увеличению доли пожилых пациентов в практике врачей многих специальностей. В американской популяции, по расчетам R.Heidenreich и соавт., с 2010 к 2030 г. распространенность АГ возрастет с 33,9 до 37,3%, что потребует увеличения прямых медицинских затрат почти в 3 раза [18].

Динамика других факторов риска практически одинакова у мужчин и женщин. В течение жизни происходят

поистине драматические изменения в состоянии здоровья человека: накопление атерогенных фракций липидов, появляется ожирение, резко возрастает частота признаков ИБС, более выраженных у мужчин. Лишь распространенность курения снизилась в когорте, но это, казалось бы, отрадное обстоятельство объясняется довольно просто. При таком накоплении болезней человек вынужденно бросает курить. И второе: курение – чрезвычайно опасный фактор, негативно влияющий на здоровье, унося десятки жизней ежегодно. Поэтому часть населения (мужчины) не представлена в когорте из-за преждевременной смерти.

Интересными, на наш взгляд, получились результаты анализа динамики частоты статуса АГ в выделенных группах. Число лиц с нормальным АД на 1-м визите составляло 1178 человек, тогда как на 2-м визите это число снизилось до 515, иначе говоря, доля нормального давления в анализируемой когорте снизилась более чем в 2 раза (рис. 2, а) как у мужчин, так и у женщин ($p < 0,0001$), и, соответственно, увеличилось число лиц с повышенным АД.

При анализе динамики статуса АГ в зависимости от приема АГП оказалось, что доля лиц, принимающих АГП

и достигших целевых значений, увеличилась с 0,9 до 14,8% среди мужчин и в большей степени – среди женщин – с 3,1 до 23,7% ($p < 0,0001$); рис. 2, г. Поражает удручающе низкий процент эффективности лечения 20 лет назад. Показатели приема АГП, эффективности лечения и контроля АД имеют выраженные географические различия, их отчетливый рост за последние годы отмечен во всем мире. Так, в России середины 1990-х годов, по данным, полученным при обследовании национальной выборки [19], эффективность лечения составляла 17,5% среди женщин и всего 5,7% среди мужчин, тогда как по данным Федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в РФ», проводимой в России в 2003–2010 гг., – 27,0 и 18,3% среди женщин и мужчин соответственно [20]. В развивающихся странах эти значения, как правило, ниже. Так, в Китае, по данным исследования InterASIA, охват лечением составил 28,2%, эффективно лечатся 28,8% лиц с АД и 8,1% всех гипертоников достигают целевых значений АД [21], в Румынии, по данным исследования SEPHEAR, – 38,8, 19,9 и 7,7% соответственно [22]. В развитых странах – от 1/3 до 1/2 гипертоников, 30–50% из которых лечатся эффективно. Так, G.Tossi и соавт., проанализировав данные по исследованиям в области гипертензии в Италии за период 2005–2011 гг., показали, что более 1/2 лиц, страдающих гипертензией, принимают АГП, но 37% лечатся эффективно [23]. По данным Health Survey for England, с 1994 по 1998 г. прием АГП в Великобритании увеличился с 31,6 до 38% [24]. В большей степени эффективность лечения увеличилась среди больных АД в США – с 32% (1976–1980 гг.) до 55% (1988–1991 гг.) и до 60,3% (2009–2010 гг.) [25]. По сравнению с другими развитыми странами наши успехи довольно скромны, так что следует применить больше усилий по изменению этого положения.

Необходимо отметить, что среди лиц, страдающих гипертензией, снизилась доля тех, кто не принимает АГП (рис. 2, б), как среди мужчин (с 38,1 до 28,1%; $p < 0,0001$), так и среди женщин (с 31,2 до 16,2%; $p < 0,0001$). Причем как при 1-м, так и при 2-м обследовании этот показатель был выше среди мужчин в сравнении с женщинами ($p < 0,001$). Уменьшение его может быть связано с появлением новых лекарственных средств и методов лечения, общим увеличением охвата лечением в мире, в большей степени в экономически развитых странах [16, 25]. Кроме того, как показывают многие исследователи, возраст положительно ассоциируется с увеличением частоты приема АГП [25, 26]. К сожалению, еще достаточное число больных не принимают АГП.

Наконец, весьма печальное обстоятельство. С одной стороны, увеличилось число принимающих лекарственные препараты, с другой – выросло число лиц, лечащихся неэффективно: с 3 до 33,2% и с 7,4 до 33,1% для мужчин и женщин соответственно ($p < 0,0001$); рис. 2, в. Стоит отметить, что низкая приверженность антигипертензивной терапии по-прежнему остается одной из важнейших проблем в практике врача. Несмотря на то что в целом растет доля пациентов, принимающих АГП, более 1/2 из них не контролируют АД. Так, в исследовании BP-CARE, охватившем 7860 гипертоников из стран Центральной и Восточной Европы, принимавших АГП и регулярно наблюдавшихся у врача, показано, что около 3/4 из них не контролировали свое АД [27]. При этом между странами наблюдались значимые отличия в средних значениях АД лечащихся лиц, страдающих гипертензией: от 139,1±16,2/82,6±13,9 мм рт. ст. в Чешской Республике до 154,6±19,8/93,2±10,9 мм рт. ст. на Украине. К сожалению, ситуация меняется чрезвычайно медленно. Современные исследования, как и 20 лет назад, демонстрируют печальные данные о недостаточном контроле АД. Следует уделять этой проблеме значительно больше внимания, демонстрировать положительные примеры, проводить обучающие семинары.

Международные и отечественные рекомендации подчеркивают необходимость раннего выявления и агрес-

Таблица 2. ОР общей смертности в зависимости от статуса АД

Статус АД	ОР	95% ДИ
Больные АД, принимающие лекарственные препараты и имеющие нормальный уровень АД	0,618	0,084–4,527
Лица с АД, которые не принимали АГП	1,564	1,107–2,208
Пациенты с АД, принимающие АГП, но не контролируемые АД	1,728	0,790–7,780

сивного снижения АД до целевого уровня [28–30]. Как показали в Европейском эпидемиологическом исследовании J.Redon и соавт., в странах, где АД контролируется лучше, к примеру в Австрии, Германии, Финляндии и Франции, отмечена наиболее низкая смертность от инсульта. Обратная ситуация наблюдается в странах, где АД контролируется хуже, – в Венгрии, Беларуси, странах Прибалтики, России [31]. В анализе, проведенном J.Staes и соавт., показано, что назначение антигипертензивной терапии лицам пожилым, с изолированной систолической гипертензией на 1/3 снижает риск возникновения инсульта и на 23% – риск возникновения сердечно-сосудистых событий [32]. R.Collins и S.MacMahon в обзоре, посвященном лицам с диастолической гипертензией, показали, что снижение ДАД на 5–6 мм рт. ст. в течение 5 лет вызывает сокращение частоты инсультов на 38–42% и на 14–16% – частоты коронарных событий [33].

Для нас представляло интерес изучить прогноз статуса АД. Был оценен риск общей смертности в изучаемых группах лиц, страдающих гипертензией, в зависимости от статуса лечения. Референсной была группа лиц, не имеющих гипертензии (табл. 2).

Наиболее низкий риск умереть отмечен в группе лиц, контролируемых свое АД (ОР 0,618; 95% ДИ 0,084–4,527), сравнительно с теми, кто имеет нормальное значение АД. Обращает на себя внимание тот факт, что риск смерти увеличивается у тех, кто имеет повышенное АД, независимо от того, принимает ли больной лекарственную терапию. Так, среди лиц, имеющих гипертензию и не принимающих АГП, риск умереть был в 1,5 раза выше в сравнении с референсной группой (ОР 1,564, 95% ДИ 1,107–2,208). Наибольший ОР общей смертности отмечается среди лиц, страдающих гипертензией, но неэффективно лечащихся (ОР 1,728; 95% ДИ 0,790–7,780).

Таким образом, оценивая естественное течение АД в популяции, хочется обратить особое внимание на следующее: стандартизованная по возрасту распространенность АД в России остается стабильно высокой, в то же время процесс старения населения в России неуклонно прогрессирует, увеличивая общее число лиц, страдающих гипертензией. АД достаточно просто выявляется, существуют современные эффективные и безопасные АГП. Кроме того, не вызывает сомнения, что для снижения в популяции риска смертности важен не столько факт приема АГП, сколько достижение целевых цифр АД.

Литература

1. Lawes CMM, Hoorn SV, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet* 2008; 371 (9623): 1513–8.
2. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360 (9349): 1903–13.
3. Kearney P, Whelton M, Reynolds K et al. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2004; 22: 1–19.
4. Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F, de la Cruz Troca JJ et al. Blood pressure in Spain: distribution, awareness, control, and benefits of a reduction in average pressure. *Hypertension* 1998; 32: 998–1002.
5. Falaschetti E, Chaudhury M, Mindell J, Poulter N. Continued Improvement in Hypertension Management in England: Results From the Health Survey for England 2006. *Hypertension* 2009; 53: 480–6.
6. Antikainen R, Jousilahti P, Tuomilehto J. Systolic blood pressure, isolated systolic hypertension and risk of coronary heart disease, strokes, cardiovascular disease and all-cause mortality in the middle-aged population. *J Hypertens* 1998; 16 (5): 577–83.
7. Shkolnikova M, Shalnova S, Shkolnikov V et al. Study protocol. Biological mechanisms of disease and death in Moscow: rationale and design of the survey on Stress Aging and Health in Russia (SAHR). *BMC*

- Public Health 2009; 9: 293. DOI: 10.1186/1471-2458-9-293, <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/9/293>
8. Abernathy JR, Thorn MD, Trobaugh GB. Prevalence of ischemic resting and stress electrocardiographic abnormalities and angina among 40- to 59-year-old men in selected US and USSR populations. *Circulation* 1988; 77: 270–8.
9. Sesso H, Stampfer M, Rosner B. Systolic and Diastolic Blood Pressure, Pulse Pressure, and Mean Arterial Pressure as Predictors of Cardiovascular Disease Risk in Men. *Hypertension* 2000; 36: 801–7.
10. Беленков Ю.Н., Фомин И.В., Бадин Ю.В. и др. Гендерные различия в распространенности и эффективности лечения артериальной гипертензии в Европейской части Российской Федерации: результаты исследования ЭПОХА-2007. *Проблемы женского здоровья*. 2011; 6 (4): 5–11.
11. Jeffrey A, Culter, Paul D, Sorlie, Michael Woltz et al. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in United States adults between 1988–1994 and 1999–2004. *J Hypertens* 2008; 52: 818–27.
12. Баланова Ю.А., Вилков В.Л., Доценко А.Н. и др. Результаты второго этапа мониторинга эпидемиологической ситуации по артериальной гипертензии в РФ (2005–2007), проведенного в рамках Федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в РФ». Информ.-статистич. сборник. М., 2008.
13. Lloyd-Jones D, Evans J, Levy D. Hypertension in Adults Across the Age Spectrum. Current Outcomes and Control in the Community. *JAMA* 2005; 294 (4): 466–72.
14. Wright JD, Hughes JP, Ostchega Y et al. Mean Systolic and Diastolic Blood Pressure in Adults Aged 18 and Over in the United States, 2001–2008. *National Center Health Statistics Reports* 2011; 35.
15. Levy D, Larson MG, Vasan RS et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275: 1557–62.
16. Kearney P, Whelton M, Reynolds K et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217–23.
17. Tanuseputro P, Manuel DG, Leung M et al. Risk factors for cardiovascular disease in Canada. *Can J Cardiol* 2003; 19 (11): 1249–59.
18. Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA et al. Forecasting the Future of Cardiovascular Disease in the United States: A Policy Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: 933–44.
19. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертензии в России. Информированность, лечение, контроль. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2001; 2: 3–7.
20. Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. *Кардиоваск. терапия и профилактика*. 2011; 1: 9–13.
21. Gu D, Reynolds K, Wu X et al. Prevalence Awareness, Treatment, and Control of Hypertension in China. *Hypertension* 2002; 40: 920–7.
22. Dorobantu M, Darabont RO, Badiu E, Ghiorghe S. Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension in Romania: Results of the SEPHAR Study. *Int J Hypertens* 2010; Article ID 970694; doi:10.4061/2010/970694
23. Tocci G, Rosei EA, Ambrosioni E et al. Blood pressure control in Italy: analysis of clinical data from 2005–2011 surveys on hypertension. *J Hypertens* 2012; 30 (6): 1065–74.
24. Primatesta P, Brookes M, Poulter NR. Improved hypertension management and control: results from the health survey for England 1998. *Hypertension* 2001; 38: 827–32.
25. Gu Q, Burt VL, Dillon CF, Yoon S. Trends in Antihypertensive Medication Use and Blood Pressure Control Among United States adults With Hypertension: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2001 to 2010. *Circulation* 2012; 126: 2105–14.
26. Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988–2008. *JAMA* 2010; 303: 2043–50.
27. Grassi G, Cifkova R, Laurent S et al. Blood pressure control and cardiovascular risk profile in hypertensive patients from central and eastern European countries: results of the BP-CARE study. *Eur Heart J* 2011; 32: 218–25.
28. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J Hypertens* 2013; 31 (7): 1281–357.
29. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клин. рекомендации. М., 2013; http://www.gipertonik.ru/clinical_recommendations
30. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Ботинцов С.А., Небуеридзе Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). *Системные гипертензии*. 2010; 3: 5–26.
31. Redon J, Olsen M, Cooper R et al. Stroke mortality and trends from 1990 to 2006 in 39 countries from Europe and Central Asia: implications for control of high blood pressure. *Eur Heart J* 2011; 32 (11): 1424–31; doi:10.1093/eurheartj/ehr045
32. Staessen J, Gasowski J, Wang J et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355: 865–72.
33. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994; 50 (2): 272–98.

Методы оценки симпатической активности у пациентов с рефрактерными к лечению системными гипертензиями

В.А.Григин, Н.М.Данилов, О.В.Сагайдак, Г.В.Щелкова, И.Е.Чазова
ИИК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России, Москва

Резюме

Несмотря на доступность современных лекарственных средств для лечения большинства сердечно-сосудистых заболеваний, наличие таких тяжелых недугов, как рефрактерная артериальная гипертензия и легочная гипертензия, привело к разработке патогенетически обоснованных инвазивных методов лечения этих состояний. Выявление потенциальных ответчиков на этапе отбора больных позволит детальнее взглянуть на патогенез и развитие данных нозологий, определить предикторы эффективности альтернативных методов лечения, а также разработать протокол ведения этих пациентов. Исходя из этого, в статье рассматриваются разнообразные методы оценки активности симпатического отдела вегетативной нервной системы как основного звена патогенеза в развитии системных гипертензий.

Ключевые слова: рефрактерная артериальная гипертензия, легочная гипертензия, вегетативная нервная система, симпатическая активность, радиочастотная денервация.

Methods of sympathetic activity evaluation in patients with systemic refractory hypertension

V.A.Grigin, N.M.Danilov, O.V.Sagaydak, G.V.Shelkova, I.E.Chazova

Summary

Despite the availability of modern medicines for treating the majority of cardiovascular diseases, the existence of such severe diseases as refractory arterial hypertension and pulmonary hypertension, has brought us to the development of the pathogenetic invasive method of such conditions treatment. Identification of potential responses at the stage of patients selection will help us to see in details the pathogenesis and development of this nosology, to determine the predictors of the efficacy of alternative methods of treatment and to develop the protocol for these situations. From there, the article discusses various methods of activity evaluation of the sympathetic part of the vegetative nervous system as the main sector of pathogenesis of systemic hypertension development.

Key words: refractory hypertension, pulmonary hypertension, vegetative nervous system, sympathetic activity, radiofrequency denervation.

Сведения об авторах

Григин Владимир Алексеевич – аспирант отд. гипертензии ИИК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК
Данилов Николай Михайлович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. гипертензии ИИК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК
Сагайдак Олеся Владимировна – аспирант отд. гипертензии ИИК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК
Щелкова Галина Владимировна – аспирант отд. гипертензии ИИК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК
Чазова Ирина Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАМН, дир. ИИК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Введение

В структуре патогенеза большинства сердечно-сосудистых заболеваний ведущую роль играет гиперактивность симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС). Повышенная симпатическая активность не только является причиной развития патологических состояний, но и зачастую определяет прогноз заболевания. К подобным недугам относятся такие тяжелые заболевания, как рефрактерная артериальная гипертензия (РАГ) и легочная гипертензия (ЛГ). Активация симпатической нервной системы (СНС) и вазоконстрикция при этих заболеваниях являются одними из основных механизмов повышения давления в большом (при РАГ) и малом (при ЛГ) кругах кровообращения. Богатая сеть эфферентных нервных сплетений, локализующаяся вдоль почечных и легочных артерий, позволяет исследователям рассматривать эти области в качестве зон потенциального воздействия на активность СНС.

Проведенные многочисленные научные исследования по изучению симпатической иннервации органов (рис. 1, 2), а также накопленный богатый клинический опыт явились предпосылками разработки в 2003 г. новой методики лечения РАГ – радиочастотной денервации (РДН) почечных артерий [1]. Кроме этого, с 2013 г. также стала использоваться методика РДН легочных артерий для лечения пациентов с ЛГ [2, 3]. В отличие от последней денервация почечных артерий уже несколько лет широко используется кардиологами во всем мире. В рамках этой методики проведен целый ряд крупных исследований, наиболее масштабными из которых являются Symplcity HTN.

Несмотря на теоретическую обоснованность РДН, на практике не у всех пациентов наблюдается выраженный гипотензивный эффект после вмешательства. Так, первые исследования Symplcity продемонстрировали высокую эффективность и безопасность методики, однако результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования Symplcity HTN-3 не подтвердили оптимистичных предварительных данных, и выбранные конечные точки эффективности достигнуты не были [4]. Существуют разные версии, объясняющие причину полученных неудовлетворительных результатов. По мнению экспертов, в недостаточной эффективности процедуры, вероятно, не последнюю роль сыграло отсутствие соответствующего опыта специалистов, ее выполнявших. Другой причиной могут быть недостаточно жесткие критерии отбора больных для проведения вмешательства и, как следствие – вероятность применения РДН у больных псевдорезистентной АГ. Не исключено также, что одной из причин является превалирование того или иного фактора в патогенезе РАГ у разных больных. Так, возможно, у одних пациентов доминирующую роль в развитии заболевания играют именно гиперактивация СНС и вазоконстрикция, в то время как у других в основе патогенеза лежат нарушение эластичности сосудов и пролиферация гладкомышечных клеток, а вазоконстрикция играет второстепенную роль. Таким образом, ожидать выраженного эффекта от денервации у последних не приходится. На сегодняшний день стандартный набор обследований не позволяет выявить больных, у которых заболевание обусловлено прежде всего избыточной активностью СНС, поэтому оценка ее активности – достаточно сложная задача. Большая часть опубликованных исследований по изучению СНС проводилась у пациентов с сердечной недостаточностью (где особенно велика роль избыточной активности СНС) [5], однако полученные данные можно экстраполировать и на популяцию пациентов с РАГ и ЛГ разного генеза.

В большинстве развитых стран для оценки активности симпатического отдела ВНС помимо лабораторных показателей используются пять основных подходов: анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР), функциональные пробы, изучение спилловера норадреналина, микро-нейрография и методики визуализации скоплений симпатических нервных волокон [6].

Вариабельность сердечного ритма

Регистрация частоты сердечных сокращений (ЧСС) и оценка ВСР являются наиболее доступными и наименее затратными методами, позволяющими судить об активности СНС. Физическая нагрузка или стресс посредством активации симпатических β -адренорецепторов синусового узла приводят к увеличению ЧСС, а прекращение действия стрессового фактора и состояние покоя, напротив, приводят к преобладанию парасимпатической импульсации, стимуляции М-холинорецепторов синусового узла и уменьшению ЧСС [7]. На ЧСС также влияют фазы дыхания. Во время вдоха угнетается парасимпатическое влияние и ускоряется ритм сердца. Во время выдоха сердечная деятельность замедляется за счет активации блуждающего нерва. Таким образом, ЧСС является реакцией организма на действие раздражителей внутренней и внешней среды, а изменение ритма сердца будет ответной реакцией на изменение каких-либо факторов и регулируется симпатическим и парасимпатическим отделами нервной системы.

Оценка ВСР – это количественный анализ *RR*-интервалов, измеряемых по данным электрокардиографии (ЭКГ) за определенный промежуток времени. При этом можно нормировать анализ либо по числу кардиоциклов, либо по продолжительности записи. Рабочая комиссия European Society of Cardiology и North American Society of Pacing and Electrophysiology предложила стандартизировать время регистрации ЭКГ, необходимое для адекватной оценки параметров ВСР: для изучения временных характеристик принято использовать короткую (5 мин) и длинную (24 ч) записи ЭКГ [8].

Благодаря изучению ВСР можно получить информацию о влиянии на работу сердца ВНС и ряда гуморальных и рефлекторных факторов. Следует отметить, что изменение ВСР является независимым предиктором повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений [9–12].

Вариабельность может быть оценена разными способами, но в основном осуществляют оценку во временном и частотном диапазонах. В первом случае вычисляют специально разработанные показатели на основе записи интервалов *NN* в течение длительного времени (где *NN* – общее количество *RR*-интервалов синусового происхождения). Вычисляемые показатели используют для оценки общей вариабельности, низкочастотных и высокочастотных компонентов: стандартное отклонение *NN*-интервалов (*SDNN*) и средних значений *NN*-интервалов (*SDANN*), среднее значение стандартных отклонений *NN*-интервалов (*SDNNi*) и др.

Исследование ВСР по второму методу – в частотном (спектральном) диапазоне – позволяет анализировать выраженность колебаний разной частоты в общем спектре. Для этого стандартизованы диапазоны частот: высокочастотный 0,15–0,4 Гц (HF), низкочастотный 0,04–0,15 Гц (LF), очень низкочастотный 0,003–0,04 Гц (VLF) и ультра-низкочастотный – менее 0,003 Гц (ULF). Для разных состояний характерно преобладание тех или иных диапазонов.

Совместный временной и частотный анализ значительно увеличивает объем информации об изучаемых процессах и явлениях разной природы, так как временные и частотные свойства взаимосвязаны. По полученным данным можно судить о доминировании того или иного физиологического механизма регуляции сердечного ритма. Для пациентов с АГ характерно снижение указанных ранее показателей (в большей степени высокочастотных), что свидетельствует о высоком симпатическом тоне [13–15].

Функциональные пробы

Проведение функциональных проб, позволяющих измерить активность симпатического и парасимпатического отделов ВНС, дает дополнительную информацию об их активности и чувствительности. Для оценки симпатического тонуза используются следующие кардиоваскулярные тесты: ортостатическая проба с оценкой барорефлексов, проба с изометрической нагрузкой и проба Вальсальвы.

Наибольшее скопление барорецепторов располагается в каротидном синусе и дуге аорты. При растяжении сосудов происходит стимуляция барорецепторов, афферентные импульсы от которых поступают в сосудодвигательный центр продолговатого мозга, что приводит к снижению сосудистого тонуса и, как следствие – снижению артериального давления (АД). Барорефлексы участвуют в поддержании относительно постоянного АД при изменении положения тела в пространстве. На этом факте основано проведение активной ортостатической пробы. Снижение АД при переходе человека из горизонтального положения в вертикальное приводит к стимуляции барорефлексов, активации СНС, что предотвращает дальнейшее снижение АД. При резком изменении положения тела допускается снижение АД на 10 мм рт. ст. по сравнению с исходным. Снижение АД более чем на 25 мм рт. ст. свидетельствует о недостаточной активности симпатического отдела ВНС. Дополнительные данные во время пробы можно получить, если параллельно оценивать ВРС. При проведении ортостатической пробы необходимо учитывать, что возрастные изменения в сосудах, длительный прием некоторых лекарственных препаратов (например, β -адреноблокаторов) могут нарушать барорефлекторный контроль.

Известно, что изометрическая нагрузка вызывает повышение АД и ЧСС [16]. Тесты с изометрической нагрузкой могут быть использованы для оценки активности СНС. Для этого на протяжении теста (равная сила нагрузки контролируется динамометром) измеряется диастолическое АД (ДАД) исходно и на 3-й минуте. В норме у здоровых людей повышение ДАД должно превышать 15 мм рт. ст. Прирост ДАД < 10 мм рт. ст. говорит о недостаточном тонусе СНС.

ЧСС зависит не только от факторов внешней среды, вызывающих активацию того или иного отдела нервной системы, но и от фаз дыхания. Во время глубокого вдоха активность блуждающего нерва угнетается и происходит увеличение ЧСС. При форсированном выдохе, наоборот, блуждающий нерв раздражается, что вызывает закономерные изменения общего периферического сосудистого сопротивления и АД. Активация блуждающего нерва и раздражение барорецепторов вызывают замедление сердцебиения [17]. Изменение АД отражает состояние сосудодвигательных волокон СНС, а отношение максимальной ЧСС к минимальной (коэффициент Вальсальвы) – симпатическое и парасимпатическое взаимодействие.

Измерение уровня норадреналина

Норадреналин является главным нейромедиатором в симпатическом отделе ВНС, образующимся в везикулах синаптических окончаний из своего предшественника дофамина. Помимо этого, норадреналин является гормоном мозгового вещества надпочечников и обладает мощным вазопрессорным действием. Ряд проведенных исследований показал взаимосвязь между уровнем норадреналина и активностью СНС у больных АГ [18–20]. Тем не менее определение концентрации нейромедиатора в плазме крови не может использоваться как индекс функционального состояния СНС, так как на общую концентрацию норадреналина влияют разные факторы [21]. Учитывая это, позднее был разработан способ количественной оценки высвобождения нейромедиатора из синаптических окончаний, основанный на методике изотопного разбавления меченого тритием норадреналина (в англоязычной литературе – *spillover noradrenaline*); рис. 3 [22]. Данная методика продемонстрировала повышение почечного спilloвера норадреналина в несколько раз у больных РАГ, что указывает на повышенный тонус СНС у этих пациентов [23]. Основываясь на таких результатах, некоторые авторы предполагают, что гиперактивация СНС является причиной устойчивой к медикаментозному лечению АГ [24]. В настоящее время данные исследований, в которых для лечения РАГ применяется РДН, продемонстрировали значительное снижение по-

Рис. 1. Схема иннервации почек. Gibson, Calif Med 1936.

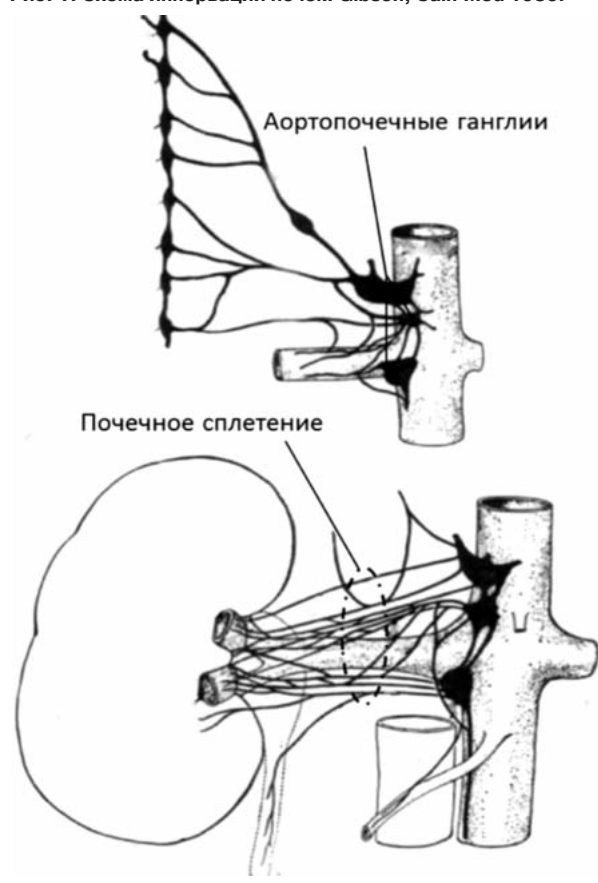


Рис. 2. Автономная иннервация легких. Koeppen & Stanton: Berne and Levy Physiology, 6th Ed.

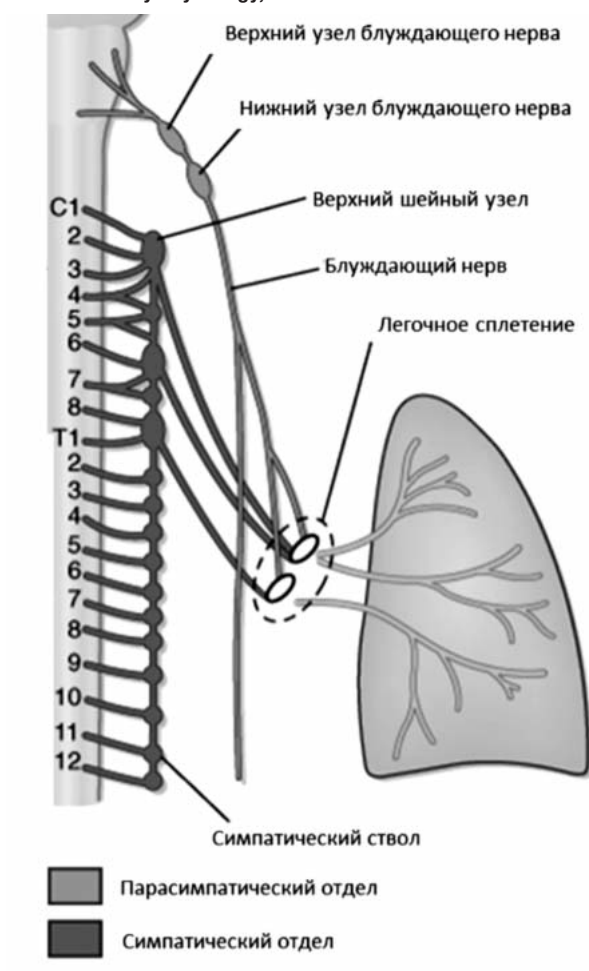


Рис. 3. Схема определения спилловера норадреналина (НА).



Примечание. НА – норадреналин.

Рис. 4. Микронейрография. Позиционированный микроэлектрод в проекции малоберцового нерва.



чечного спилловера норадреналина, а значит, и активности СНС после вмешательства [25]. Вероятно, определение спилловера норадреналина является наиболее перспективным предиктором эффективности денервации.

Микронейрография

Микронейрография наряду с определением уровня норадреналина является одним из основных методов оценки активности СНС. Данная методика позволяет напрямую количественно оценивать активность эфферентных симпатических нервов. Во время этого исследования вольфрамовый микроэлектрод вводят в малоберцовый или большеберцовый нерв и, оценивая показатели нейрограммы, позиционируют его на симпатические волокна (рис. 4). В зависимости от локализации микроэлектрода различают мышечную и кожную микронейрографию. Несмотря на инвазивный характер исследования, методика относительно безопасна. В исследованиях на животных, а позднее и у человека, было показано наличие избыточной активности СНС у больных с гипертонической болезнью [26] и сердечной недостаточностью [27, 28]. Микронейрография, кроме оценки локального тонуса СНС, показывает и уровень системной симпатической активности, что было продемонстрировано в работах с использованием РДН, где воздействие на нервные волокна носило местный характер [29, 30].

Однофотонная эмиссионная томография с введением метайодбензилгуанидина

Метод визуализации симпатических нервных окончаний при помощи меченного радиоактивным йодом метайодбензилгуанидина применялся в экспериментальных работах еще с 1986 г. Метод основан на введении метайодбензилгуанидина (структурный аналог норадреналина), меченного йодом-123, с последующей регистрацией излучения эмиссионным томографом. Препарат позволяет визуализировать распределение симпатических нервных окончаний, косвенно судить о плотности β_1 -адренорецепторов, процессах секреции норадреналина и его обратного нейронального захвата [31]. У пациентов с РАГ и артериальной ЛГ важно оценить не только глобальную активность СНС, но и локальное скопление симпатических волокон в почечных и легочных артериях соответственно. Для этого сейчас ведутся разработки специальных программ исследования, позволяющих получить необходимые данные.

Лабораторные методы исследования

Лабораторные методы оценки активности СНС основываются на принципах физиологии симпатического отдела ВНС. Как уже было сказано ранее, медиатором, участвующим в передаче нервного импульса в СНС, является норадреналин, который вырабатывается в нервных окончаниях постганглионарных отростков адренергических нейронов, а также в мозговом слое надпочечников вместе с другим катехоламином – адреналином. При эмоциональном стрессе, когда происходит чрезмерная активация СНС, выброс катехоламинов в надпочечниках может увеличиваться более чем в 10 раз, таким образом, контроль катехоламинов крови является важным диагностическим критерием при хроническом гипертонусе СНС. Помимо участия в синаптической передаче сигнала, катехоламины мозгового вещества надпочечников участвуют и в обменных процессах, в связи с чем им приписывают функцию метаболических гормонов. Они усиливают высвобождение свободных жирных кислот из подкожной жировой ткани, образование глюкозы и лактата из гликогена. Кроме того, адреналин относится к контринсулярным гормонам. Неслучайно в одном из исследований с участием 50 больных РАГ в группе пациентов, которым была проведена РДН, через 3 мес наряду со снижением АД отмечалось значимое снижение уровня глюкозы и инсулина крови [32]. Учитывая описанные факты, для оценки активности СНС целесообразным является измерение следующих параметров в периферической крови: адреналина и норадреналина, свободных жирных кислот, глюкозы, лактата (молочной кислоты), инсулина. В совокупности с инструментальными методами использование лабораторных показателей поможет с большой долей достоверности судить об уровне активности СНС.

Выводы

Избыточная активность СНС является важным звеном патогенеза таких заболеваний, как РАГ и артериальная ЛГ. Выявление маркеров симпатической гиперактивности позволит внести ясность в изучение причин развития ранее перечисленных заболеваний, а также разработать эффективные патогенетические методы лечения. В настоящее время ведутся многочисленные научные работы по внедрению в клиническую практику таких методик, как РДН почечных и легочных артерий, стимуляция барорецепторов каротидного синуса, конечной точкой воздействия которых является устранение симпатического гипертонуса. Однако, учитывая отсутствие «золотого стандарта» среди методов исследования гиперактивности симпатического отдела ВНС, изучение данной проблематики в настоящее время представляет особый интерес.

В отделе гипертонии ФГБУ РКНПК Минздрава России был разработан алгоритм оценки базовой активности СНС, что потенциально может служить критерием отбора пациентов, у которых денервация почечных артерий

способна привести к эффективному снижению АД. Модифицированный вариант такого алгоритма можно также использовать и для пациентов с ЛГ, которым показана денервация легочных артерий. Разработка протокола на этапе отбора больных, основанная на профиле симпатической активности с использованием разных инструментальных методов исследования и нейрогуморального анализа, позволит в будущем рассчитывать на существенный эффект от проводимого лечения.

Литература

1. Papademetriou V, Doumas M, Tsioufis K. Renal Sympathetic Denervation for the Treatment of Difficult-to-Control or Resistant Hypertension. *Int J Hypertens* 2011; 2011: 196518; doi: 10.4061/2011/196518
2. Chen SL, Zhang YJ, Xie DJ et al. Percutaneous pulmonary artery denervation completely abolishes experimental pulmonary arterial hypertension in vivo. *Eurointervention* 2013; 9 (2): 269–76.
3. Chen SL, Zhang FF, Xu J et al. Pulmonary Artery Denervation to Treat Pulmonary Arterial Hypertension: The Single-Center, Prospective, First-in-Man PADN-1 Study (First-in-Man Pulmonary Artery Denervation for Treatment of Pulmonary Artery Hypertension). *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 (12): 1092–100.
4. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014; 370: 1393–401.
5. Patel HC, Rosen SD, Alistair I et al. Targeting the autonomic nervous system: Measuring autonomic function and novel devices for heart failure management. *Int J Cardiol* 2013; 170: 107–17.
6. Floras J. Sympathetic nervous system activation in human heart failure: clinical implications of an updated model. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 375–85.
7. Buchheit M, Laursen PB, Abmaidi S. Parasympathetic reactivation after repeated sprint exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 293: H133–H141.
8. Guidelines. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J* 1996; 17: 354–81.
9. Appel ML, Saul JP, Berger RD, Cohen RJ. Closed loop identification of cardiovascular circulatory mechanisms. *Computers in Cardiology* 1989. Los Alamitos: IEEE Press, 1990; 3–7.
10. Corr PB, Yamada KA, Witkowski FX. Mechanisms controlling cardiac autonomic function and their relation to arrhythmogenesis. In: Fozzard HA, Haber E, Jennings RB et al. *Heart and Cardiovascular System*, New York: Raven Press, 1986; p. 1343–403.
11. Schwartz PJ, Priori SG. Sympathetic nervous system and cardiac arrhythmias. In: Zipes DP, Jalife J eds. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. Philadelphia: WB Saunders, 1990; p. 330–43.
12. Levy MN, Schwartz PJ. Vagal control of the heart: Experimental basis and clinical implications. *Armonk: Future*, 1994.
13. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. *Вариабельность ритма сердца*. М.: СтатКо, 1998.
14. Habib GB. Reappraisal of heart rate as a risk factor in the general population. *Eur Heart J* 1999; (Suppl. H): H2–H10.
15. Parati G, Saul GP, Di Rienzo M, Mancia G. Spectral analyses of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation. A critical appraisal. *Hypertension* 1995; 25: 1276–86.
16. Tsuji H, Venditti FJ, Manders ES et al. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort: The Framingham Study. *Circulation* 1994; 90: 878–83.
17. Аронов Д.М., Лупанов В.П. *Функциональные пробы в кардиологии*. М.: Медицина, 2003; с. 296.
18. Borresen J, Lambert ML. Autonomic control of heart rate during and after exercise: Measurements and implications for monitoring training status. *Sports Med* 2008; 38: 633–46.
19. Esler M, Jackman G, Bobik A et al. Norepinephrine kinetics in essential hypertension. Defective neuronal uptake of norepinephrine in some patients. *Hypertension* 1981; 3: 149–56.
20. Esler M, Hasking G, Willett I et al. Editorial review: noradrenaline release and sympathetic nervous system activity. *J Hypertens* 1985; 3: 117–29.
21. Esler M, Eikelis N, Schlaich M et al. Human sympathetic nerve biology: parallel influences of stress and epigenetics in essential hypertension and panic disorder. *Ann NY Acad Sci* 2008; 1148: 338–48.
22. Meredith IT, Eisenhofer G, Lambert GW et al. Plasma noradrenaline responses to head-up tilt are misleading in autonomic failure. *Hypertension* 1992; 19: 628–33.
23. Esler M, Jackman G, Bobik A et al. Determination of norepinephrine apparent release rate and clearance in humans. *Life Sci* 1979; 25: 1461–70.
24. Mancia, Grassi. *Circ Res* 2014; 114: 1804–14.
25. Esler M, Lambert E, Schlaich M. Point: Chronic activation of the sympathetic nervous system is the dominant contributor to systemic hypertension. *J Appl Physiol* 2010; 109: 1996–8.
26. Krum H, Schlaich MP, Whitbourn R et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009; 373: 1275–81.
27. Smith P et al. *Am J Hypertens* 2004; 17: 217–22.
28. Leimbach W, Wallin B, Victor R et al. Direct evidence from intraneural recordings for increased central sympathetic outflow in patients with heart failure. *Circulation* 1986; 73: 913–9.
29. Barretto A, Santos A, Munhoz R et al. Increased muscle sympathetic nerve activity predicts mortality in heart failure patients. *Int J Cardiol* 2009; 135: 302–7.
30. Schlaich M, Sobotka P, Krum H et al. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med* 2009; 361: 932–3.
31. Bengel F. Imaging targets of the sympathetic nervous system of the heart: translational considerations. *J Nucl Med* 2011; 52: 1167–70.
32. Maboud F et al. Effect of Renal Sympathetic Denervation on Glucose Metabolism in Patients With Resistant Hypertension. *Circulation* 2011; 123: 1940–6.

Значение компьютерной пульсоксиметрии в практике врача-кардиолога

А.В.Аксенова, Е.М.Елфимова, П.В.Галицин, Ш.Б.Гориева, Т.Д.Бугаев, О.О.Михайлова, А.Ю.Литвин, А.Н.Рогоза, И.Е.Чазова
ИИК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России, Москва

Резюме

Работа велась в два этапа: на первом этапе изучались возможности проведения компьютерной пульсоксиметрии в качестве скринингового метода для диагностики нарушений дыхания во время сна у больных кардиологического профиля в стационарных условиях, на втором – проводилось скрининговое исследование для оценки распространенности синдрома обструктивного апноэ сна у той же категории больных.

В сравнительное исследование двух методов – кардиореспираторного мониторирования, имеющего 4 канала (проводилось мониторирование прибором «Кардиотехника-07» компании «Инкарт», Россия), и компьютерной пульсоксиметрии (прибором PulseOx 7500, SPO medical, Израиль) были включены 70 пациентов (70% мужчин и 30% женщин), средний возраст которых составил 55,5±11,2 года. Чувствительность метода компьютерной пульсоксиметрии при выявлении нарушений дыхания во время сна (количество эпизодов более 5 за 1 ч, снижение сатурации более чем на 3%) составила 94,4%, специфичность – 79,2%, прогностическая ценность положительного результата – 91,1%, отрицательного – 86,4%, точность – 87,7%.

В скрининговое исследование включались каждый пятый, поступающий в ИИК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК; пациенты из отделов сердечно-сосудистой хирургии, неотложной кардиологии, отдела хронической сердечной недостаточности, пациенты с болезнями органов дыхания (хроническая обструктивная болезнь легких, астма), учитывая предпочтительность у пациентов данных групп проведения полного полисомнографического исследования для более точной диагностики имеющихся нарушений дыхания, не принимали в нем участие. В статистический анализ вошли 206 пациентов. Средний возраст составил 68,4±13,7 года, индекс массы тела – 32,9±5,5 кг/м² (43,6% мужчин и 56,3% женщин). Не имели нарушений сатурации крови в ночное время (индекс десатураций менее 5) 22,4% обследованных пациентов. От 5 до 15 событий в час было зафиксировано у 31,1% пациентов, от 15 до 30 событий в час – 31,1% и более, 30 событий в час – 23,9%. Таким образом, нарушения дыхания разной степени выраженности имели 77,4% случайным образом отобранных в исследование пациентов.

Ключевые слова: нарушения дыхания во время сна, синдром обструктивного апноэ сна, компьютерная пульсоксиметрия, кардиореспираторное мониторирование, сравнительное исследование, скрининг.

Role of the Pulse Oximetry in the cardiologist's practice

AV.Aksenova, E.M.El'fimova, P.V.Galitsin, S.B.Goriyeva, T.D.Bugayev, O.O.Mikhailova, A.Yu.Litvin, A.N.Rogoza, I.E.Chazova

Summary

The study had two phases: the first phase of exploring the possibility of a computer pulse oximetry as a screening method for the diagnosis of respiratory disorders during sleep in patients with cardiac profile in steady-state conditions, the second – a screening study of prevalence of obstructive sleep apnea in the same category of patients. In a comparative study of two methods: cardiorespiratory monitoring (4 channels, beld monitoring device «Kardiotekhnika-07», «Incart», Russian, and computer pulse oximetry device PulseOx 7500, SPO medical, Israel) included 70 patients (70% men and 30% of women), mean age $55,5 \pm 11,2$ years. The sensitivity of the computed pulse oximetry in detecting disorders of breathing during sleep (number of episodes of more than 5 per hour, reducing the saturation of more than 3%) was 94,4%; specificity – 79,2%; positive predictive value – 91,1%; negative – 86,4%; accuracy – 87,7%. In a screening study included every fifth patient entering the Russian Cardiology Research and Production Complex MH of the Russian Federation. Patients of the departments of cardiovascular surgery, emergency cardiology department of chronic heart failure, patients with respiratory diseases COPD, asthma were excluded. Statistical analysis included 206 patients. Median age was $68,4 \pm 13,7$ years, BMI – $32,9 \pm 5,5$ kg/m², 43,6% of men and 56,3% of women. From 5 to 15 events per hour was observed in 31,1% of patients, from 15 to 30 events/h – 31,1% and more than 30 events per hour – 23,9%. Thus, respiratory disorders of varying severity were in 77,4% randomly sampled in the study patients.

Key words: disorders of breathing during sleep, obstructive sleep apnea, computer pulse oximetry, cardiorespiratory monitoring, comparative study, screening.

Сведения об авторах

Аксенова Анна Владимировна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отд. гипертонии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК
 Елфимова Евгения Михайловна – лаборант-исследователь отд. гипертонии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК
 Галицин Павел Васильевич – науч. сотр. отд. гипертонии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК
 Гориева Шура Бодзиевна – канд. мед. наук, сотр. отд. новых методов диагностики ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК
 Бузаев Тимофей Дмитриевич – аспирант отд. гипертонии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК
 Михайлова Оксана Олеговна – ординатор отд. гипертонии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК
 Литвин Александр Юрьевич – д-р мед. наук, рук. лаб. апноэ сна, вед. науч. сотр. отд. гипертонии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК
 Рогоза Анатолий Николаевич – д-р биол. наук, проф., рук. отд. новых методов диагностики ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК
 Чазова Ирина Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАМН, зам. ген. дир. по науч. работе, дир. ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

В 2003 г. Американская академия сна классифицировала все диагностические системы, используемые для уточнения нарушений дыхания во время сна, на 4 типа [1]. Уровень доказательности их использования соответствовал типу, зависел от количества регистрируемых параметров и отражал объем информации, получаемой при проведении исследования.

К 4-му, наиболее простому типу, были отнесены одноили двухканальные скрининговые системы, измеряющие уровень сатурации крови изолированно или совместно с дыхательным потоком воздуха. Скрининговые полиграфические системы 3-го типа должны иметь как минимум 4 канала: 2 канала дыхательных движений или канал дыхательных движений и дыхательного потока, а также пульс и сатурацию крови. Ко II уровню доказательности принадлежит портативная полисомнография (2-й тип) – система, записывающая более 7 каналов: электроэнцефалограмму, электрокардиограмму (ЭКГ), электромиограмму, электроокулограмму, дыхательные усилия, дыхательный поток, сатурацию крови. Стационарная полисомнография, считающаяся «золотым стандартом», относится к I-му типу диагностических систем. Ко всем перечисленным каналам записи присоединяется и ночная видеозапись.

Безусловно, диагностические системы 1 и 2-го типа имеют явное преимущество при определении диагноза пациента с нарушением сна. Диагностические системы 3 и 4-го типа не отражают структуру сна полностью, и их использование не рекомендуется для проведения скрининга населения, а также у пациентов низкого риска вероятности наличия диагноза синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС). Эти выводы нашли свое отражение и в публикации «Европейского респираторного журнала» в 2013 г.

Jaime Corral-Peñafiel и соавт. [2] советуют использовать системы 3 и 4-го типа у пациентов с высоким и средним риском наличия СОАС при отсутствии других причин нарушений сна, сердечной недостаточности (СН), гиповентиляционного синдрома, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), перенесенного инсульта.

Учитывая невысокий уровень оснащенности российских медицинских центров, для диагностики такого широко распространенного заболевания, как СОАС, целесообразно изучение возможности использования компьютерной пульсоксиметрии для скрининга и диагностики. Первые работы, посвященные изучению применения компьютерной пульсоксиметрии в качестве скрининговой методики проводились в ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК уже в 2002 г. [3]. К преимуществам этого метода можно отнести портативность устройства, простоту установки, запись основного сигнала, указывающего на

тяжесть состояния, – сигнала оксигенации. Данные системы скрининга дешевле, чем более сложные системы, такие как полисомнографические и кардиореспираторные мониторы, и требуют минимальных временных затрат для установки и расшифровки полученных данных. К ограничениям в применении следует отнести следующие характеристики приборов: а) невозможность оценки всех аспектов СОАС; б) связанные с минимальным количеством регистрируемых сигналов и возможной их потерей по техническим причинам.

Исследования для сравнения степени совпадения (соотношения) результатов классического полисомнографического исследования и пульсоксиметрии проводились неоднократно. По данным опубликованных сравнительных исследований, например метаанализа Nikolaus Netzer и соавт. [4], колебания значений специфичности составили от 57,8 до 100%, чувствительности – от 38 до 98%. Наилучшее соотношение чувствительности и специфичности было достигнуто в исследованиях Vazquez и соавт. (2000 г.) при участии 246 человек, индекс – более 15 событий в час (чувствительность – 98%, специфичность – 88%), а также Golpe и соавт. (1999 г.) – 116 человек, индекс – более 10 событий в час (чувствительность – 84%, специфичность – 97%).

В связи с этим мы поставили целью нашей работы изучение возможности проведения компьютерной пульсоксиметрии в качестве скринингового метода для диагностики нарушений дыхания во время сна у больных кардиологического профиля в стационарных условиях в сравнении с результатами кардиореспираторного мониторинга, имеющего 4 канала. Планировалась оценка чувствительности, специфичности и прогностической ценности положительного и отрицательного результата, а также точности метода. Для этого одновременно проводилось мониторирование прибором «Кардиотехника-07» (компания «Инкарт», Россия) и компьютерная пульсоксиметрия прибором PulseOx 7500 (SPO medical, Израиль).

Холтеровский регистратор «Кардиотехника» регистрирует каналы ЭКГ, 1 канал реограммы и 1 канал акселерометра. Каналы ЭКГ и канал реограммы являются измерительными и проверяются в соответствии с методикой органами Ростест. Алгоритм работы собственно регистратора заключается в измерении сигналов и записи мгновенных значений с установленной частотой дискретизации в энергонезависимую память прибора.

Для анализа сигналов записанной информации используются программы обработки данных мониторинга, обеспечивая в том числе и возможность просмотра всех записанных сигналов для визуальной оценки с

последующим автоматическим расчетом статистических характеристик наблюдаемых феноменов. Рассчитываются стандартные статистики – минимальные, максимальные и средние за период, а также некоторые специальные: циркадный индекс и т.п. Эти алгоритмы сочетают использование строгих логических критериев и вероятностных схем, таких как неоднородная диагностическая процедура Вальда и ей подобные.

Прибор PulseOx 7500 был выбран нами как один из наиболее точных представителей своего класса. Он обеспечивает регистрацию сигнала с дискретностью 1 раз в несколько секунд (от 1 до 10 с), применяемая рефракционная (отражающая) технология регистрации сигнала минимизирует двигательные артефакты во сне. Данная технология также устраняет артефакты, обусловленные изменениями ногтевой пластинки. Таким образом, за 8 ч сна компьютерный пульсоксиметр выполняет до 29 тыс. измерений и сохраняет полученные данные в памяти прибора. Дальнейшая компьютерная обработка данных позволяет с высокой точностью оценивать параметры сатурации (исходное, минимальное, максимальное, среднее значение), выявлять десатурации (кратковременное существенное падение сатурации более 3% с последующим возвращением к исходному уровню), проводить качественный и количественный анализ десатураций: индекс, общее время записи, при котором сатурация была ниже 89%, распределение SpO_2 (диапазон сатурации/время, %), максимальную длительность непрерывного периода, при котором сатурация была ниже 89%, проводить визуальный анализ оксиметрических трендов (кривые сатурации и пульса для визуального анализа за весь период наблюдения и за любой выбранный интервал – от 10 с на экран), таблицы и диаграммы распределения данных сатурации.

Десатурацию определяли как значимую при снижении уровня насыщения крови кислородом более чем на 3% по данным двух методов исследования.

В исследование выборочно включался каждый пятый пациент, поступающий в ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК; пациенты из отделов сердечно-сосудистой хирургии, неотложной кардиологии, отдела хронической сердечной недостаточности (ХСН), пациенты с болезнями органов дыхания (ХОБЛ, астма), учитывая предпочтительность у пациентов данных групп проведения полного полисомнографического исследования для более точной диагностики имеющих нарушения дыхания, не принимали в нем участие.

В сравнительное исследование двух методов были включены 70 пациентов (70% мужчин и 30% женщин), средний возраст которых составил $55,5 \pm 11,2$ года.

При проведении анализа распределения пациентов в группы по количеству эпизодов снижения сатурации более чем на 3% при пульсоксиметрии и нарушений дыхания во время сна (апноэ и гипопноэ), сопровождающихся снижением сатурации более чем на 3% при проведении кардиореспираторного мониторинга, группы были сравнимы как по абсолютному числу пациентов, так и в относительных цифрах (табл. 1). Так, менее 5 событий в час регистрировалось у 16 (22,8%) пациентов по данным компьютерной пульсоксиметрии и у 18 (25,7%) пациентов по данным кардиореспираторного мониторинга; от 5 до 15 событий в час – у 17 (24,2%) пациентов по результатам двух методов, от 15 до 30 событий в час – 18 (25,7%) и 11 (15,7%) пациентов соответственно и более 30 событий в час – у 16 (22,8%) и 11 (15,7%) пациен-

тов, при этом статистически достоверной разницы между группами выявлено не было.

Для более точного анализа прогностической значимости метода мы оценили статистические величины (табл. 2).

Чувствительность метода компьютерной пульсоксиметрии при выявлении нарушений дыхания во время сна разной степени выраженности (количество эпизодов более 5 за 1 ч) составила 94,4%. В клинических условиях это означает, что из 100 пациентов с подтвержденным наличием СОАС по данным кардиореспираторного мониторинга у более чем 90% из них нарушения дыхания во время сна могут быть выявлены уже на этапе скрининга (методом компьютерной пульсоксиметрии).

Специфичность метода компьютерной пульсоксиметрии при выявлении признака наличия более 5 событий в час – 79,2%. Таким образом, из 100 пациентов без диагноза СОАС по данным кардиореспираторного мониторинга признаки нарушения дыхания во время сна не были бы выявлены у 79,2% при проведении компьютерной пульсоксиметрии.

Прогностическая ценность положительного результата при этом составила 91,1%, т.е. у пациента с индексом десатураций более 5 событий в час по данным компьютерной пульсоксиметрии диагноз СОАС будет подтвержден при помощи кардиореспираторного мониторинга с вероятностью 91,1%.

Прогностическая ценность отрицательного результата составила 86,4%, что иллюстрирует обратную ситуацию: при выявлении индекса десатураций менее 5 по данным компьютерной пульсоксиметрии вероятность отсутствия диагноза СОАС составляет 86,4%, т.е. сохраняется возможность «пропустить» наличие синдрома СОАС у 13,6% (ложноотрицательный результат). В этом случае необходимо оценить риск наличия СОАС у пациента. В то же время, если у него имеется высокий или средний риск наличия СОАС (табл. 3) [5], то даже в случае отрицательного результата скринингового теста необходимо проведение полного полисомнографического исследования.

Таким образом, точность – доля истинных результатов в исследуемой популяции при изучении признака наличия более 5 событий за 1 ч – составила 87,7%.

При дальнейшем изучении статистических величин, характеризующих совпадение результатов двух методов, мы выяснили, что при количестве событий более 15 и 30 в час чувствительность метода компьютерной пульсоксиметрии составила 89,7 и 77,4% соответственно, специфичность – 85,4 и 95,8%, прогностическая ценность положительного результата – 85,4 и 92,3%, прогностическая ценность отрицательного результата – 89,7 и 86,8%, точность – 87,5 и 88,6%. Полученные данные свидетельствуют о достаточно высокой точности метода компьютерной пульсоксиметрии и возможности его эффективного использования в условиях работы кардиологического стационара, что позволило нам продолжить исследование с целью сравнения возможной выявляемости диагноза СОАС и фактического числа поставленных диагнозов в кардиологическом стационаре за последний год.

Программа по скрининговому обследованию проводилась в течение 6 мес. Пациентов включали по тем же критериям, что и в первой фазе нашего исследования (каждый пятый пациент, поступающий в ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК, кроме пациентов из отделов сердечно-сосудистой хирургии, неотложной кардиологии, от-

Таблица 1. Сравнительная характеристика полученных результатов при компьютерной пульсоксиметрии и кардиореспираторном мониторинге

Событий в час	Пульсоксиметрия (n)		Кардиореспираторное мониторинг (n)		p
	абс.	%	абс.	%	
≤5	16	22,8	18	25,7	ns
>5 ≤15	17	24,2	17	24,2	ns
>15 ≤30	18	25,7	11	15,7	ns
>30	16	22,8	24	34,2	ns

Таблица 2. Оценка чувствительности и специфичности, позитивной и негативной прогностической ценности метода компьютерной пульсоксиметрии при выявлении СОАС (%)

	Более 5	Более 15	Более 30
Чувствительность	94,4	89,7	77,4
Специфичность	79,2	85,4	95,8
Прогностическая ценность положительного результата	91,1	85,4	92,3
Прогностическая ценность отрицательного результата	86,4	89,7	86,8
Точность	87,7	87,5	88,6

Таблица 3. Клинические симптомы, характеристики и объективные данные, предполагающие высокий риск наличия СОАС**I. СОАС-обусловленные симптомы и клинические характеристики**

В ночное время: остановки дыхания, со слов родственников, громкий, прерывистый храп, сухость во рту, жажда, повышенное ночное мочеиспускание, кашель, прерывистый сон, неровное дыхание, потливость, заложенность носа, особенно ночью, семейный анамнез храпа и апноэ сна

В дневные часы: повышенная сонливость в дневное время, слабость, трудности с концентрацией внимания, нетерпимость однообразной работы, утренняя боль в горле, головная боль, преимущественно в утренние часы

II. Частые клинические характеристики

Мужской пол, женщины в постменопаузальном периоде, избыточная масса тела, преимущественно центральное ожирение (индекс массы тела – ИМТ >30 кг/м² свидетельствует о 50% вероятности СОАС, окружность шеи более 43 см у мужчин и 40 см у женщин); временная связь между возникновением ожирения и храпом/остановками дыхания во сне/сонливостью, анамнез сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца, инфаркт мозга или наличие СН свидетельствуют о вероятности наличия СОАС от 30 до более 50%); анатомические аномалии верхних дыхательных путей (увеличение миндалин, язычка, аденоидов, языка (макроглоссия), ретрогнатия (смещение нижней челюсти назад))

III. Объективные данные исследований у пациентов с АГ

Рефрактерная АГ (вероятность СОАС от 50 до более 80%); отсутствие ночного снижения уровня АД по данным 24-часового мониторингирования, гипертрофия миокарда левого желудочка, наличие атеросклероза. По данным холтеровского мониторингирования ЭКГ ночная бради-/тахикардия, синоатриальная или атриовентрикулярная блокада в ночные часы, увеличение числа наджелудочковых/желудочковых экстрасистол в течение ночного периода, фибрилляция предсердий, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий в ночное время, метаболические нарушения, такие как сахарный диабет

дела ХСН, пациентов с болезнями органов дыхания (ХОБЛ, астма).

В статистический анализ были включены 206 пациентов. Результаты обследований больных, принимавших участие в первой фазе нашего исследования, из статистической обработки были исключены. Средний возраст составил 68,4±13,7 года, ИМТ – 32,9±5,5 кг/м², 43,6% мужчин и 56,3% женщин. Не имели нарушений сатурации крови в ночное время (индекс десатураций ниже 5) 22,4% обследованных пациентов. От 5 до 15 событий в час было зафиксировано у 31,1% пациентов. От 15 до 30 событий в час – 31,1% и более, 30 событий в час – 23,9%. Таким образом, нарушения дыхания разной степени выраженности имели 77,4% случайным образом отобранных в исследование пациентов. Доля выявляемости больных с нарушениями дыхания во время сна при проведении второго этапа совпала с результатом, полученным во время первого этапа, – оценки сопоставляемости результатов кардиореспираторного мониторингирования и компьютерной пульсоксиметрии, и составила 77,4 и 72,7% соответственно.

Проанализировав частоту выявляемости разных диагнозов пациентов, мы получили следующие результаты: артериальная гипертензия (АГ) 1-й степени – 18,9%, 2-й степени – 21,8%, 3-й степени – 52,9%, рефрактерная АГ (целевой уровень АД не достигается на фоне приема трех антигипертензивных препаратов, включая диуретик) – 20,4%, ишемическая болезнь сердца – 41,7%, инфаркт миокарда – 24,2%, транслюминальная баллонная ангиопластика – 23,3%, операция аортокоронарного шунтирования – 5,3%, ХСН – 0,9%, фибрилляция предсердий – 16,9%, транзитная ишемическая атака – 0,9%, острое нарушение мозгового кровообращения – 3,4%, атеросклероз сосудов – 81,0%, ожирение – 61,6%, сахарный диабет типа 2 – 21,3%.

Таким образом, сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе у пациентов кардиологического стационара уже свидетельствуют о вероятности наличия СОАС от 30 до 50% и выше; выявленное ожирение (ИМТ>30) у 2/3 обследованных пациентов предполагает уже более чем 50% вероятность наличия СОАС. Рефрактерная форма АГ у каждого пятого пациента соответствует вероятности наличия СОАС от 50 до более 80%.

Таблица 4. Распределение диагнозов пациентов кардиологического стационара

Диагнозы	Встречаемость, %
АГ 1-й степени	18,9
АГ 2-й степени	21,8
АГ 3-й степени	52,9
Рефрактерная АГ (целевой уровень АД не достигается на фоне приема трех антигипертензивных препаратов, включая диуретик)	20,4
Ишемическая болезнь сердца	41,7
Инфаркт миокарда	24,2
Транслюминальная баллонная ангиопластика	23,3
Операция аортокоронарного шунтирования	5,3
ХСН	0,9
Фибрилляция предсердий	16,9
Транзитная ишемическая атака	0,9
Острое нарушение мозгового кровообращения	3,4
Атеросклероз сосудов	81,0
Ожирение	61,6
Сахарный диабет типа 2	21,3

Проанализировав распределение диагнозов пациентов, включенных в исследование, мы получили данные, которые отражены в табл. 4.

Программа по скрининговому обследованию пациентов кардиологического стационара подтвердила высокий риск наличия СОАС в обследуемой популяции и показала необходимость внедрения более полного обследования пациентов. Учитывая, что нарушения дыхания во время сна выявляются у 77,4% пациентов, несложно подсчитать приблизительное число больных с этой патологией, находящихся на лечении в стационаре. В среднем около 5 тыс. пациентов госпитализируются в течение 1 года в те отделения, которые приняли участие в нашем исследовании. Таким образом, около 3870 (77,4%) больных могут потенциально иметь диагноз СОАС и должны получать необходимое лечение. За предшествующий проведению нашей программы год, по данным историй

болезни и проведенному ретроспективному анализу, этот диагноз был поставлен всего 34 пациентам.

Показаниями [6] к назначению СИПАП-терапии (терапии путем создания постоянного положительного давления в дыхательных путях) являются средняя и тяжелая степень СОАС (индекс апноэ/гипопноэ выше 15) и легкая степень нарушения дыхания во время сна (индекс апноэ/гипопноэ выше 5) при наличии симптомов (громкий прерывистый храп, беспокойный, неосвежающий сон, мучительная дневная сонливость, учащенное ночное мочеиспускание, повышенное АД, избыточная масса тела или ожирение, снижение потенции, утренние головные боли, снижение памяти, концентрации внимания, раздражительность).

Подавляющее большинство пациентов кардиологического стационара имеют симптомы СОАС и должны начинать лечение уже при легкой степени данного синдрома.

Компьютерная пульсоксиметрия является достаточно точным скрининговым методом диагностики среди больных кардиологического профиля для более широкого выявления обструктивных нарушений дыхания во время сна. Для полноценного выявления и лечения пациентов с СОАС представляется целесообразным введение на этапе госпитализации анкет для пациентов с целью оценки жалоб, симптомов СОАС и выраженности сонливости в дневное время, анкет для врачей с перечнем диагнозов, групп пациентов высокого риска наличия СОАС. При выявлении нарушения дыхания во время сна по данным скрининговых методик, таких как компьютерная пуль-

соксиметрия, необходимо направление пациентов данной группы в специализированные лаборатории для дальнейшего наблюдения, назначения и подбора патогенетической терапии. Важное значение имеет проведение дальнейшей работы по улучшению возможностей лечения пациентов и назначения СИПАП-терапии за счет бюджета медицинского страхования.

Литература

1. Andrew I. Cbesson at al. Practice Parameters for the Use of Portable Monitoring Devices in the Investigation of Suspected Obstructive Sleep Apnea in Adults SLEEP 2003; 26 (7).
2. Jaime Corral-Peláez, Jean-Louis Pepin, Ferran Barbe. Ambulatory monitoring in the diagnosis and management of obstructive sleep apnoea syndrome. Eur Respir Rev 2013; 22: 312–24. DOI: 10.1183/09059180.00004213
3. Буниятян М.С., Зелвян П.А., Ощепкова Е.В., Рогоза А.Н. Возможности мониторной пульсоксиметрии для скрининговой диагностики синдрома апноэ/гипопноэ во сне. Терпевт. арх. 2002; 11: 90–4.
4. Nikolaus Netzer, Arn H. Eliasson, Cordula Netzer, David A. Kristo. Overnight Pulse Oximetry for Sleep-Disordered Breathing in Adults. CHEST 2001; 120 (2).
5. Gianfranco Parati, Carolina Lombardi, Jan Hedner et al on behalf of the EU COST ACTION B26 members Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: Joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (COoperation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on Obstructive Sleep Apnea J Hypertens 2012; 30: 633–46. DOI:10.1097/HJH.0b013e328350e53b
6. Practice Parameters for CPAP and Bilevel PAP—Kushida et al. SLEEP 2006; 29 (3).

Изменения в лечении артериальной гипертензии в Ярославской области: промежуточные результаты годовой реализации комплексной программы по модернизации областной системы здравоохранения

М.Е.Можейко¹, С.Я.Ерегин², А.В.Вигдорчик³, И.М.Климовская³, Ф.Риахи⁴, Д.Хьюз⁴

¹ГБУЗ ЯО Ярославский областной клинический госпиталь ветеранов войн;

²Кардиологический центр ГБУЗ Ярославская областная клиническая больница;

³ООО «Новартис Фарма», Москва;

⁴Группа специалистов по системам здравоохранения «Новартис АГ», Базель, Швейцария

Резюме

Цель исследования. В настоящей работе сравнивались конечные точки двух одномоментных исследований, оценивавших артериальное давление (АД) у пациентов до и после внедрения нового протокола терапии артериальной гипертензии (АГ) в государственных амбулаторных учреждениях Ярославской области Российской Федерации. Работа проводилась в рамках комплексной программы Департамента здравоохранения и фармации Ярославской области по усовершенствованию лечения АГ.

Материалы и методы. Программа Департамента здравоохранения и фармации Ярославской области включала в себя: приоритизацию диагностики и лечения АГ, создание управляющего комитета для координации деятельности и оценки эффективности программы; внедрение унифицированных протоколов и стандартов диагностики и лечения АГ посредством интенсивных образовательных программ; проведение общественно-образовательной кампании, направленной на вовлечение и обучение населения соблюдать терапию АГ. Два одномоментных дневниковых исследования (одно из них проводилось до, другое – через 13 мес после начала программы) были проведены для оценки прогресса программы по АГ. Исследования оценивали контроль уровня АД в качестве первичных измерений и средние уровни АД и его распределение, факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сопутствующих заболеваний, частоту сердечных сокращений и гипотензивную терапию в качестве вторичных измерений.

Результаты. Исследования были проведены в 2011 (базовый уровень) и 2012 г. (1794 и 2992 дневника пациента соответственно) в 38 областных лечебно-профилактических учреждениях. Контроль уровня АД (<140/90 мм рт. ст.) значительно вырос по сравнению с базовым уровнем (с 16,8 до 23,0%), отражая относительное улучшение на 37% ($p < 0,0001$). Средний уровень АД значительно снизился (с 151/90 до 147/88 мм рт. ст., $p < 0,0001$). Частота неконтролируемой АГ тяжелой степени (систолическое АД ≥ 180 мм рт. ст.) снизилась с 9,7 до 6,4% ($p < 0,0001$).

Заключение. Программа модернизации диагностики и лечения АГ, основанная на национальных рекомендациях и образовательных программах для специалистов здравоохранения и пациентов, привела к внедрению более эффективных подходов к терапии АГ и улучшению контроля АД у пациентов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, контроль уровня артериального давления, Российские рекомендации, модернизация здравоохранения.

Modernization of hypertension treatment in the Yaroslavl region: interim results of the yearly comprehensive program for modernization of the regional healthcare system

M.E.Mozbeyko, S.Y.Eregin, A.V.Vigdorchik, I.M.Klimovskaya, F.Riabi, D.Hughes

Summary

Goal of the study. This project compared blood pressure (BP)-related endpoints in two cross-sectional surveys of hypertensive patients visiting public outpatient healthcare facilities in the Yaroslavl Region of Russia before and after initiation of a comprehensive healthcare system modernization program for hypertension led by Department of Health and Pharmacy of Yaroslavl Region.

Materials and methods. Hypertension treatment modernization program included making hypertension diagnostics and treatment a priority by setting up a Steering Committee to coordinate and evaluate the program progression; introduction of hypertension diagnostics and treatment protocol and standards region-wide via an intensive educational program for healthcare professionals; conduction of public education campaign increasing community engagement and hypertension therapy adherence. Two cross-sectional surveys, one at baseline and the other 13 months after program initiation, were conducted to monitor the evolution of hypertension management. Surveys evaluated BP control rate as a primary measure and mean BP levels and distribution, cardiovascular risk factors, and associated conditions, heart rate levels, and antihypertensive therapy as a secondary measures.

Results. Surveys were conducted in 2011 (baseline) and 2012 (1,794 and 2,992 patients respectively) across 38 Regional clinics. BP control levels ($<140/90$) improved significantly over baseline (16,8% vs 23,0%) reflecting a 37% relative improvement ($p<0,0001$), as did mean BP (from 151/90 to 147/88; $p<0,0001$) and the proportion of patients with severe uncontrolled hypertension (systolic BP ≥ 180 mm Hg) was reduced from 9,7% to 6,4% ($p<0,0001$).

Conclusions. Implementing a guidelines-based comprehensive health systems improvement program via medical and patient education programs resulted in introduction of more optimal therapy approaches and improved patient BP control across Yaroslavl region.

Key words: arterial hypertension, blood pressure control, Russian Hypertension Guidelines, healthcare system modernization.

Сведения об авторах

Можейко Мария Евгеньевна – д-р мед. наук, глав. терапевт Ярославской области, зав. кардиологическим отд.-нием ГБУЗ ЯО Ярославский областной клинический госпиталь ветеранов войн. E-mail: mmozbeiko@yandex.ru

Ерегин Сергей Янович – канд. мед. наук, глав. кардиолог Ярославской области, зав. Кардиологическим центром ГБУЗ Ярославская областная клиническая больница

Вигдорчик Алексей Владимирович – канд. мед. наук, менеджер медицинских проектов ООО «Новартис Фарма», Москва

Климовская Инна Минсиковна – канд. биол. наук, менеджер медицинских и научных проектов ООО «Новартис Фарма», Москва

Риахи Фархад – д-р медицины, рук. группы специалистов по системам здравоохранения «Новартис АГ», Базель, Швейцария

Хьюз Дэвид – д-р медицины, ст. дир. группы специалистов по системам здравоохранения «Новартис АГ», Базель, Швейцария

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной причиной смертности в России, составляя 57% от всех смертей [1]. В 2010 г. общий коэффициент смертности (не стандартизированный по возрасту и полу) от всех ССЗ в России составил 805,9 на 100 тыс. человек, преимущественно вследствие ишемической болезни сердца, а смертность от цереброваскулярных заболеваний составила 260,4 на 100 тыс. человек, преимущественно вследствие инсульта. В некоторых регионах России, таких как Ярославская область, наблюдается более высокий уровень смертности от ССЗ (1009,1 на 100 тыс. человек по данным на 2010 г.) [1].

Артериальная гипертензия (АГ) широко распространена в России, от нее страдают примерно 40% взрослого населения страны. Адекватный контроль артериального давления (АД) наблюдается лишь у 24% пациентов с АГ, получающих лечение, и этот уровень не менялся на протяжении последних 10 лет: 23,1% в 2003–2004 гг. [2]. Стоит отметить, что распространение АГ в России значительно выше, а контроль уровня АД значительно ниже по сравнению со многими другими странами, включая Великобританию (28–31% – распространение и 61–63% – контроль) [3], США (29 и 53% соответственно) [4], и Францию (31 и 51% соответственно) [5]. В Канаде распространение АГ и контроль уровня АД оцениваются как 22 и 66% соответственно [6]. Контроль АД в 66% отражает улучшение по сравнению с контролем, зарегистрированным в 1990-х годах, – 13% [7, 8], а наблюдаемое улучшение коррелирует с внедрением научно обоснованной Канадской образовательной программы по гипертензии на территории всей страны (Canadian Hypertension Educational Program – СНЕР) [9]. СНЕР была запущена в 2000 г. и включает в себя 3 рабочие группы:

1. Рабочая группа по клиническим рекомендациям, которая применяет научный и системный подход для разработки регулярно модернизируемых рекомендаций.

2. Рабочая группа по внедрению рекомендаций в клиническую практику. Данная группа разрабатывает сводные рекомендации и основные ключевые профилактические и контрольные сообщения, способствует взаимодействию и развитию партнерских отношений с разными аудиториями, а также разрабатывает и распространяет материалы, адаптированные для разных аудиторий.

3. Рабочая группа по анализу итогов, которая оценивает успешность внедрения рекомендаций и определяет первичные направления дальнейшего совершенствования.

Ввиду того, что АГ признана одним из ведущих факторов риска общей смертности, уменьшение частоты и улучшение контроля АГ в России является необходимым. Для достижения этой цели в Ярославской области Российской Федерации была принята комплексная программа по усовершенствованию диагностики и лечения АГ. Данная инициатива является совместной программой, разработанной главными терапевтом и кардиологом Ярославской области, Департаментом здравоохранения и фармации Ярославской области и компанией «Новартис» на условиях Меморандума о взаимопонимании между правительством Ярославской области и ООО «Новартис Фарма», Россия. В двух независимых кросс-секционных (одномоментных) исследованиях оценивался контроль уровня АД среди пациентов, наблюдаемых терапевтами и кардиологами Ярославской области на исходном этапе, а затем через год после начала программы (при этом пациенты 1-го и 2-го исследования не были идентичны, хотя некоторые из них могли быть включены в оба исследования).

Материалы и методы

Оценка проблемы

Для оценки исходного уровня контроля АД, а также для анализа эффективности лечения АГ в регионе проводилось кросс-секционное исследование [10]. Исследование проводилось в течение 2 мес (с мая по июнь 2011 г.). В нем приняли участие 39 амбулаторных лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) Ярославской области, включая 180 врачей (154 терапевта и 26 кардиологов). Врачей просили заполнить опросники по данным из карт 10 пациентов с АГ, посетивших врача последовательно в течение отчетного периода. Минимальный возраст пациентов составлял 18 лет, так как ЛПУ, участвовавшие в исследовании, были амбулаторными клиниками для взрослых. Собирались следующие данные: анамнез АГ пациентов, сопутствующие заболевания, АД и частота сердечных сокращений, применение гипотензивной терапии и факторы риска развития ССЗ, включая курение, дислипидемию, ожирение и семейный анамнез ССЗ

(см. таблицу). Во время сбора данных не проводилось дополнительных осмотров, анализов, вмешательств или специальных процедур. Регистрировались (анонимно) и анализировались только медицинские данные из амбулаторной карты пациента и данные, полученные в результате стандартного осмотра во время визита. Измерение АД проводилось с участием врачей с помощью метода, применяемого в обычной клинической практике в целях оценки пациента во время клинического визита. Наиболее часто АД оценивалось с помощью ручных мембранных сфигмоманометров, при этом никаких рекомендаций или ограничений по типам используемых устройств не предоставлялось. Опросники по данным пациентов включали в себя более 50 зарегистрированных параметров, и врачи не знали, что показатель контроля АД являлся одним из самых важных.

Выбор объема первоначальной выборки исследования основывался на эпидемиологических данных, установивших, что средний уровень контроля АД в России составляет около 25%. Для обеспечения достаточной достоверности (80%) определения контроля АД в популяции пациентов с АГ объем выборки был дополнительно увеличен на 25%. Исследование было одобрено Департаментом здравоохранения и фармации Ярославской области и проводилось в соответствии с Меморандумом о взаимопонимании между правительством Ярославской области и ООО «Новартис Фарма», Россия.

Результаты

Оценка исходного уровня контроля АД

Всего было проанализировано 1794 опросника (1525 – от терапевтов и 269 – от кардиологов) [10]. В таблице представлены демографические и исходные медицинские характеристики проанализированной популяции пациентов, большинство из которых можно отнести к категории высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. Большинству пациентов (97%) назначалась гипотензивная терапия, при этом 83% было назначено более 1 лекарственного препарата. Наиболее часто применяемыми препаратами являлись β -адреноблокаторы (50% пациентов), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ (49%) и диуретики (40%) [10]. По результатам данного исследования удалось выяснить, что среднее значение АД среди пациентов с АГ в регионе составляло 151/90 мм рт. ст., тогда как только у 17% пациентов были достигнуты нормальные значения АД (<140/90 мм рт. ст.); рис. 1. В зависимости от уровня систолического АД (САД) распределение пациентов по группам было следующим: САД <140 мм рт. ст. – 20% пациентов, САД 140–159 мм рт. ст. – 44%, САД 160–179 мм рт. ст. – 26% и САД $\geq$ 180 мм рт. ст. – 10% пациентов (рис. 2).

Принципы комплексной программы по усовершенствованию лечения АГ

Подходом, который использовался в данном проекте, стало частично-государственное партнерство. Управление проектом включало в себя экспертизу представителей как Департамента здравоохранения и фармации, так и фармацевтической компании. Процессом руководил управляющий комитет, состоящий из представителей Департамента здравоохранения и фармации Ярославской области, главных специалистов области, кроме того, большую роль сыграл вклад канадских работников здравоохранения, участвующих в СНЕР, и международной команды специалистов по системам здравоохранения компании «Новартис». Благодаря регулярным встречам управляющего комитета принимались решения о проведении анализа и выявлении основных причин неэффективности лечения АГ, решения о дизайне проекта и определении приоритетности возможных вмешательств и усовершенствований работы системы здравоохранения. После этапа анализа следовала фаза внедрения, предполагающая предоставление регулярных отчетов и методик контроля эффектив-

ности. Подход, выбранный для реализации программы по АГ в Ярославской области, сходен с подходом, используемым СНЕР. Данная методика состоит в том, что экспертная комиссия на основе Национальных рекомендаций по диагностике и лечению АГ [11] предлагает научно обоснованное руководство по внедрению рекомендаций [8] (например, внедрение медицинских образовательных программ и образовательных программ для пациентов), а также руководство для оценки качества и эффективности внедрения (например, число пациентов, достигших контрольных значений АД, так называемый контроль АД). Программа также оценивает и предлагает подходы к модернизации локальных клинических и организационных методологий. К примеру, сосредоточение лечения пациентов с АГ в специализированных клиниках или определение критериев для направления сложных случаев. Программа также направлена на оценку производительности и качества управления, разработку путей совершенствования квалификационных навыков, образа мышления и поведения как клиницистов, так и пациентов.

Материалы СНЕР для пациентов, врачей и других работников здравоохранения были переведены и адаптированы с учетом Российских клинических рекомендаций и отражали национальные и культурные различия стран. Многие разделы медицинских образовательных материалов для клиницистов использовались для укрепления профессиональных знаний медицинских работников. Кроме того, информационные брошюры для пациентов и дневники по отслеживанию и регистрации АД, разработанные СНЕР, были переведены на русский и адаптированы для применения у российских пациентов и распространены среди клиницистов. Специалисты СНЕР приезжали в Ярославскую область, проводили наблюдения на местах, встречались с врачами и представителями Департамента здравоохранения и фармации. Важной составляющей визитов был обмен опытом и техническими рекомендациями по внедрению эффективных медицинских образовательных методик, а также рекомендациями по освещению полученных клинических данных, доказывающих важность лечения АГ для снижения как сердечно-сосудистой, так и общей смертности. Департаментом здравоохранения и фармации были представлены примеры лучших мировых терапевтических практик по созданию регистра пациентов с АГ, который позволяет идентифицировать и контролировать пациентов с АГ и важными изменяющимися факторами риска развития ССЗ. Созданный регистр впоследствии использовался для мониторинга и поквартальной регистрации клинически важных показателей, таких как уровень контроля АД, позволяя Департаменту здравоохранения планировать медицинские образовательные инициативы и клинические разборы в малых группах в центрах, достигающих контрольных показателей АД ниже среднего уровня. Данная программа проводится и в настоящее время, продолжает изменяться и адаптироваться.

Были подробно изучены разные механизмы модернизации знаний, принципиального подхода и клинической практики врачей, число медицинского персонала в ЛПУ и число пациентов, которое ЛПУ может принять за единицу времени, программы по повышению образованности, приверженности и поддержке пациентов, исследованы общая осведомленность общества об АГ и программы по изменению образа жизни для населения. В дальнейшем управляющий комитет выстроил проанализированные ключевые факторы, влияющие на диагностику и лечение АГ, в порядке приоритета и хронологии внедрения и согласовал план работ с Департаментом здравоохранения и фармации Ярославской области.

Комплексная программа по усовершенствованию диагностики и лечения АГ включает три важных компонента:

1. Диагностика и лечение АГ – приоритетное направление для здравоохранения Ярославской области. Для управления проектом по модернизации лечения АГ в

Демографические характеристики, анамнез и факторы риска пациентов, признаки поражения органов-мишеней и ассоциированные клинические состояния

Характеристики	Год исследования (число пациентов в исследовании)	
	2011 (1794)	2012 (2992)
Мужчины/женщины/не уточняется, %	37/60/3	36/62/2
Средний возраст, лет	60	59
Распределение пациентов по возрастным группам, %		
• моложе 50 лет	19	22
• 50–59	34	30
• 60–69	25	26
• 70 лет и старше	23	22
• Популяция пациентов трудоспособного возраста, %*	50	46
Распределение пациентов по продолжительности АГ и госпитализациям, %		
≤1 года	18	17
2–9 лет	40	47
≥10 лет	42	36
Распределение пациентов по факторам риска, поражению органов-мишеней и ассоциированным клиническим состояниям, %		
• Гипертрофия левого желудочка	72	69
• Абдоминальное ожирение	54	48
• Дислипидемия	48	45
• Регулярное употребление алкоголя	37	36
• Семейный анамнез ранних ССЗ	33	36
• Курение в настоящее время или в прошлом	24	26
• Сахарный диабет типа 2	21	18
• Изменения сонных артерий	17	17
• Заболевания периферических артерий	6	3
• Диабетическая нефропатия	3	4
• Микроальбуминурия	3	4
Заболевания сердца	48	43
• Хроническая сердечная недостаточность	38	29
• Стенокардия	29	22
• Инфаркт миокарда	11	10
Гипертензивная ретинопатия	20	21
Цереброваскулярные заболевания	15	18
• Инсульт	6	7
• Преходящее нарушение мозгового кровообращения	6	8

*В России «трудоспособный возраст» определяется как моложе 60 лет для мужчин и 55 лет – для женщин.

Ярославской области, координации деятельности и оценки эффективности программы был создан управляющий комитет. Был открыт региональный инновационный центр АГ, основной задачей которого является проведение и контроль организационной и методологической модернизации.

2. Увеличение числа пациентов, достигающих целевых показателей АД, за счет улучшения антигипертензивного лечения и посредством внедрения в регулярную клиническую практику унифицированных протоколов и стандартов диагностики и лечения АГ. Данные протоколы и стандарты лечения были разработаны управляющим комитетом на основе международных и Российских клинических рекомендаций по лечению АГ за 2010 г. [11]. Кроме того, были поставлены цели повысить приверженность больных терапии, улучшить образованность и вовлеченность пациентов в партнерство с врачом и медицинским персоналом. Терапевты и кардиологи региональных ЛПУ обучались разработанной методике посредством интенсивных образовательных программ. В Ярославской области у кардиологов наблюдается меньшая часть пациентов с АГ, и данные пациенты достигают удовлетворительных показателей АД. В связи с этим кардиологи были исключены из начального этапа программы, когда образовательные мероприятия были направлены главным образом на

врачей-терапевтов. Образовательная программа состояла из серии обсуждений и подробных разборов клинических случаев в малых группах, проводимых главными специалистами области. Содержание образовательной программы включало в себя методики лечения и создание у врачей специальных контекстных знаний научно-обоснованных рекомендаций, индивидуального подбора терапии и способов поддержки пациентов в достижении цели их антигипертензивной терапии.

3. Повышение уровня осведомленности общества об АГ, вовлечение и обучение населения соблюдать терапию и диагностику АГ посредством проведения общественно-образовательной кампании «Сохрани свою жизнь – контролируй давление».

В начале 2012 г. Приказом Департамента здравоохранения и фармации были избраны три пилотных центра. В них не только внедрялись протоколы лечения, но и были апробированы такие методологии, как самостоятельный мониторинг и обратная связь с врачом для пациентов с АГ, в особенности для пациентов с плохо контролируемым АД или для пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском. Также было апробировано определение и самостоятельный поквартальный отчет клиники о средних значениях АД для Департамента здравоохранения и фармации.

Программой руководит управляющий комитет, который собирается ежемесячно. Во главе комитета находится руководитель Департамента здравоохранения и фармации Ярославской области, в комитет вовлечены главные специалисты области по кардиологии и терапии. Персонал компании «Новартис» обеспечивает стратегическую поддержку проекта, предоставляя небрендированные медицинские образовательные материалы и информацию, полученную благодаря изучению лучших мировых клинических практик.

Эффекты модернизации

Второе кросс-секционное исследование проводилось с мая по июль 2012 г., через 13 мес после основного исследования и примерно через 6 мес после интенсивного внедрения изменений [12]. Врачей просили предоставлять данные о 15 последовательных пациентах с АГ. Всего во 2-м исследовании участвовало 38 амбулаторных ЛПУ Ярославской области, в которых было проанализировано 2992 дневника: 2619 – от терапевтов; 373 – от кардиологов [12]. По сравнению с первым исследованием 2011 г. число участвующих ЛПУ изменилось на одно в связи с административной реструктуризацией 2012 г., результатом которой стало объединение двух учреждений в одно. В 1 и 2-м исследовании были применены идентичные методы и выбраны аналогичные выборки для анализа. Размер выборки во 2-м исследовании был увеличен для усиления мощности анализа и возможности определения контрольных уровней АД в отдельных центрах, а также для возможности выявить вновь диагностированных пациентов, включенных в выборку в результате образовательной кампании по увеличению осведомленности врачей и пациентов.

Проведенное исследование было запланировано как многоцентровое одномоментное исследование для того, чтобы была возможность сравнить результаты с другими подобными популяционными исследованиями, отслеживавшими изменения уровня контроля АД во времени. Характерной чертой такой методологии является то, что пациенты и некоторые врачи между двумя исследованиями необязательно идентичны, хотя большинство участвующих врачей все же остается постоянным.

Основные характеристики популяции пациентов во втором исследовании были такими же, как и в первом (см. таблицу). Большинство пациентов (90%) была назначена гипотензивная терапия, а 71% – было назначено более 1 лекарственного препарата. Наиболее часто применяемыми препаратами являлись β -адреноблокаторы (45% пациентов), ИАПФ (43%) и диуретики (32%). Незначительное уменьшение относительной частоты назначения гипотензивной терапии по сравнению с 2011 г. (90% по сравнению с 97%) можно объяснить увеличением размера выборки и выполнением программы с большей осведомленностью, что приводило к выявлению большего числа пациентов с впервые поставленным диагнозом, включенных в выборку.

Во 2-м исследовании было зарегистрировано значительное снижение среднего АД до 147/88 мм рт. ст. ($p < 0,0001$) по сравнению с 1-м исследованием. При этом целевое АД ($< 140/90$ мм рт. ст.) было выявлено у 23% пациентов, что демонстрирует значительное увеличение по сравнению с исходным исследованием (16,8%, $p < 0,0001$) и составляет относительное улучшение на 37% (см. рис. 1). В зависимости от САД были выделены 4 группы пациентов. В 1-й группе пациентов, которые достигли контролируемого АД (САД < 140 мм рт. ст.), было 26%. Во 2-й группе пациентов с САД 140–159 мм рт. ст. было 42%. В 3-й группе с САД 160–179 мм рт. ст. находились 25% пациентов и в 4-й с АД ≥ 180 мм рт. ст. – 6%. Наблюдаемое распределение пациентов в зависимости от САД демонстрирует статистически значимое увеличение процента пациентов с САД < 140 мм рт. ст. и статистически значимое снижение числа пациентов с наиболее высокими значе-

Рис. 1. Число пациентов, достигших контрольных уровней АД ($< 140/90$ мм рт. ст.).

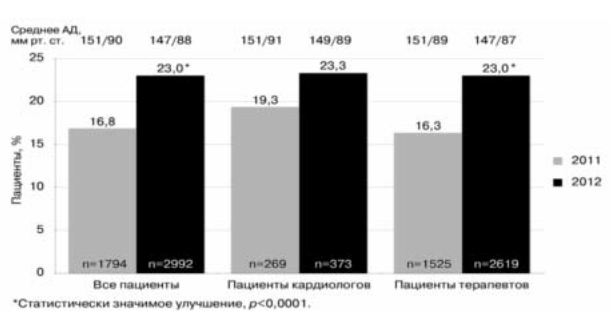
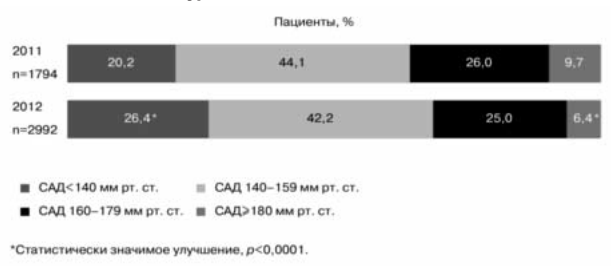


Рис. 2. Распределение пациентов по группам в зависимости от уровня САД.



ниями САД ≥ 180 мм рт. ст., характерными для неконтролируемой АГ тяжелой степени (оба $p < 0,0001$; см. рис. 2).

Согласно полученным данным за период между 1 и 2-м исследованием общий подход к лекарственной терапии в регионе значительно не изменился (учитывая значительное увеличение размера выборки 2-го исследования). Однако в базе данных IMS отмечено увеличение объема назначений гипотензивной терапии для пациентов Ярославской области (рис. 3) – неопубликованные данные из базы данных IMS с доступной подпиской для авторов (www.imshealth.com).

Таким образом, увеличение роста объема гипотензивной терапии, возможно, связано с улучшением приверженности пациентов назначенной терапии. Такое улучшение приверженности коррелирует с проведением комплексной программы и может быть вызвано внедрением дневников для самостоятельного контроля за АД, обучающих брошюр по АГ для пациентов и обучения, направленного и на врачей, и на пациентов. Внедряемая программа и подходы могут являться важным вкладом в улучшение контроля уровня АД, наблюдаемого во 2-м исследовании.

Следует отметить, что по результатам оценки баз данных назначений и исследования отзывов самих пациентов (т.е. исследование качества жизни у пациентов с хроническими заболеваниями в Канаде, модуль АГ) в течение нескольких лет после запуска СНЕР наблюдалось улучшение приверженности пациентов терапии [13, 14]. Результатом улучшенной приверженности гипотензивной терапии является не только лучший контроль АД, но также уменьшение частоты госпитализаций и общих медицинских затрат [15–18]. И наоборот, низкая приверженность увеличивает риск развития осложнений АГ, таких как инсульт (доказанное увеличение риска на 28%) и инфаркт миокарда (доказанное увеличение риска на 15%) [15–18].

Обсуждение

АГ относится к проблемам мирового значения. Всемирная организация здравоохранения относит борьбу с АГ к одной из приоритетных задач в Глобальном плане действий по профилактике и контролю неинфекционных заболеваний на 2013–2020 гг. [19]. Недавнее международное исследование современных методов лечения АГ показало существенное сходство между проанализированными странами (31 страна, включая Россию) [20]. В ходе проведения данного исследования было выявлено, что практически во всех странах широко использовались

ИАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина, блокаторы кальциевых каналов и диуретики, при этом β -адреноблокаторы более не относились к лекарственным препаратам 1-й линии [20]. Эти данные отличались от того, что было выявлено при нашей первичной оценке гипотензивных препаратов, применяемых в Ярославской области, когда β -адреноблокаторы были наиболее часто регистрируемым лечением (у 50% пациентов) наряду с ИАПФ (у 49% пациентов) [10].

Множество работ, проведенных в других странах и связанных с внедрением разных инициатив по клиническому усовершенствованию ведения пациентов с АГ, также демонстрируют корреляцию между улучшенным лечением АГ и снижением уровня смертности от ССЗ [6–9, 21]. Российские исследования ясно выявили избыточную заболеваемость и смертность от ССЗ в России [22–27]. Однако существует сравнительно небольшое число российских публикаций, описывающих инициативы по клиническому усовершенствованию терапии ССЗ и их связь с изменениями в эпидемиологии и контроле АД [2]. В одной из работ, описывающей клиническую программу в области ССЗ, когда наблюдалось незначительное снижение АД у 192 пациентов, была упомянута роль АГ в качестве основного изменяемого фактора, обуславливающего плохое состояние здоровья в России. Однако несмотря на это, авторы сделали вывод о необходимости приложить усилия вне клиники [28].

При первичном анализе данный проект выявил некоторые основные причины недостаточно эффективного лечения АГ в одном из регионов России. Некоторые из основных причин первоначально низкого уровня контроля АД:

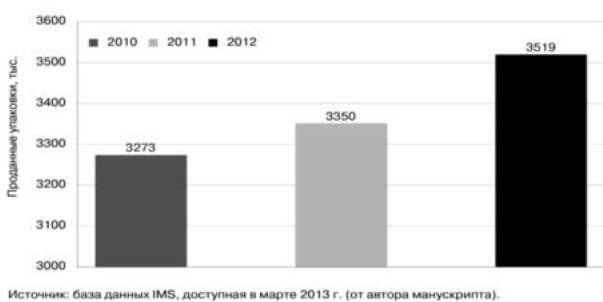
1. Недостаточная осведомленность терапевтов и кардиологов поликлиник о научно обоснованных рекомендациях по диагностике и лечению АГ.
2. Отсутствие мониторинга достижения целевых показателей по лечению АГ.
3. Контроль уровня АД, который достигали терапевты и кардиологи в клинической практике, не отслеживался.
4. Непонимание пациентами важности контроля АГ.

В ходе дальнейшего анализа мы смогли разработать программу по усовершенствованию терапии АГ для данного региона, взяв многие элементы из других программ по лечению АГ и хронических заболеваний и адаптировав их в соответствии с местными руководствами, а также эффективно применяя их в типичной российской обстановке. Наш опыт в Ярославской области демонстрирует, что улучшение контроля АД может быть связано с:

- 1) внедрением протокола лечения АГ, основанного на рекомендациях;
- 2) медицинской образовательной программой для малых групп, основанной на разборе клинических случаев, особенно направленной на терапевтов;
- 3) детальным наблюдением за пациентами и мониторингом контроля уровня АД в центрах с обратной связью.

Некоторые из положительных эффектов также могут быть связаны с улучшением взаимодействия между пациентами и врачами на врачебных консультациях, а также с внедрением образовательных материалов для пациентов и самостоятельного мониторинга показателей АД. В ходе проекта мы проанализировали дополнительные данные третьей стороны, указывающие на увеличение применения гипотензивных средств в регионе, коррелирующие с улучшением контроля уровня АД. Внедрение базового мониторинга и системы оценки стало эффективным критерием, позволившим оценить и укрепить результат программы. Несмотря на то, что уже на сегодняшний день в данном проекте удалось задокументировать прогресс и достичь значительных результатов, улучшение показателей значимых ССЗ и факторов риска, приводящих к повышению общей смертности во всем регионе, потребует значительных усилий в течение многих лет.

Рис. 3. Объем распределенной гипотензивной терапии (канал розничной торговли), Ярославская область, 2010–2012 гг.



Источник: база данных IMS, доступная в марте 2013 г. (от автора манускрипта).

Ограничения методологии

Методологический подход, выбранный для данного исследования, характеризуется некоторыми ограничениями, связанными с наличием вероятности:

- 1) систематической ошибки отбора (отбор дневников пациентов велся последовательно, а не рандомизированно);
- 2) ошибки наблюдения (врачи сами сообщали уровни АД пациентов).

Данная методология была выбрана в связи с ограничением доступных ресурсов в системе здравоохранения. Однако методология была усовершенствована тем, что врачи отвечали на вопросы о заранее утвержденном числе последовательных пациентов, а также размер выборки был значительно расширен благодаря опросу большей части терапевтов и кардиологов клиник региона. Несмотря на то, что идеальной методологией было бы включение в оба исследования одних и тех же пациентов, выбранный кросс-секционный популяционный подход является довольно распространенным [29, 30] и экономичным способом сбора данных о большом числе пациентов.

Еще одним затруднением, с которым мы столкнулись, выбрав кросс-секционное (срезовое), а не когортное исследование, стала оценка индивидуальной приверженности пациентов терапии и оценка устойчивости к модификации поведения и медикаментозного лечения. Другим ограничением стала разобщенность данных между медицинскими показателями, выписанными назначениями, а также назначениями, заполненными для каждого пациента, что сильно затруднило отслеживание назначений врача, оценку влияния индивидуальных доз и приверженность терапии. Дополнительные сложности были связаны с высокой текучестью врачебных кадров и низкой квалификацией персонала в некоторых центрах (в соответствии с неофициальной информацией, сообщенной автором от официальных лиц регионального Департамента здравоохранения и фармации).

В настоящее время данная программа была расширена, и все клиники области были вовлечены. Результаты работы и знания, полученные за время реализации программы в пилотных центрах и клиниках региона, были обсуждены с федеральным Министерством здравоохранения и официальными лицами других заинтересованных регионов путем представления на всероссийских конгрессах и конференциях по ССЗ. Несмотря на то, что данная программа находится на довольно ранней стадии своего развития и принимая во внимание огромную значимость ССЗ в России, масштаб и скорость улучшения АД, ведущего показателя эффективности управления рисками ССЗ, вызывает оптимизм. Можно предположить, что если улучшение контроля уровня АД будет поддерживаться и улучшаться в дальнейшем, то сходный структурированный подход в улучшении диагностики и лечения АГ может быть применен по всей стране, регион за регионом. Кроме того, аналогичный подход может быть применен и в отношении других заболеваний, особенно сходных по характеристикам (к примеру, распространенные неинфекционные заболевания с полноценной совокупностью знаний о них и научно обоснованными рекомен-

дациями, у которых доказательно подтверждено улучшение показателей с течением времени, например, СНЕР). Данный подход можно адаптировать для ситуации в России в других заболеваниях и внедрить его с помощью департаментов здравоохранения по всей России.

В дальнейшем необходимо проводить дополнительные исследования, изучающие способы увеличения скорости модернизации, а также более четко определяющие пути более эффективного вовлечения пациентов и/или клиницистов в оптимизацию и адаптацию поведенческих изменений, что позволит в свою очередь увеличить эффективность и скорость улучшения контроля уровня АД. Для того чтобы снизить отягощенность ССЗ и улучшить выживаемость и качество жизни пациентов, было бы также важно расширить направления модернизации, совершенствуя диагностику и лечение других факторов риска развития ССЗ.

В дополнение к увеличению масштаба и внедрению описанных инициатив по всему региону, уроки, полученные из СНЕР, позволяют предположить, что привлечение большего числа заинтересованных лиц может помочь достичь еще более высокого уровня стабильного контроля АД. Пример, наблюдаемый в американской калифорнийской системе здравоохранения Кайзер Перманенте, где контроль уровня АД составляет более 80% [31], позволяет надеяться на достижение дальнейшего улучшения.

Заключение

Для улучшения контроля АД может быть эффективно применен подход к терапии АГ, основанный на национальных рекомендациях. При этом ключевым фактором для изменения образа мышления и отношения врачей и других участников системы здравоохранения является постановка конкретной цели достижения контроля АД. Измерение АД и сообщение результатов и прогресса являются важнейшими компонентами отслеживания изменений, и это в свою очередь стимулирует улучшения, наблюдаемые в клинической практике. Вероятно, аспекты нашей комплексной программы модернизации системы здравоохранения и СНЕР могут использоваться для разработки успешных программ по АГ в других регионах России и мира.

Благодарности. Авторы хотели бы поблагодарить Шелдона Тоуба и Нормана Кемпбелла, являвшихся руководителями СНЕР, за предоставленные материалы, консультативную помощь и личное участие в проводимых конференциях в рамках данной программы в Ярославской области. Также авторы выражают благодарность Ольге Черниченко, Андрею Карасеву и Екатерине Германовой, являющимся сотрудниками Международного института маркетинговых исследований «ФК-Русь», за помощь в планировании, реализации и первичном анализе кросс-секционных дневниковых исследований. Все описанные терапевтические вмешательства согласуются с Российскими национальными рекомендациями и допустимой медицинской практикой, а также одобрены Департаментом здравоохранения и фармации Ярославской области. Согласно политике о научной деятельности, осуществляемой Департаментом здравоохранения и фармации Ярославской области, данная работа соответствует стандартам улучшения операционной деятельности и была освобождена от рассмотрения этического комитета.

Конфликт интересов. М.Е.Можейко получала лекторские гонорары, оплату расходов на участие в конференциях, а также участвовала в исследованиях, проводимых ООО «Новартис Фарма», Россия. С.Я.Ерегин получал лекторские гонорары и оплату расходов на участие в конференциях от ООО «Новартис Фарма», Россия. А.В.Вигдорчик являлся сотрудником ООО «Новартис Фарма» (Россия) во время реализации проекта. И.М.Климовская является сотрудником ООО «Новартис Фарма», Россия. Ф.Риахи и Д.Хьюз являются сотрудниками международного офиса компании «Новартис АГ», Швейцария. Описанные исследования были инициированы Департаментом здравоохранения и фармации Ярославской области, разработаны и оценены всеми авторами, проведены Международным институтом маркетинговых исследований «ФК-Русь» и финансировались международным офисом «Новартис АГ», Базель, Швейцария.

Вклад авторов. Все авторы внесли вклад в концепцию и дизайн данной работы, имели полный доступ ко всем данным, описанным в работе (в том числе статистические отчеты и таблицы) и могут нести ответственность за целостность данных и точность/корректность анализа. Рукопись была подготовлена И.М.Климовской с участием М.Е.Можейко, С.Я.Ерегина, А.В.Вигдорчика, Д.Хьюза и Ф.Риахи.

Литература

1. Федеральная служба государственной статистики, 2011. Российская Федерация: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/; Ярославль: http://www.gks.ru/bgd/regl/b11_34/lssWWW.exe/Sig/d01/01-94.htm. По состоянию на 18 марта 2013.
2. Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 10 (1): 9–13.
3. The Health and Social Care Information Centre. Hypertension. In: *Health Survey for England 2011: Health, Social Care and Lifestyles: Summary of Key Findings*. Leeds, UK: The Health and Social Care Information Centre, 2012: 1–34.
4. Yoon SS, Burt V, Louis T, Carroll MD. Hypertension Among Adults in the United States, 2009–2010. NCHS data brief, no 107. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, 2012.
5. Godet-Mardrossian H, Girerd X, Vernay M et al. Patterns of hypertension management in France (ENNS 2006–2007). *Eur J Prev Cardiol* 2012; 19: 213–20.
6. Wilkins K, Campbell NRC, Joffres MR et al. Blood pressure in Canadian adults. *Health Rep* 2010; 21: 37–46.
7. Joffres MR, Hamet P, MacLean DR et al. Distribution of blood pressure and hypertension in Canada and the United States. *Am J Hypertens* 2001; 14 (1 Pt 1): 1099–105.
8. Campbell NR, Chen G. Canadian efforts to prevent and control hypertension. *Can J Cardiol* 2010; 26 (Suppl. C): 14C–17C.
9. Campbell NR, Brant R, Jobansen H et al. For the Canadian Hypertension Education Program Outcomes Research Task Force. Increases in antihypertensive prescriptions and reductions in cardiovascular events in Canada. *Hypertension* 2009; 53: 128–13.
10. Mozheyko M, Eregin S, Vigdorcbik A et al. A cross-sectional survey of hypertension diagnosis and treatment practices among primary care physicians and cardiologists of Yaroslavl Region in Russia. *Adv Ther* 2012; 29: 1016–25.
11. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А. и др. Комитет экспертов по разработке рекомендаций. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (4-й пересмотр). Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26.
12. Mozheyko M, Eregin S, Vigdorcbik A et al. Changes in hypertension treatment in the yaroslavl region of Russia: improvements observed between 2 cross-sectional surveys. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013; 15 (12): 918–24.
13. Gee ME, Campbell NR, Guadry-Sridhar F et al. Antihypertensive medication use, adherence, stops, and starts in Canadians with hypertension. *Can J Cardiol* 2012; 28: 383–9.
14. Friedman O, McAlister FA, Yum L et al. Antihypertensive drug persistence and compliance among newly treated elderly hypertensives in Ontario. *Am J Med* 2010; 123: 173–81.
15. Yiannakopoulou E, Papadopoulos J, Cokkinos D et al. Adherence to antihypertensive treatment: a critical factor for blood pressure control. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005; 12: 243–9.
16. Sokol M, McGuigan K, Verbrugge R et al. Impact of medication adherence on hospitalization risk and health care cost. *Med Care* 2005; 43: 521–30.
17. Breckveldt-Postma N, Penningvan-Beest FJA, Siiskonen SJ et al. Effect of persistent use of antihypertensives on blood pressure goal attainment. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 1025–31.
18. Elliott WJ. Improving outcomes in hypertensive patients: focus on adherence and persistence with antihypertensive therapy. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2009; 11: 376–82.
19. World Health Organization Executive Board. Draft action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013–2020. 11 January 2013. http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB132/B132_7-en.pdf. Accessed August 19, 2013.
20. Chalmers J, Arima H, Harrap S et al. Global survey of current practice in management of hypertension as reported by societies affiliated with the International Society of Hypertension. *J Hypertens* 2013; 31: 1043–8.
21. Moser M. Hypertension treatment – a success story. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006; 8: 313–4.
22. Shkolnikov V, Mesle F, Leon DA. Premature cardiovascular mortality in Russia in the light of population- and individual-level evidence. In: Weidner G, Kopp SM, Kristenson M, eds. *Heart Disease: Environment, Stress and Gender*. Nato Science Series, Series I: Life and Behavioural Sciences, vol. 327. Amsterdam: NATO, 2001; 39–68.
23. Shkolnikov VM, Andreev EM, Leon DA et al. Mortality reversal in Russia: the story so far. *Hygiea Internationalis* 2004; 4: 29–80.
24. Roberts B, Stickley A, Balabanova D et al. Irregular treatment of hypertension in the former Soviet Union. *J Epidemiol Community Health* 2010; 66: 482–8.
25. Roberts B, Stickley A, Balabanova D et al. The persistence of irregular treatment of hypertension in the former Soviet Union. *J Epidemiol Community Health* 2012; 66: 1079–82.
26. Grassi G, Cifkova R, Laurent S et al. Blood pressure control and cardiovascular risk profile in hypertensive patients from central and eastern European countries: results of the BP-CARE study. *Eur Heart J* 2011; 32: 218–5.
27. Rebel B, Roberts B, Richardson E et al. Health and health systems in the Commonwealth of Independent States. *Lancet* 2013; 381: 1145–55.
28. Greenberg HM, Galyavich AS, Zigansbina LE et al. Identification and management of patients with hypertension in the polyclinic system of the Russian Federation. *Am J Hypertens* 2005; 18: 943–8.
29. Cutler JA, Sorlie P, Wolz M et al. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in the United States between 1988–2004 and 1999–2004. *Hypertension* 2008; 52: 818–27.
30. Cifkova R, Skodova Z, Brubans J et al. Longitudinal trends in major cardiovascular risk factors in the Czech population between 1985 and 2007/8. *Czech MONICA and Czech post-MONICA Atherosclerosis* 2010; 211: 676–81.
31. Jaffe MG, Young JD. The Permanente Medical Group. The Kaiser Permanente Northern California Hypertension Project 2001–2009: how an integrated care delivery system increased blood pressure control rates from 44% to 80% in 8 years. [abstract OR-13]. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13 (Suppl. 1): A6.

Распространенность каротидного атеросклероза в неорганизованной популяции Томска

Ю.В.Жернакова¹, В.С.Кавешников², В.Н.Серебрякова², И.А.Трубачева², Е.В.Ощепкова¹, Т.В.Балахонова¹, Р.С.Карпов², И.Е.Чазова¹

¹ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России, Москва;

²ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН, Томск

Резюме

Современные данные о распространенности каротидного атеросклероза (КАС) в общей популяции весьма ограничены как в России, так и за рубежом. В данной работе методом скринингового ультразвукового исследования изучена распространенность КАС в случайной выборке неорганизованной популяции 25–64 лет среднеурбанизированного города Западной Сибири в рамках многоцентрового наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации).

Распространенность КАС в обследованной популяции составила 36,4% у мужчин и 24,4% у женщин. Установлена значительная вариация распространенности атеросклеротических бляшек в зависимости от возраста и пола. Рост распространенности КАС был более интенсивным у мужчин до 50 лет и у женщин от 50 до 59 лет. Шансы КАС у мужчин были вдвое выше, чем у женщин. Распространенность КАС со степенью сужения менее 25 и 50% и более в обследованной популяции составила 68,5% и менее 1% соответственно. Согласно результатам исследования более пристального внимания заслуживают процессы, происходящие в популяции в возрасте 35–44 лет, предшествующие интенсивному формированию КАС, особенно у мужчин. Разработка эффективных подходов к контролю модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в данном возрасте может быть весьма целесообразной мерой, направленной на предупреждение столь быстрого формирования КАС в популяции.

Ключевые слова: каротидный атеросклероз, сонные артерии, стенозы, распространенность, популяция.

The prevalence of carotid atherosclerosis in spontaneous populations in Tomsk

Yu.V.Zhernakova, V.S.Kavesnikov, V.N.Serebriakova, I.A.Trubacheva, E.V.Oshepkova, T.V.Balabanova, R.S.Karpov, I.E.Chazova

Summary

Modern data on the prevalence of carotid atherosclerosis (CAS) in the general population are very limited both in Russia and abroad. In this study we investigated the prevalence of CAS using screening ultrasound examination in a random sample of spontaneous population aged 25–64 years in urbanized city of Western Siberia as part of a multicenter observational study ESSE-RF (epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of the Russian Federation).

The CAS prevalence was 36,4% in males and 24,4% in women in the examined population. We determined large variation of atherosclerotic plaques prevalence, depending on the age and gender. The CAS prevalence increased more intense in males up to 50 years and in women 50 up to 59 years. Men were twice as likely to have been diagnosed CAS than women. The prevalence of CAS associated with amount of narrowing less than 25 and 50% or more in the examined population was 68,5%, and less than 1%, respectively. According to the results of the study we should pay great attention to the processes, leading to intensive development of CAS in the population aged 35–44 years, especially in men. The development of effective approaches to the control of modifiable risk factors for cardiovascular diseases in this age group could be a very appropriate measure for preventing the rapid development of the CAS in the population.

Key words: carotid atherosclerosis, carotids, stenosis, prevalence, population.

Сведения об авторах

Жернакова Юлия Валерьевна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд. координации и мониторинга научных программ ФГБУ РКНПК

E-mail: juli001@mail.ru

Кавешников Владимир Сергеевич – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния популяционной кардиологии с группой научно-медицинской информации, патентоведения и международных связей ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН

Серебрякова Виктория Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния популяционной кардиологии с группой научно-медицинской информации, патентоведения и международных связей ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН

Трубачева Ирина Анатольевна – д-р мед. наук, рук. отд-ния популяционной кардиологии с группой научно-медицинской информации, патентоведения и международных связей ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН

Ощепкова Елена Владимировна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. координации и мониторинга научных программ ФГБУ РКНПК

Балахонова Татьяна Валентиновна – д-р мед. наук, проф., рук. лаборатории ультразвуковых методов исследования сосудов ФГБУ РКНПК

Карпов Ростислав Сергеевич – д-р мед. наук, проф., акад. РАМН, дир. ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН

Чазова Ирина Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАМН, дир. ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Атеросклероз является одной из ведущих причин сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Большинство инфарктов миокарда (ИМ) и инсультов развивается вследствие осложнений, связанных с атеросклеротическими бляшками (АСБ) [1]. Каротидный атеросклероз (КАС) еще на доклинической стадии повышает риск ишемического инсульта, ИМ, внезапной смерти [2, 3]. Исследования показали, что существует корреляция между выраженностью атеросклероза в одном месте и его наличием в других сосудистых бассейнах [4]. Также получены данные, демонстрирующие возможность замедления атерогенеза на фоне комплексной терапии [5]. В связи с этим КАС является сегодня одной из актуальных медицинских проблем, и возможности его своевременного выявления в популяции широко обсуждаются.

Проблема бессимптомного атеросклероза сонных артерий рассматривается в настоящее время в двух основных контекстах. К первому из них относят стенозирующий атеросклероз (обычно 50% и более) как клиническое

состояние, требующее хирургического лечения или оптимальной медикаментозной терапии [6]. По данным исследования NASCET, каротидные стенозы, расположенные в бифуркации и внутренней сонной артерии (ВСА), повышают риск цереброваскулярных событий вследствие атеротромбоэмболизма [7]. Ввиду существенного преобладания данной патологии в пожилом возрасте скрининг взрослого населения для ее выявления в целом приобрел ограниченное значение, в частности за рубежом [6, 8, 9].

Нестенозирующий КАС (менее 50%) является менее изученной и более противоречивой проблемой. По данным популяционного исследования Northern Manhattan Study, нестенозирующие АСБ могут быть предиктором инсульта, ИМ и сердечно-сосудистой смерти независимо от классических факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [10]. Такие бляшки отражают общую атеросклеротическую нагруженность и лучше предсказывают сердечно-сосудистую смерть и нефатальный ИМ по сравнению с утолщением комплекса интима–медиа [9].

Профилактика атеросклероза на популяционном уровне остается сложной задачей. Практические подходы к предупреждению ССЗ во многом строятся на стратегиях вторичной профилактики и первичной профилактики высокого риска. Контроль ФР в популяции, достигаемый в рамках действующих профилактических стратегий, многими признается недостаточным и не позволяющим существенно улучшить эпидемиологическую ситуацию в отношении ССЗ [11]. Во многих случаях цереброваскулярные события манифестируют при среднем общем сердечно-сосудистом риске [12, 13], при котором профилактические рекомендации, предшествующие таким событиям, могут быть минимальными или отсутствуют. В то же время сведения об АСБ в сонных артериях изменяют поведение как врачей, так и пациентов. Так, при наличии АСБ врачи в 5 раз чаще добавляют к лечению антитромбоцитарные и в 7 раз чаще гиполипидемические препараты [9]. Поэтому выявление и мониторинг КАС в популяции рассматривается сегодня в качестве потенциальной возможности для улучшения контроля сердечно-сосудистого риска по сравнению с использованием традиционного подхода, основанного на оценке только классических ФР ССЗ [14].

Современные данные о распространенности КАС в общей популяции весьма ограничены как в России, так и за рубежом. Большой массив научной информации по данной проблеме получен в ходе исследований популяций старшего возраста, различных категорий пациентов, здоровых добровольцев. Имеющиеся данные дают ответ на широкий спектр научных и практических вопросов. Однако наиболее объективные сведения о состоянии обсуждаемой проблемы в популяции могут быть получены в ходе эпидемиологических исследований.

По данным S.Johnsen и соавт., распространенность КАС в общей популяции 25–84 лет (Тромсо, Норвегия) составила 55,4% у мужчин и 45,8% у женщин [1]. В другом исследовании (Турин, Италия) КАС встречался у 45,4% мужчин и 32,3% женщин старше 18 лет [15]. Распространенность бессимптомного КАС среди участников исследования The Bruneck Ischemic Heart Disease and Stroke Prevention Study [16] была 47,8% у мужчин и 36,3% у женщин возрастного диапазона 40–79 лет. По данным исследования MONICA Project Augsburg, КАС выявлен у 23,9% обследованных участников [17]. Частота встречаемости каротидных стенозов в целом варьировала незначительно, составляя 3,8 и 7,6% у мужчин, 2,7 и 4,0% у женщин в популяциях Тромсо и Брюнека соответственно [1, 16]. Обсуждаемые исследования были выполнены в конце 1980-х [17] и 1990-х годов [1, 15, 16], в них впервые был изучен тренд распространенности КАС в популяции в широком возрастном диапазоне [1, 15], а также гендерные особенности данного тренда [1].

Данная работа выполнена в рамках многоцентрового наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний в РЕгионах Российской Федерации). Ее целью было изучение распространенности КАС в неорганизованной популяции 25–64 лет среднеурбанизированного города Западной Сибири.

Материалы и методы

Объектом исследования была случайная популяционная выборка мужского и женского взрослого населения 25–64 лет среднеурбанизированного города Западной Сибири (Томск). Одномоментное эпидемиологическое исследование проведено в период с октября по декабрь 2012 г. Детали формирования выборки и обследования по программе кардиологического скрининга были опубликованы ранее [18].

Исследование проводилось на ультразвуковой системе Samsung Medison MySono U6. Использовали линейный датчик с частотой 7,5 МГц. АСБ определялась как фокальное образование на внутренней стенке сосуда, выступающее в просвет более чем на 50% по сравнению с окружаю-

щими участками стенки сосуда или как фокальное утолщение комплекса интима–медиа, выступающее в просвет сосуда более чем на 1,5 мм [11]. Сканирование проводилось в положении лежа на спине по стандартной методике в двух продольных и поперечном сечении. На предмет наличия АСБ билатерально исследовались проксимальный и дистальный сегменты общей сонной артерии (ОСА), бифуркация и экстракраниальный сегмент ВСА. Идентификацию артерий проводили в В-режиме в комбинации с цветовым или импульсно-волновым картированием потока. Для каждого сегмента величину сужения сосуда измеряли в поперечном сечении как степень уменьшения диаметра просвета в месте его максимального сужения. Для подтверждения стеноза 50% и более дополнительно использовали спектральный анализ доплеровского сдвига частот. Критерием гемодинамически значимого стенозирования считали прирост скорости трансстенотического потока по сравнению с постстенотическим 10 см/с и более в бифуркации и 20 см/с и более в ВСА [1]. В количественный анализ включали величину наибольшего сужения из всех исследованных сегментов.

Исследования выполнены одним оператором. Все измерения проводились в реальном времени в диастолу. Глубина, угол сканирования и усиление регулировались в процессе для получения оптимальной визуализации бляшек и измерений. Внутриоператорская воспроизводимость исследуемой классификации АСБ (k , 95% доверительный интервал – ДИ) составила 0,72 (0,49–0,95); $p < 0,001$.

Статистический анализ выполнен в пакете SPSS 12. Сравнение частот проводили методом χ^2 Пирсона и точным тестом Фишера, где необходимо. Для исследования гендерного аспекта использовали регрессионный анализ. Вероятность ошибки (p) менее 5% считали статистически значимой. Стандартизацию проводили прямым методом с использованием Европейского стандарта населения в возрастном диапазоне 25–64 лет.

Результаты

Структура обследованной выборки населения представлена в табл. 1.

АСБ выявлены в 470 (29,4%) случаях, у 240 (36,4%) мужчин и 230 (24,4%) женщин, $p < 0,001$. Распространенность КАС увеличивалась с возрастом как у мужчин, так и у женщин (табл. 2).

У мужчин рост данного показателя от одной возрастной декады к другой во всех случаях был статистически значимым на уровне $p < 0,001$. У женщин наблюдалось менее выраженное увеличение частоты атеросклероза от возрастной группы 25–34 к группе 35–44 лет ($p = 0,096$), с последующим статистически значимым ростом данного показателя с каждой возрастной декадой ($p < 0,001$). Как видно из рис. 1, возрастной тренд распространенности КАС у мужчин и женщин носил нелинейный характер.

До 50 лет у мужчин наблюдался более интенсивный рост распространенности АСБ, чем у женщин, в то время как от 50 до 59 лет рост был выше у женщин, чем у мужчин. Особенностью мужского тренда был умеренный рост распространенности АСБ в возрасте до 45 лет, затем интенсивный взлет между 45 и 50 годами с постепенным замедлением процесса после 50 лет. В отличие от мужчин у женщин до 45 лет рост частоты атеросклероза был крайне незначительным, затем наблюдался перелом тренда с последующим линейным ростом данного показателя.

Распространенность КАС была выше у мужчин, чем у женщин в любом возрасте. Как видно из табл. 3, шансы выявления КАС у мужчин были втрое выше, чем у женщин, в возрасте от 35 до 54 лет, и вдвое выше в младшей и старшей возрастных группах соответственно.

После поправки по возрасту, статусу курения, наличию артериальной гипертензии (АГ), индексу массы тела (ИМТ), уровню липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП) гендерные различия незначительно уменьшились в отдельных возрастных категориях

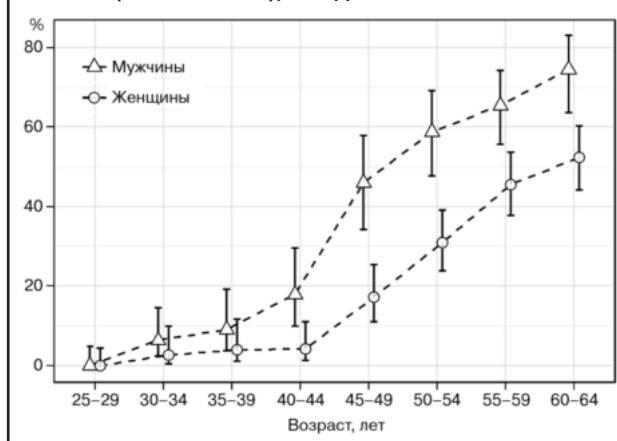
Таблица 1. Структура обследованной выборки населения в рамках исследования ЭССЕ РФ-2012, Томск

Пол обследованных	Возрастные группы, лет									
	25–34		35–44		45–54		55–64		25–64	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Мужчины	175	48,7	134	43,6	157	36,9	193	38,0	659	41,2
Женщины	184	51,3	173	56,4	269	63,1	315	62,0	941	58,8
Всего	359	100	307	100	426	100	508	100	1600	100

Таблица 2. Распространенность КАС в популяционной выборке г. Томска (ЭССЕ РФ-2012)

Возраст, лет	Наличие АСБ		Максимальное сужение просвета, %					
			<25		25–49		≥50	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Мужчины								
25–34	5	2,8	3	1,7	2	1,1	0	0,0
35–44	18	13,4	14	10,4	4	3,0	0	0,0
45–54	83	52,9	51	32,5	30	19,1	2	1,3
55–64	134	69,4	80	41,4	50	25,9	4	2,1
25–64	240	36,4	148	22,5	86	13,0	6	0,9
СП		32,7		20,4		11,5		0,8
Женщины								
25–34	2	1,1	2	1,1	0	0,0	0	0,0
35–44	7	4,0	7	4,0	0	0,0	0	0,0
45–54	67	24,9	47	17,5	20	7,4	0	0,0
55–64	154	48,9	118	37,5	36	11,4	0	0,0
25–64	230	24,4	174	18,5	56	5,9	0	0,0
СП		18,1		13,8		4,3		0,0

Рис. 1. Распространенность КАС в популяционной выборке г. Томска (ЭССЕ РФ-2012), 95% ДИ.



и утратили статистическую значимость в группе 35–44 лет. Наибольшая абсолютная разница в распространенности КАС между мужчинами и женщинами наблюдалась в возрасте от 45 до 54 лет (см. рис. 1).

Данные о распространенности КАС в зависимости от степени максимального сужения сосуда представлены в табл. 2. В структуре выявленного атеросклероза сужения менее 25% составили 68,5%; 61,7% у мужчин и 75,7% у женщин; $p=0,001$. Статистически значимой вариации данного показателя в зависимости от возраста у мужчин и женщин не установлено. Распространенность сужения менее 25% в обследованной популяции составила 22,5% у мужчин и 18,5% у женщин. У мужчин рост данного показателя с каждой возрастной декадой был статистически значимым на уровне $p<0,001$ до 55 лет, затем менее выраженным ($p=0,085$). У женщин рост

был незначительным между возрастными группами 25–34 и 35–44 лет ($p=0,096$) и статистически значимым на уровне $p<0,001$ в последующих группах. Возрастной тренд распространенности атеросклероза с сужением просвета менее 25% представлен на рис. 2.

До 50 лет обсуждаемый тренд соответствовал закономерностям возрастного распределения АСБ в целом (см. рис. 1). Обращают на себя внимание незначительная регрессия тренда у мужчин в возрасте 50–54 лет и замедление роста данного показателя у женщин в возрасте 60–64 лет.

Шансы выявления АСБ со степенью сужения менее 25% были существенно выше у мужчин, чем у женщин, в возрасте от 35 до 54 лет. После поправки на сопутствующие факторы гендерный эффект наблюдался только в возрастной группе 45–54 лет (см. табл. 3).

Сужения 25–49% составили 30,2% от всех случаев КАС: 35,8% у мужчин и 24,3% у женщин соответственно; $p=0,007$. Статистически значимой возрастной вариации данного показателя не выявлено. В обследованной популяции сужения 25–49% выявлено у 13,1% мужчин и у 6% женщин. Сужения данной степени у женщин до 45 лет не встречались. Статистически значимый рост распространенности данного показателя как у мужчин, так и у женщин наблюдался между возрастными группами 35–44 и 45–54 лет на уровне $p<0,001$. Различия между другими возрастными декадами не были статистически значимыми. Как видно из рис. 3, наиболее интенсивный рост распространенности АСБ с сужением 25–49% у мужчин и женщин в рамках 5-летнего возрастного тренда происходил между возрастными группами 45–49 и 50–54 лет.

Аналогичный процесс в отношении бляшек с меньшей степенью сужения (менее 25%) наблюдался на 5 лет раньше, между группами 40–44 и 45–49 лет соответственно (см. рис. 2). В возрастной группе 55–59 лет у мужчин и женщин наблюдалась регрессия тренда с последующим возобнов-

Таблица 3. Шансы КАС у мужчин по сравнению с женщинами в популяционной выборке г. Томска (ЭССЕ РФ-2012)

Возраст, лет	ОШ (95% ДИ)	ОШ (95% ДИ)*
Наличие атеросклероза		
25–34	2,13 (0,39–11,8)	1,47 (0,20–10,9)
35–44	3,60 (1,46–8,90)	2,25 (0,75–6,74)
45–54	3,34 (2,20–5,08)	2,62 (1,62–4,24)
55–64	2,31 (1,58–3,38)	2,00 (1,23–3,01)
25–64	1,74 (1,39–2,16)	2,23 (1,65–3,01)
Степень сужения менее 25%		
25–34	1,05 (0,15–7,56)	—**
35–44	2,70 (1,06–6,91)	1,84 (0,59–1,85)
45–54	2,24 (1,42–3,55)	2,04 (1,20–3,46)
55–64	1,17 (0,81–1,70)	1,23 (0,80–1,89)
25–64	1,26 (0,98–1,61)	1,49 (1,10–2,03)
Степень сужения 25–49%		
25–34	—**	—**
35–44	—**	—**
45–54	2,91 (1,59–5,32)	1,99 (0,98–4,03)
55–64	2,63 (1,63–4,23)	2,03 (1,17–3,53)
25–64	2,32 (1,63–3,31)	2,16 (1,42–3,30)

*ОШ – отношение шансов, 95% ДИ с поправкой на возраст, статус курения, наличие АГ, ИМТ, уровень ЛПВП и ЛПНП.

**Показатель не может быть рассчитан из-за низкой распространенности изучаемого признака в популяции.

Рис. 2. Распространенность КАС с сужением просвета менее 25% в популяционной выборке г. Томска (ЭССЕ РФ-2012), 95% ДИ.

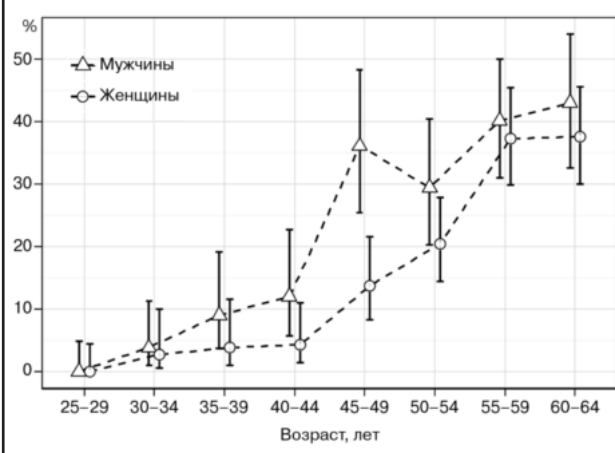
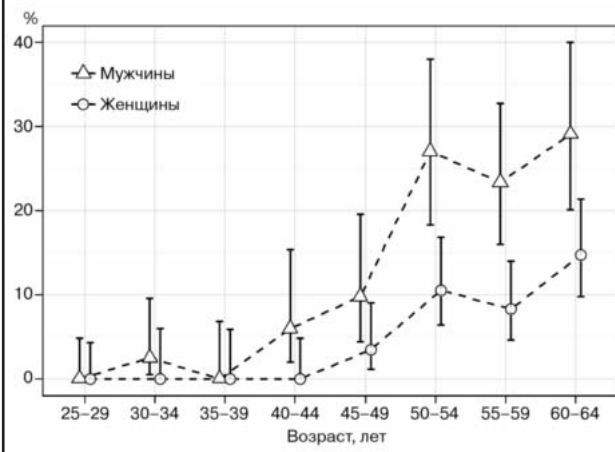


Рис. 3. Распространенность КАС с сужением просвета 25–49% в популяционной выборке г. Томска (ЭССЕ РФ-2012), 95% ДИ.



лением роста обсуждаемого показателя в группе 60–64 лет.

Шансы выявления АСБ со степенью сужения 25–49% были выше у мужчин, чем у женщин, что нашло статистическое подтверждение в возрасте старше 45 лет. После поправки на сопутствующие факторы статистически значимый эффект мужского пола сохранился только в возрастной группе 55–64 лет (см. табл. 3).

Распространенность каротидных стенозов 50% и более в обследованной популяции составила 0,4% (см. табл. 2). Сужения данной степени встречались только у мужчин (0,9%).

Изолированное поражение бифуркации сонных артерий выявлено в 45,1% всех случаев КАС. У женщин данный тип локализации встречался чаще, чем у мужчин (51,3 и 39,2% соответственно; $p=0,008$). В 14,9% случаев наблюдалось сочетанное поражение бифуркации и ВСА, 18,8% у мужчин и 10,9% у женщин; $p=0,016$. Изолированные поражения ВСА и ОСА составили 12,1 и 9,1% соответственно. В 8,3% случаев выявлено сочетанное поражение бифуркации и ОСА. Так часто встречалось одновременное поражение ОСА, бифуркации и ВСА – 8,3%. Наиболее редкой комбинацией было сочетанное поражение ОСА и ВСА – 2,1%, при этом у мужчин данная комбинация встречалась чаще, чем у женщин: 3,8 и 0,4%; $p=0,02$. Таким образом, в 90,9% случаев АСБ располагались в пределах бифуркации или ВСА.

Обсуждение

В данной работе изучена распространенность КАС в неорганизованной выборке общей популяции 25–64 лет. Из актуальных исследований, адресованных данной проблеме, можно выделить несколько подобных по дизайну [1, 15, 16], но выполненных за рубежом и различающихся по ряду методических аспектов. Наиболее близким по формату к данной работе является исследование Тромсо [1].

По данным нашего исследования, установлена значительная вариация распространенности АСБ в зависимости от возраста и пола, что согласуется с результатами других популяционных исследований [1, 15, 16, 17]. При общей распространенности 29,4% свыше 90% случаев КАС у мужчин и более 95% у женщин было выявлено в возрастных категориях 45 лет и старше.

Анализ возрастного тренда показал, что формирова-

ние АСБ у мужчин начиналось раньше, чем у женщин. Встречаемость АСБ до 35 лет была крайне низкой у представителей обоих полов. Однако уже в 35–39 лет распространенность КАС у мужчин приближалась к 10%, в то время как у женщин данный показатель сохранялся на уровне не более 5% вплоть до 45 лет. Преодоление 10% порога распространенности КАС наблюдалось вскоре после 40 лет у мужчин и в 45–49 лет у женщин. Существенное ускорение роста распространенности АСБ происходило в возрасте 45–49 лет, при этом у мужчин наблюдалась тенденция к более интенсивному росту данного показателя, чем у женщин.

В целом следует отметить, что рост распространенности КАС до 50 лет был более интенсивным у мужчин и от 50 до 59 лет у женщин. Наблюдаемое изменение тренда после 50 лет было обусловлено снижением скорости роста данного показателя у мужчин на фоне сохраняющегося линейного роста у женщин. В формате одномоментного перекрестного исследования это может быть следствием селективного смещения обсуждаемого показателя в популяции, из которой в данном возрасте вследствие сердечно-сосудистых событий в большей степени выбывают представители мужского пола, имеющие АСБ.

Стандартизованный показатель распространенности КАС в томской популяции превышал соответствующие показатели в исследовании Тромсо на 8,3 и 1,4% у мужчин и женщин соответственно. Сравнительный анализ трендов показал, что распространенность КАС в данной работе была близкой к соответствующим показателям в популяции Тромсо до 40 лет и превышала таковую после 40 лет, в частности у мужчин. Так, в возрастной группе 45–54 лет данное превышение составило 21 и 8,6% у мужчин и женщин соответственно. Возрастной тренд обсуждаемого показателя в мужской популяции Тромсо носил более линейный характер, в нем наблюдался менее интенсивный рост распространенности АСБ в возрасте 45–49, чем у мужчин Томска. Так, распространенность КАС выросла с 21 до 30% и с 19 до 45% между возрастными группами 40–44 и 45–49 лет у мужчин Тромсо и Томска соответственно.

Следует также отметить, что у женщин в томской популяции изменение тренда и переход к интенсивному линейному росту распространенности КАС наблюдался в 45–49 лет, в то время как у женщин Тромсо данный процесс имел место в 50–54 года. В то же время замедление скорости роста данного показателя, наблюдаемое после 50 лет у мужчин Томска, в соответствующей популяции Тромсо происходило после 60 лет.

Распространенность КАС в зависимости от степени сужения просвета сосуда обсуждается в работе EFabris и соавт. [15]. Следует, однако, отметить ряд методических различий, затрудняющих детальное сравнение.

Полученные данные показали, что 2/3 всех случаев КАС в томской популяции составили АСБ со степенью сужения просвета менее 25%. В исследовании EFabris и соавт. небольшие АСБ выявлялись относительно реже, чем в нашей работе, что нашло свое отражение как в меньшем показателе распространенности, так и в меньшей доле данного типа АСБ в структуре КАС. Встречаемость каротидных стенозов (50% и более) в обследованной популяции была низкой, что согласуется с данными EFabris и соавт. У женщин Томска распространенность каротидных стенозов с вероятностью 95% не превышала 0,3%.

Согласно нашим данным показатели распространенности различных градаций сужения сосуда также существенно варьировали в зависимости от возраста и пола. Тренд распространенности сужений менее 25% во многом соответствовал закономерностям возрастного распределения АСБ в целом. Однако у мужчин в возрастной категории 50–54 лет после интенсивного роста показателя в возрасте 45–49 лет наблюдалась регрессия тренда, которая может быть обусловлена как обсуждаемым выше систематическим смещением, так и переходом в данном возрасте части АСБ в категорию более выраженных сужений (25–49%).

Аналогичный процесс наблюдался в отношении сужений 25–49% у представителей обоих полов в возрасте 55–59 лет. Наиболее интенсивный рост распространенности данной градации КАС происходил в возрастном диапазоне 50–54 лет, в котором сужения менее 25% и 25–49% у мужчин встречались одинаково часто. Обсуждаемые тренды также дают косвенное представление о скорости роста АСБ. Так, от появления АСБ до ее перехода в категорию сужения 25–49% может пройти не более 5–10 лет.

Шансы КАС в обследованной популяции были более чем в 2 раза выше у мужчин, чем у женщин. Величина данного показателя зависела от возраста, была максимальной в возрасте 45–54 лет и снижалась после 55 лет. В исследовании Тромсо максимальный гендерный эффект наблюдался в менее широком возрастном диапазоне 45–49 лет. Более высокие шансы КАС у мужчин по сравнению с женщинами отчасти были обусловлены влиянием сопутствующих факторов, коррекция которых сопровождалась незначительным уменьшением эффекта мужского пола в отдельных возрастных категориях. Наблюдаемые различия находят свое подтверждение в исследовании Тромсо [1], величина гендерного эффекта в котором существенно не отличалась от полученных нами данных.

Различия в шансах КАС со степенью сужения просвета сосуда менее 25% у мужчин по сравнению с женщинами было максимальным в возрастной группе 45–49 лет. После 55 лет шансы выявления небольших АСБ у мужчин и женщин были относительно равными. Гендерный эффект мужского пола в отношении сужений 25–49% появлялся после 50 лет, сохраняя свою актуальность в группе 60–64 лет.

Анализ распределения АСБ в зависимости от локализации в каротидном бассейне показал схожие результаты с исследованием Тромсо [1]. Большинство АСБ были расположены в пределах бифуркации или ВСА.

Выводы

1. Распространенность КАС среди неорганизованной выборки населения Томска составила 36,4% у мужчин и 24,4% у женщин.
2. Критические изменения тренда и переход к интенсивному росту распространенности АСБ в популяции наблюдались в возрасте $45,0 \pm 5,0$ года.
3. Рост распространенности КАС был более интенсивным у мужчин до 50 лет и женщин от 50 до 59 лет.
4. Шансы КАС в обследованной популяции у мужчин были более чем в 2 раза выше, чем у женщин.
5. Распространенность каротидных стенозов ($\geq 50\%$) была менее 1%.
6. Сужения просвета менее 25% составили 68,5% от всех случаев КАС.
7. Получены данные, свидетельствующие о возможной недооценке распространенности КАС среди мужчин старше 50 лет вследствие систематического смещения данного показателя, обусловленного селективным снижением выявляемости данных представителей выборки в популяции.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что в популяции у женщин КАС выявлялся относительно редко вплоть до 45 лет, в то время как для мужчин проблема КАС может быть актуальна уже после 35 лет. В возрасте от 40 до 50 лет распространенность КАС среди населения увеличивалась в разы, но в большей степени у мужчин, чем у женщин. В связи с этим более пристального внимания заслуживают процессы, происходящие в популяции в возрасте 35–44 лет, предшествующие интенсивному формированию АСБ, особенно у мужчин. Разработка эффективных подходов к коррекции модифицируемых ФР ССЗ в данном возрасте может быть весьма целесообразной мерой, направленной на предупреждение столь быстрого формирования КАС в популяции.

Литература

1. Johnsen SH, Ellisiv BM. Ultrasound imaging of carotid atherosclerosis in a normal population. The Tromso Study. *Norsk Epidemiologi* 2009; 19 (1): 17–28.
2. Wofford JL, Kabl FR, Howard GR et al. Relation of extent of extracranial carotid artery atherosclerosis as measured by B-mode ultrasound to the extent of coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 1786–94.
3. Rundek T, Arif H, Boden-Albala B et al. Carotid plaque, a subclinical precursor of vascular events: The Northern Manhattan Study. *Neurology* 2008; 70 (14): 1200–7.
4. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA et al. Carotid-Artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med* 1999; 340: 14–22.
5. Spence JD, Hackam DG. Treating Arteries Instead of Risk Factors: A Paradigm Change in Management of Atherosclerosis. *Stroke* 2010; 41: 1193–9.
6. Рекомендации ЕОК по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий 2011 г. Рационал. фармакотерапия в кардиологии. (Прил. 4). 2012.
7. NASCET. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade stenosis. *N Engl J Med* 1991; 325: 445–53.
8. Wolff T, Guirguis-Blake J, Miller T et al. Screening for carotid artery stenosis: an update of the evidence for the US. *Preventive Services Task Force. Ann Intern Med* 2007; 147: 860.
9. Komorovsky R. Carotid ultrasound assessment of patients with coronary artery disease: a useful index for risk stratification. *Vascular Health Risk Management* 2005; 1 (2): 131–6.
10. Prabhakaran S, Rundek T, Ramas R et al. Carotid Plaque Surface Irregularity Predicts Ischemic Stroke: The Northern Manhattan Study. *Stroke* 2006; 37 (11): 2696–701.
11. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации. Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваск. терапия и профилактика (Прил. 2). 2011; 10 (6).
12. Lauer MS. Primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: the high public burden of low individual risk. *JAMA* 2007; 297 (12): 1376–8.
13. Ware JH. The limitations of risk factors as prognostic tools. *N Engl J Med* 2006; 355: 2615–7.
14. Perk J, De Backer G, Gohlke H et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J* 2012; 33 (13): 1635–701.
15. Fabris F, Zanocchi M, Bo M et al. Carotid plaque, aging, and risk factors. A study of 457 subjects. *Stroke* 1994; 25 (6): 1133–40.
16. Willeit J, Kiechl S. Prevalence and risk factors of asymptomatic extracranial carotid artery atherosclerosis. A population-based study. *Arterioscler Thromb* 1993; 13 (5): 661–8.
17. Gostomzyk JG, Heller WD, Gerhardt P et al. B-scan ultrasound examination of the carotid arteries within a representative population (MONICA Project Augsburg). *Klin Wochenschr* 1988; 66 (Suppl. 11): 58–65.
18. Чазова И.Е., Трубаева И.А., Жернакова Ю.В. и др. Распространенность артериальной гипертензии как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний в крупном городе Сибирского ФО. Системные гипертензии. 2013; 10 (4): 30–7.

Состояние сосудистой стенки в популяции взрослого населения на примере жителей Томска, по данным исследования ЭССЕ-РФ

А.Н.Рогоза¹, В.С.Кавешников², И.А.Трубаева², В.Н.Серебрякова², А.Р.Заирова¹, Ю.В.Жернакова¹, Е.В.Ощепкова¹, Р.С.Карпов², И.Е.Чазова¹

¹ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России, Москва

²ФГБУ Научно-исследовательский институт кардиологии СО РАМН, Томск

Резюме

В статье приводятся результаты изучения состояния сосудистой стенки (артериальная жесткость, лодыжечно-плечевой индекс и пульсовое давление) в популяции взрослого населения Томска, проведенного в рамках эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. Обследованы 1379 человек в возрасте от 24 до 64 лет методом объемной сфигмографии на аппарате VaSera VS-1500 (Fukuda Denshi, Япония). Рассмотрены оптимальные значения сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI) в группе относительно здоровых лиц российской популяции. Проанализированы значения CAVI в целом в обследованной популяции в сравнении с данными других исследователей, а также в зависимости от наличия имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска.

Ключевые слова: эпидемиологическое исследование, сосудистая стенка, артериальная жесткость, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI), лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ), пульсовое давление, факторы риска.

Vascular wall in adult population of Tomsk in the framework of the project ESSAY RF

AN.Rogoz, VS.Kaveshnikov, IA.Trubacheva, VN.Serebriakova, AR.Zairova, Yu.V.Zhernakova, E.V.Oshepkova, RS.Karpov, IE.Chazova

Summary

The article presents the results of study of arterial stiffness, ankle-brachial index and pulse pressure in adult population of Tomsk in the framework of the project ESSAY RF (Epidemiology of Cardiovascular diseases in the Regions of the Russian Federation). 1379 men and women of 24–64 y.o. were studied by using volumetric sphygmography (VaSera VS-1500, Fukuda Denshi, Japan). The optimal values of CAVI (cardio-ankle vascular index), as a marker of arterial stiffness, were considered in group of relatively healthy persons in Russian population. CAVI values in whole studied population were analyzed in comparison with data of other researchers and in association with CVD and CVD risk factors.

Key words: epidemiological study, vascular wall, arterial stiffness, cardio-ankle vascular index (CAVI), ankle-brachial index (ABI), pulse pressure, risk factors.

Сведения об авторах:

Рогоза Анатолий Николаевич – д-р биол. наук, проф., рук. отд. новых методов диагностики ФГБУ РКНПК
 Кавешников Владимир Сергеевич – канд. мед. наук, науч. сотр. отд.-ния популяционной кардиологии с группой научно-медицинской информации, патентоведения и международных связей ФГБУ НИИ кардиологии
 Трубаева Ирина Анатольевна – д-р мед. наук, рук. отд.-ния популяционной кардиологии с группой научно-медицинской информации, патентоведения и международных связей ФГБУ НИИ кардиологии
 Серебрякова Виктория Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд.-ния популяционной кардиологии с группой научно-медицинской информации, патентоведения и международных связей ФГБУ НИИ кардиологии
 Заирова Алсу Рафхатовна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. новых методов диагностики ФГБУ РКНПК. E-mail: also-zar@rambler.ru
 Жернакова Юлия Валерьевна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд. координации и мониторинга научных программ ФГБУ РКНПК. E-mail: juli001@mail.ru
 Ощепкова Елена Владимировна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. координации и мониторинга научных программ ФГБУ РКНПК
 Карпов Ростислав Сергеевич – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, дир. ФГБУ НИИ кардиологии
 Чазова Ирина Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН, дир. ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Сосудистая стенка является одним из основных объектов изучения в кардиологии. Нарушение транспортной и демпфирующей функций сосудов вследствие развития атеросклероза и артериосклероза у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) приводит к усугублению тяжести заболевания и развитию сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В последние годы большое внимание уделяется выявлению так называемых доклинических, бессимптомных поражений органов-мишеней при ССЗ. Подчеркивается, что эти исследования особенно актуальны при оценке общего суммарного сердечно-сосудистого риска у лиц с умеренным риском по шкале SCORE [1, 2]. Также отмечается, что «накоплено очень много доказательств важнейшей роли бессимптомного поражения органов-мишеней в определении сердечно-сосудистого риска у лиц с повышенным артериальным давлением (АД) и без него» в связи с тем, что «любой из 4 маркеров органного поражения (микроальбуминурия, повышение скорости пульсовой волны (СПВ), гипертрофия миокарда левого желудочка и бляшки в сонных артериях) являются независимыми от стратификации по шкале SCORE предикторами сердечно-сосудистой смертности» [3–6].

С целью выявления бессимптомных поражений стенки магистральных артерий в европейских и национальных рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ) предложено применять как ультразвуковое исследование сонных артерий, так и более доступные методы [3, 7, 8]. Косвенными признаками бессимптомного поражения сосудов являются: повышенное пульсовое АД (ПАД) ≥ 60 мм рт. ст. у лиц пожилого и старческого возраста, повышенная каротидно-фemorальная СПВ > 10 м/с и сниженный лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) систолического давления (ЛПИ $< 0,9$) [3, 8].

Повышение ПАД является косвенным признаком повышения артериальной жесткости (АЖ) у лиц старшего возраста [9], а также независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности у больных АГ [10]. Фремингемское исследование показало, что ПАД является предиктором коронарного риска в большей степени, чем систолическое (САД) и диастолическое АД (ДАД) у больных АГ старше 50 лет [11, 12].

В настоящее время в соответствии с рекомендациями по АГ и кардиоваскулярной профилактике для выявления окклюзирующих поражений артерий нижних конечностей предлагается широко внедрять определение ЛПИ [1–3, 7, 8]. Значение ЛПИ $< 0,9$ не только свидетельствует об облитерирующем поражении артерий нижних конечностей, но и указывает на высокую вероятность выраженного атеросклероза в других сосудистых бассейнах [1–3, 7, 8], является предиктором сердечно-сосудистых событий и ассоциировано с примерно двукратным увеличением сердечно-сосудистой смертности и частоты основных коронарных событий по сравнению с общими показателями в каждой фремингемской категории риска [3, 13, 14]. В то же время исследователи подчеркивают, что поскольку частота выявления заболеваний периферических артерий у бессимптомных пациентов моложе 50 лет чрезвычайно мала, массовое определение ЛПИ целесообразно только в более старшей возрастной группе [15]. Традиционные показания к измерению ЛПИ отражены в отечественных и международных рекомендациях по диагностике и лечению больных с заболеваниями периферических артерий [16, 17]. Определение ЛПИ с помощью автоматических осциллометрических приборов является наиболее простым и удобным методом при массовых обследованиях населения [18, 19].

Согласно консенсусу экспертов Европейского общества кардиологов, значение каротидно-фemorальной СПВ > 10 м/с свидетельствует о существенном повышении жесткости стенки аорты, является независимым предиктором развития ССЗ и ССО [20, 21] и рассматривается как признак субклинического поражения артерий [1–3, 8].

Каротидно-фemorальная СПВ как «золотой стандарт» [20] в значительной степени отражает жесткость стенки аорты, является независимым предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности, сердечно-сосудистых катастроф, инсультов у больных АГ, сахарным диабетом (СД) типа 2, у лиц пожилого возраста и в общей популяции в целом [3–6, 20, 21]. Показано, что в сравнении с другими факторами риска (ФР) ССЗ повышение аортальной жесткости является лучшим предиктором сердечно-сосудистых событий [22, 23] и прогностическая ценность аортальной жесткости сохраняется у лиц с исходно высоким риском ССЗ [24].

Экспертами рекомендованы разные методы и аппараты для измерения каротидно-фemorальной СПВ, такие как, например, метод апplanationной тонометрии с использованием прибора SphygmoCor (AtCor Medical Pty Ltd., Австралия), применение механодатчиков на Complior System (Colson, Les Lilas, Франция) и др. [20]. Однако в повседневной клинической практике измерение СПВ с наложением датчиков на проекцию сонной и бедренной артерии часто вызывает определенные затруднения у среднего медперсонала. Как отмечают некоторые авторы, «это связано со сложностью регистрации пульсовых волн, возможными ошибками записи пульсовых волн и определения расстояния между участками регистрации волн. Внедрение этой методики требует специального обучения специалистов и их сертификации» [25]. Кроме того, показатель СПВ существенно зависит от уровня АД в момент проведения исследования, в связи с чем его возможности в оценке АЖ имеют некоторые ограничения. Предлагаемый японскими авторами метод объемной сфигмографии с использованием аппарата VaSera VS-1000 или VS-1500 (Fukuda Denshi, Япония) дает возможность изучения параметров АЖ с использованием манжет в качестве сфигмоматчиков, что значительно упрощает процедуру и сокращает время исследования.

Большим преимуществом изучения АЖ с использованием прибора VaSera VS-1000 (VS-1500) является возможность оценки состояния сосудистой стенки по новому показателю CAVI (cardio-ankle vascular index – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс), который автоматически рассчитывается прибором [26, 27]. CAVI – показатель жесткости аорты и магистральных артерий нижних конечностей, аналогичный широко применяемому при ультразвуковых исследованиях сосудов индексу жесткости β (отношение логарифма САД/ДАД к относительному изменению диаметра сосуда). Последний предложен K.Hayashi и соавт. (1975 г.) [28] в качестве индекса жесткости, который не зависит от уровня АД у пациента в момент проведения исследования и отражает «истинную» жесткость сосудистой стенки [26, 29]. В ряде исследований показана зависимость показателя CAVI от классических ФР ССЗ (возраст, пол, АГ, ожирение, гиперхолестеринемия – ГХС, нарушения углеводного обмена), а также выявлена его связь с коронарным атеросклерозом [30–33]. Кроме того, применение 4 сфигмоманжет для регистрации сфигмограмм дополнительно дает возможность одновременного измерения АД на 4 конечностях, что позволяет не только оценивать уровень АД, измерять ПАД, но и выявлять асимметрию АД и определять ЛПИ. Продемонстрирована высокая степень совпадения значений ЛПИ, измеренных традиционным ультразвуковым методом и с помощью аппарата VaSera VS-1000 (VS-1500) [18, 19]. Прибор полностью автоматизирован, легко осваивается персоналом. В связи с изложенным в рамках проводимого в 2012–2014 гг. по заданию Минздрава России многоцентрового наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации) по изучению распространенности ССЗ и их ФР в популяциях взрослого населения в 13 регионах России [34] было принято решение использовать данный аппарат при массовых обследованиях населения.

В данной статье приводятся данные изучения состояния сосудистой стенки, полученные при обследовании жителей Томска с помощью прибора VaSera VS-1500.

Материалы и методы

К исследованию ЭССЕ-РФ привлечена случайная популяционная выборка взрослого населения Томска в возрасте 25–64 лет из 1600 домохозяйств (по 1 взрослому человеку) с 16 терапевтических участков 4 городских поликлиник. Обследованы 1600 человек, мужчин – 659 (41,2%), женщин – 941 (58,8%) [35]. Из них по объективным организационным причинам, а также в силу наличия в некоторых случаях противопоказаний исследование показателей АЖ и ЛПИ на аппарате VaSera VS-1500 (Fukuda Denshi, Япония; рис. 1) выполнено 1379 участникам исследования. Контроль качества записи сфигмограмм с акцентом на наличие артефактов, нарушений

ритма и проводимости сердца привел к сокращению группы для анализа до 1348 человек: 544 (40,4%) мужчин и 804 (59,6%) женщин. Средний возраст обследованных составил $47,4 \pm 11,6$ года.

При исследовании на аппарате VaSera VS-1500 обследуемому накладываются справа и слева на плечи и лодыжки 4 сфигмоманжеты, на запястья – электроды для ЭКГ, во втором межреберье слева от грудины – микрофон для регистрации ФКГ. Исследование проводится в тихой комнате после 10 мин отдыха. В результате проведенного исследования получают значения САД, ДАД, ПАД на 4 конечностях, рассчитанные показатели CAVI и ЛПИ справа и слева. Показатель АЖ CAVI рассчитывается по СПВ на участке от клапана аорты до артерий правой и левой голени – аортально-лодыжечная СПВ (алСПВ). Аппарат VaSera VS-1500 позволяет определять расстояние, на которое распространяется волна давления (суммарную длину артерий), автоматически, исходя из роста пациента. Время прохождения волны от клапана аорты до голени (Т) определяется по формуле: $T = tb + tba$ (рис. 2) [27].

ЛПИ на аппарате VaSera VS-1500 также рассчитывается автоматически справа и слева (пЛПИ и лЛПИ) как отношение САД на правой/левой (соответственно) голени к среднему САД на плечах (если разница в уровне САД на плечах не превышает 10 мм рт. ст.) или к более высокому САД на плече (если разница выше 10 мм рт. ст.). Результаты тестирования прибора соответствуют стандартам Американского колледжа кардиологии/Американской ассоциации кардиологов 2005 г. [25, 27].

Противопоказанием для проведения исследования на аппарате VaSera VS-1500 являются выраженные отеки, препятствующие наложению манжет и способные искажать результаты измерений; склонность к кровотечениям; опасность тромбозов или нарушения периферической циркуляции во время сжатия манжет [25, 27].

Всем включенным в исследование также проводились опрос, физикальное обследование, регистрация ЭКГ, ультразвуковое дуплексное сканирование сонных артерий, биохимический анализ крови.

Для централизованной групповой обработки данные приборов VaSera VS-1500 пересылались в электронном виде в ФГБУ РКНПК Минздрава России. Статистический анализ результатов проводился с использованием статистических пакетов программ Excel 2010 и Statistica 10.0.

В изучаемых группах проведен расчет минимальных, максимальных и среднеарифметических значений. Среднегрупповые значения рассчитаны и представлены в виде $M \pm STD$, где M – среднее арифметическое значение показателя по группе, STD – стандартное отклонение. При сопоставлении 2 групп проводился анализ с использованием критерия Стьюдента. Достоверными, статистически значимыми считались отличия при значении $p < 0,05$. Для оценки статистической значимости межгрупповых различий в частоте выявления событий использовался точный критерий Фишера. При изучении взаимосвязей показателей проводился линейный регрессионный анализ с определением коэффициента корреляции r -Пирсона.

Результаты и обсуждение

При анализе данных прибора VaSera VS-1500 мы исходили из того, что перспективные «новые» показатели жесткости сосудистой стенки получают автоматическую интерпретацию в аппарате в соответствии с «нормальными» («должными») величинами, полученными в популяционных исследованиях, выполненных в Японии. Показатели CAVI прошли принципиальную проверку при обследовании групп практически здоровых в Смоленске [25, 36], что в целом позволяет положить их в основу выявления признаков повышенной АЖ в российской популяции. Однако конкретные пороговые значения CAVI для разных возрастных групп могут потребовать коррекции с учетом этнического и климатического многообразия регионов нашей страны. В отношении показателей

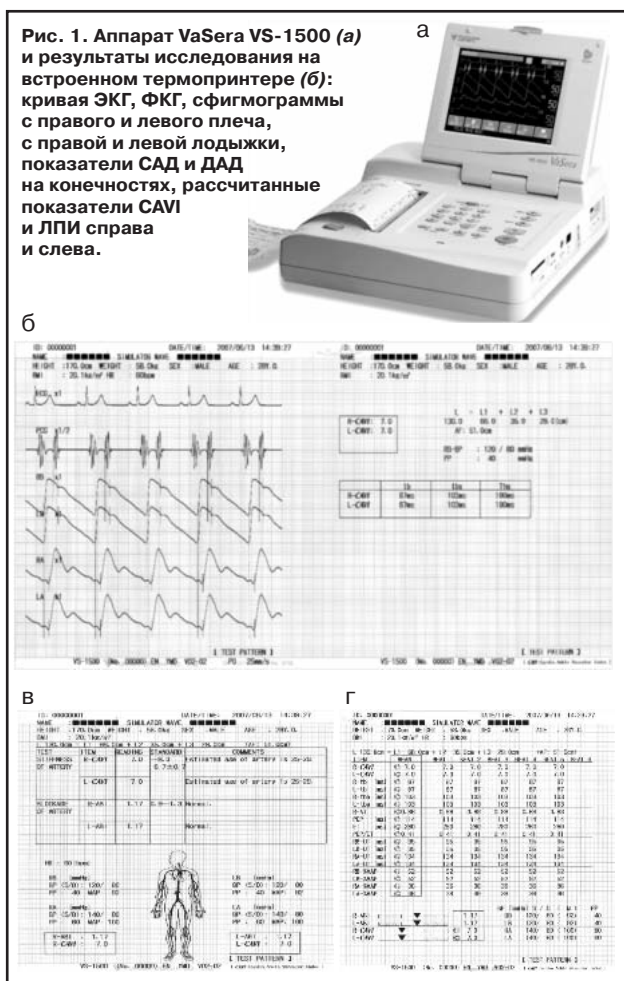


Рис. 2. Принцип расчета времени распространения пульсовой волны от клапана аорты до голени (Т): tb – время между началом II тона сердца и инцизурой на пульсовой волне, зарегистрированной на плече, tba – время между началом подъема пульсовой волны плеча и началом подъема пульсовой волны голени, $t'b$ – время между I тоном и началом подъема пульсовой волны на плече.

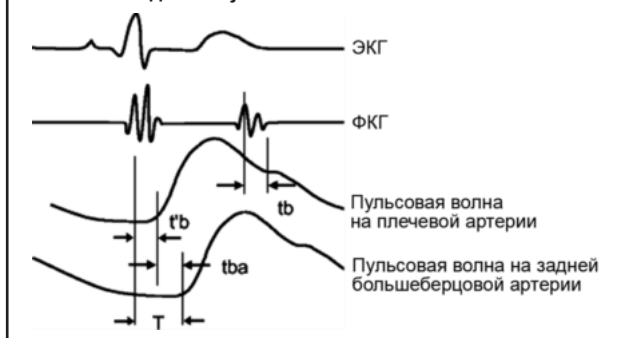


Таблица 1. Клинико-инструментальная характеристика общей группы обследованных (n=1348)

	M	STD
Возраст, лет	47,4	11,6
Муж/жен, %	40/60	
Рост, см	168,0	9,5
Масса тела, кг	78,8	17,0
ИМТ, кг/м ²	27,9	5,6
Ожирение, %	32	
САД, мм рт. ст.	139,8	20,3
ДАД, мм рт. ст.	87,7	12,8
АДср, мм рт. ст.	105,9	15,6
ПАД, мм рт. ст.	52,1	11,6
ЧСС, уд/мин	70,8	13,2
АГ, %	70	
ИБС, %	18	
Инсульт, %	2,1	
СД, %	10,9	
ГХС, %	73,5	
ДЛП, %	83,4	
Курение, %	40,7	
Терапия АГ, %	33,1	
Терапия СД, %	6,8	
Терапия ГХС, %	4,1	

Данные по VaSera VS-1500

лЛПИ	1,1	0,1
лЛПИ	1,1	0,1
алСПВ, м/с	7,5	1,2
пCAVI	7,3	1,4
лCAVI	7,2	1,4
срCAVI	7,2	1,3

Примечание. ДЛП – дислипидемия, ЧСС – частота сердечных сокращений.

алСПВ аналогичные данные, полученные в представленных выборках, в настоящее время отсутствуют.

Это определило задачу первого этапа анализа как оценку «нормальных» величин CAVI и алСПВ в популяционной выборке взрослого населения Томска – типичного города Западной Сибири. С этой целью были поэтапно сформированы группы, в разной степени соответствующие критерию практически здоровых людей. Необходимо было выделить из общей базы данных лиц, показатели АЖ которых не изменены под влиянием заболеваний и основных ФР, существенно влияющих на жесткость сосудистой стенки, а также без проводимой медикаментозной (антигипертензивной, гиполипидемической и сахароснижающей) терапии. В процессе изучения данных опроса, физического обследования, результатов инструментального и лабораторного исследования были выявлены основные имеющиеся ССЗ (ишемическая болезнь сердца – ИБС, АГ и/или антигипертензивная терапия – АГТ). В соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению АГ [3, 7, 8] также были определены основные ФР: СД – глюкоза плазмы натощак 7,0 ммоль/л и более и/или сахароснижающая терапия; гипергликемия натощак – глюкоза плазмы натощак 5,6–6,9 ммоль/л; дислипидемия (и/или: общий холестерин – ОХС > 4,9 ммоль/л, ХС липопротеинов низкой плотности – ЛПНП > 3,0 ммоль/л, ХС липопротеинов высокой плотности – ЛПВП < 1,0 ммоль/л у

Таблица 2. Клинико-инструментальная характеристика сформированной группы практически здоровых обследованных (n=224)

	M	STD
Возраст, лет	39,7	11,1
Муж/жен, %	25/75	
Рост, см	167,4	8,6
Масса, кг	68,0	13,5
ИМТ, кг/м ²	24,2	4,2
САД, мм рт. ст.	122,6	10,0
ДАД, мм рт. ст.	76,9	6,9
АДср, мм рт. ст.	93,0	7,3
ПАД, мм рт. ст.	45,7	7,1
ЧСС, уд/мин	69,5	13,0
лЛПИ	1,1	0,1
лЛПИ	1,1	0,1
алСПВ, м/с	6,6	0,8
срCAVI	6,7	1,1

мужчин, у женщин <1,2 ммоль/л, триглицериды – ТГ > 1,7 ммоль/л) и/или гиполипидемическая терапия, ожирение (индекс массы тела – ИМТ > 30 кг/м²), курение (табл. 1). На основании проведенного анализа разработаны соответствующие «фильтры» к общей базе данных. На этом этапе проверялась также гипотеза о наличии среднегрупповых отличий в значениях CAVI, измеренных справа (пCAVI) и слева (лCAVI). Она не нашла подтверждения ($p > 0,3$), что позволило далее использовать в анализе их среднее значение – срCAVI.

После исключения АГ, ИБС, перенесенного инсульта, СД, курения, АГТ, гиполипидемической и сахароснижающей терапии состав группы снизился до 231 человека. Среди них у 7 (3%) человек было выявлено значение ЛПИ < 0,9, при котором некорректна оценка показателя CAVI, что послужило основанием для дальнейшего сокращения группы до 224 человек (табл. 2).

В сформированной группе практически здоровых обследованных оба показателя жесткости (CAVI и алСПВ) продемонстрировали существенную зависимость от возраста (рис. 3).

Однако зависимость от растягивающего (среднего – АДср) АД была отмечена только для алСПВ (рис. 4), т.е. показатель CAVI подтвердил связанные с ним ожидания в отношении стабильности при вариациях АД [26–29].

Оба показателя жесткости продемонстрировали слабые ($r = 0,19–0,23$), но достоверные ($p < 0,05$) корреляции с уровнями ТГ, ОХС, ХС ЛПНП, аполипопротеина (Апо) В. Зависимость показателя CAVI от возраста, ССЗ и ФР описывается во многих публикациях японских авторов [26, 29–33].

Для выработки верхних пределов (возрастных «должных величин») для показателей жесткости группа практически здоровых была разбита на возрастные группы: 25–29, 30–39, 40–49 лет и 50–64 года (табл. 3). В качестве критериев для выявления повышенной жесткости могут быть рекомендованы 90-е процентиля в соответствующих возрастных диапазонах. В дальнейшем анализе в рамках данной статьи мы будем ориентироваться преимущественно на эти значения. Для выявления существенно повышенной жесткости магистральных артерий могут быть использованы величины $M + 2STD$ (см. табл. 3). Отметим, что на основании аналогичного анализа данных обследования выборки практически здоровых лиц Смоленска были получены более высокие среднегрупповые значения CAVI, но рекомендованы аналогичные «должные возрастные величины» CAVI [25, 36]. Для лиц моложе 30 лет предельное значение CAVI

Рис. 3. Влияние возраста на показатели АЖ в группе практически здоровых людей: а – CAVI; б – алСПВ.

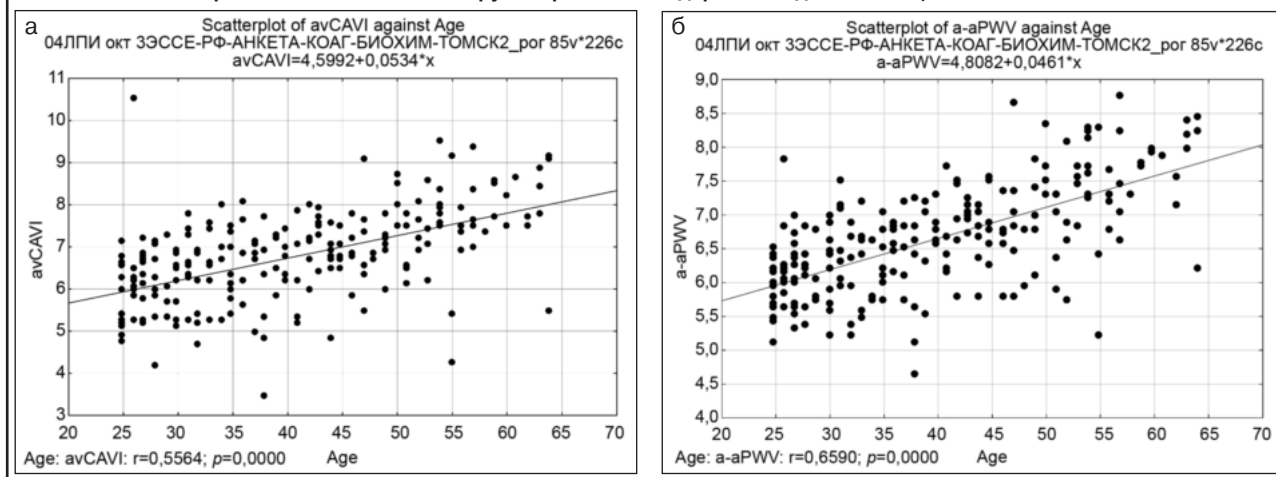


Рис. 4. Соотношение показателей жесткости с уровнем АДср в группе практически здоровых людей: а – CAVI; б – алСПВ.

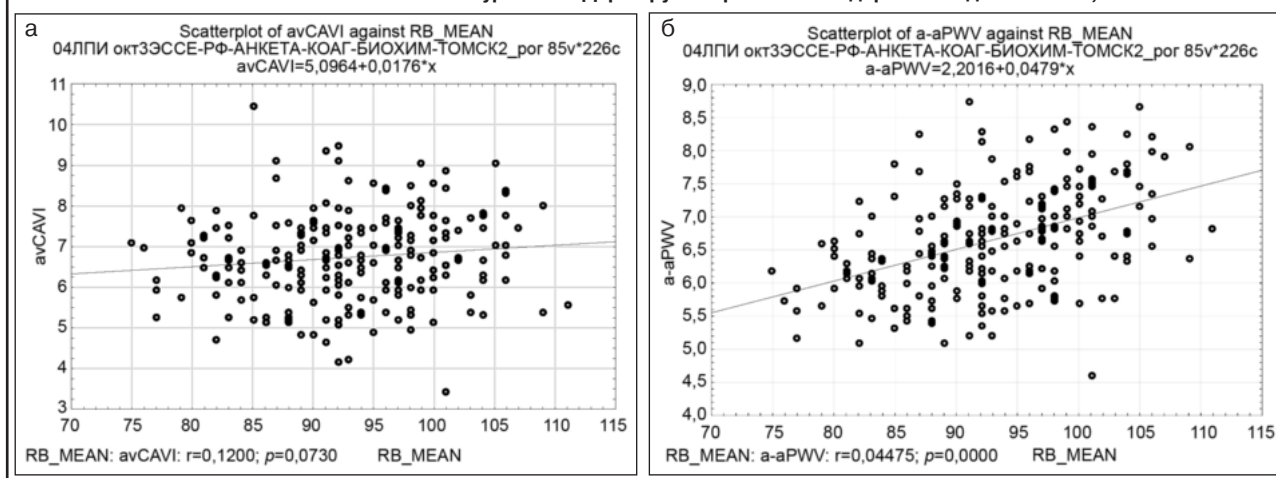


Таблица 3. Средние значения (М), медианы (МЕД) и оценки верхних пределов нормы в виде М+2STD и 90-го перцентиля (90 pc) в разных возрастных диапазонах

Возраст, лет	n	алСПВ				CAVI			
		М	М+2STD	МЕД	90 pc	М	М+2STD	МЕД	90 pc
25–29	54	6,1	7,1	6,1	6,8	6,1	8,0	6,1	7,1
30–39	54	6,3	7,6	6,4	7,1	6,3	8,3	6,5	7,5
40–49	36	6,8	8,0	6,8	7,5	6,9	8,5	6,8	7,8
50–64	50	7,4	8,9	7,6	8,2	7,7	9,7	7,6	8,9

составило 7,6, для диапазона 30–40 лет – 8,3, для лиц старше 40 лет – 9,0 [36].

В выборке жителей Японии было отмечено, что среднегрупповое CAVI для мужчин на 0,2 выше, чем у женщин, и в обеих подгруппах прирастает на 0,5 единиц за каждые 10 лет. Уравнение линейной регрессии для этой зависимости имело вид: $CAVI = 5,34 + 0,049 \times \text{возраст}$ – для женщин и $CAVI = 5,43 + 0,053 \times \text{возраст}$ – для мужчин [29]. Для выборки добровольцев Смоленска аналогичное уравнение имело вид: $CAVI = 5,99 + 0,04 \times \text{возраст}$ [25, 36], т.е. несколько более высокие значения при низком возрасте, но более низкую динамику роста CAVI с возрастом. В группе практически здоровых добровольцев Томска подобная зависимость имела вид: $CAVI = 4,60 + 0,053 \times \text{возраст}$, что указывает на возрастную динамику, аналогичную японской популяции, но с более низкими (в среднем на 0,83 условных единиц) значениями во всем возрастном диапазоне. Среднегрупповые значения CAVI для мужчин ($6,9 \pm 1,2$) и женщин ($6,7 \pm 1,2$) в данной выборке не отличались достоверно ($p = 0,21$), хотя и демонстрировали ту же тенденцию, что и в японской популяции. Среднегрупповые значения

алСПВ для мужчин ($6,9 \pm 0,8$ м/с) и женщин ($6,6 \pm 0,8$ м/с) в данной выборке отличались всего на 0,3 м/с ($p = 0,03$). С учетом этих результатов в данной работе будут применяться пороговые значения для CAVI и алСПВ, приведенные в табл. 3, т.е. без учета гендерной специфики.

В выборке из 1348 человек повышенная АЖ (с учетом полученных возрастных «должных величин» в виде 90-го перцентиля) по показателю алСПВ выявлялась у 37,8% обследованных, по показателю CAVI – у 16,6%. При этом у 14,6% на повышенную жесткость указывали оба показателя, а у 23,2% отмечалось повышение только алСПВ и у 2,0% – только CAVI. Таким образом, у большинства субъектов с повышенной «истинной» жесткостью стенки артерий (по показателю CAVI) отмечается и повышенная жесткость стенки в момент измерения (по показателю алСПВ), но в значительном числе случаев последний показатель оказывается повышенным «изолированно», т.е. предположительно как результат высокого АД в момент измерения. Сравнительная характеристика групп обследованных с нормальным и повышенным значением CAVI представлена в табл. 4.

Таблица 4. Сравнительная характеристика подгрупп пациентов с нормальной (0) и повышенной (1) жесткостью стенки артерий по показателю CAVI

	М (0)	М (1)	STD (0)	STD (1)	p
Возраст, лет	46,5	51,8	11,6	10,8	0
Мочевая кислота, мкмоль/л	317,8	335,4	78,8	85,8	0,003
ОХС, ммоль/л	5,7	6,0	1,2	1,4	0,002
ТГ, ммоль/л	1,5	1,7	1,0	1,1	0
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,7	3,9	1,0	1,1	0,010
Глюкоза, ммоль/л	5,5	6,0	1,2	2,2	0
АГТ, %	30,6	45,5			0
АГ, %	67,1	81,2			0
Инсульт, %	1,6	4,9			0,002
СД, %	9,4	18,3			0
Курение, %	39,5	46,8			0,040
Муж/жен, %	38/62	54/46			0
ИМТ, кг/м ²	28,1	26,9	5,7	4,7	0,002
САД, мм рт. ст.	138,5	146,6	19,7	22,0	0
ДАД, мм рт. ст.	86,8	92,3	12,5	13,4	0
ПАД, мм рт. ст.	51,7	54,3	11,3	13,0	0,002

Таблица 5. Клинико-инструментальная характеристика обследованных с АГ

	Все обследованные (n=865)		Возраст, лет							
			25–29 (n=45)		30–39 (n=103)		40–49 (n=184)		50–64 (n=533)	
	М	STD	М	STD	М	STD	М	STD	М	STD
Жен/муж, %	57/43		36/63		42/58		53/47		63/37	
Возраст, лет	50,6	10,3	27,3	1,3	35,0	2,8	45,1	2,8	57,5	4,2
Ожирение, %	39,3		24,4		35,0		36,4		42,4	
Креатинин, мкмоль/л	69,5	16,4	70,1	11,3	69,3	10,3	69,3	25,3	69,6	13,7
Мочевая кислота, мкмоль/л	333,8	81,0	347,1	80,9	343,0	86,6	327,3	81,8	333,1	79,6
ОХС, ммоль/л	5,9	1,2	4,9	0,9	5,4	1,3	5,7	1,1	6,1	1,2
ТГ, ммоль/л	1,6	1,0	1,3	0,7	1,7	1,3	1,6	1,1	1,7	0,9
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,4	0,3	1,3	0,3	1,3	0,4	1,4	0,3	1,4	0,3
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,9	1,0	3,1	0,9	3,4	1,1	3,7	0,9	4,1	1,0
Глюкоза, ммоль/л	5,8	1,6	5,0	0,5	5,4	1,0	5,7	1,7	5,9	1,7
АпоА-1, мг/дл	135,8	25,6	120,7	22,4	129,5	27,6	134,7	27,2	138,7	24,2
АпоВ, мг/дл	98,2	25,1	78,1	22,8	88,2	26,9	94,3	22,2	103,2	24,2
Липопротеин (а), мг/дл	21,8	31,1	12,9	18,9	19,2	27,8	18,5	25,0	24,2	34,1
АГТ, %	48,0		11,1		19,4		40,8		59,1	
ИБС, %	22,8		0,0		3,9		14,1		31,1	
СД, %	14,0		0,0		3,9		9,8		18,6	
ГХС, %	78,5		40,0		61,2		73,4		86,9	
ДЛП, %	88,7		55,6		75,7		84,8		95,3	
САД, мм рт. ст.	145,8	18,0	138,2	14,6	140,0	14,8	143,6	17,0	148,3	18,7
ДАД, мм рт. ст.	92,1	11,5	85,6	9,5	86,8	9,7	91,7	11,3	93,7	11,6
ПАД, мм рт. ст.	53,7	11,1	52,6	8,5	53,2	9,2	51,9	9,8	54,6	12,0
ЛПИ	1,1	0,1	1,0	0,1	1,1	0,1	1,1	0,1	1,1	0,1
ЧСС, уд/мин	70,8	12,9	72,1	14,0	69,6	13,9	69,9	12,6	71,3	12,8
алСПВ, м/с	7,9	1,2	6,6	0,6	6,9	0,8	7,4	0,8	8,3	1,1
CAVI	7,5	1,3	5,9	0,6	6,3	1,0	7,0	1,0	8,0	1,2

В подгруппе лиц с повышенными значениями CAVI выше процент мужчин, отмечаются более высокие значения возраста, САД, ДАД, ПАД, концентрации мочевой кислоты, уровня ХС, ТГ, глюкозы плазмы. В этой подгруппе выявлена повышенная частота наличия АГ, перенесенных инсультов, курения.

Из 1348 обследованных у 865 (64,2%) была выявлена АГ. Клинико-инструментальная характеристика этой группы в целом и для разных возрастных интервалов приведена в табл. 5.

Отметим, что среди обследованных с АГ частота выявления повышенной алСПВ и CAVI близка к средней по

выборке (43,7 и 20% соответственно, в старшей возрастной группе больных АГ – 56 и 22% соответственно). В обследованной группе АГ сочетается с наличием ИБС у 22,8%, СД – 14%, дислипидемией – 89%, наличием ожирения – 39%. Значительная часть больных АГ (48%) получала АГТ. Это делает необходимым проведение многофакторного анализа в более представительной выборке, т.е. при совокупном анализе данных, полученных в рамках проекта ЭССЕ-РФ.

Показатели ПАД и ЛПИ рекомендованы для оценки состояния магистральных артерий преимущественно у пожилых субъектов, поэтому в данный анализ были включены только 645 участников проекта с возрастом в диапазоне 51–64 лет. Косвенный признак повышенной жесткости стенок артерий в виде ПАД>60 мм рт. ст. был выявлен у 25,0% обследованных в этой возрастной группе. Среди этой подгруппы с высоким ПАД значительно чаще выявляются сниженные значения ЛПИ (у 11,8% против 2,3%, $p<0,05$, в подгруппе с «нормальным» ПАД), повышенные значения алСПВ – у 76,4% против 42,6% ($p<0,05$) и САВИ – 28,6% против 18,8% ($p<0,05$). Эти результаты позволяют по-новому подойти к алгоритму скрининговых обследований и формированию групп повышенного риска бессимптомных поражений сосудистой стенки.

В целом частота выявления сниженного ЛПИ ($\leq 0,9$), т.е. наличия окклюзирующих поражений артерий нижних конечностей, в группе пожилых составила: справа – 4,8%, слева – 4,6%, справа или слева – 6,5%, справа и слева – 2,9%.

Выводы

Исследование подтвердило высокий потенциал метода объемной сфигмографии в решении задач выявления бессимптомного поражения стенки магистральных сосудов, дало первую оценку распространенности выявляемых данным методом нарушений в популяции взрослого населения крупного города Российской Федерации. Показана высокая частота выявления повышенной жесткости артериальной стенки среди пациентов с АГ, доходящая до 56% в старшей возрастной группе. Однако «новые» показатели (САВИ), нивелирующие уровень давления в момент измерения, выявляют более ограниченную группу пациентов – 20% обследованных. Повышенное ПАД>60 мм рт. ст. у лиц пожилого возраста может быть использовано в качестве простого маркера для выявления лиц с повышенной частотой выявления ригидных артерий и признаков стенозирующего поражения артерий нижних конечностей. Для уточнения рассмотренных критериев поражения артериальной стенки и их прогностической значимости в российской популяции будет проведен анализ данных, полученных в разных регионах страны, и будут учтены результаты 3-летнего наблюдения за обследованными субъектами.

Литература

1. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J* 2012; 33: 1635–701.
2. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2011; 10 (6. Прил. 2).
3. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2013; 34: 2159–219.
4. Sebestedt T, Jeppesen J, Hansen TW et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J* 2010; 31: 883–91.
5. Sebestedt T, Jeppesen J, Hansen TW et al. Thresholds for pulse wave velocity, urine albumin creatinine ratio and left ventricular mass index using SCORE, Framingham and ESH/ESC risk charts. *J Hypertens* 2012; 30: 1928–36.
6. Volpe M, Battistoni A, Tocci G et al. Cardiovascular risk assessment beyond systemic coronary risk estimation: a role for organ damage markers. *J Hypertens* 2012; 30: 1056–64.
7. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации РМОАГ и ВНОК. Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26.
8. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. http://www.gipertonik.ru/clinical_recommendations
9. Nicholls WW, O'Rourke MF. McDonald's blood flow in arteries. Theoretical, experimental and clinical principals. Fifth Edition. Oxford University Press, 2005.
10. Benetos A, Safar M et al. Pulse pressure. A predictor of long-term cardio-vascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997; 30: 1410–5.
11. Franklin S, Khan S et al. Is pulse pressure useful in predicting risk of coronary heart-disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 100: 354–60.
12. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003; 107: 2864–9.
13. Feringa HH, Bax JJ, van Waning VH et al. The long-term prognostic value of the resting and postexercise ankle-brachial index. *Arch Intern Med* 2006; 166: 529–35.
14. Foubkes FG, Murray GD, Butcher I et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 197–208.
15. Greenland P, Abrams J et al. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III. *Circulation* 2000; 101 (1): E16–22.
16. Norgren L, Hiatt WR et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). TASC II Working Group. *J Vasc Surg* 2007; 45 (Suppl. S): S5–67.
17. Диагностика и лечение больных с заболеваниями периферических артерий. Рекомендации Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов. М., 2007.
18. Рогоза АН, Балахонова ТВ, Чихладзе Н.М. и др. Современные методы оценки состояния сосудов у больных артериальной гипертензией. Пособие для практикующих врачей. М., 2008.
19. Рогоза АН, Балахонова ТВ, Чихладзе Н.М. Методы определения лодыжечно-плечевого индекса систолического давления при массовых обследованиях. *Cons. Med.* 2009; 11 (10): 66–71.
20. Laurent S, Cockcroft J, van Bortel L et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588–605.
21. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens* 2012; 30: 445–8.
22. McLeod AL, Uren NG, Wilkinson IB et al. Non-invasive measures of pulse wave velocity correlate with coronary arterial plaque load in humans. *J Hypertens* 2004; 22: 363–8.
23. Van Popele NM, Mattace-Raso FU, Vlietghe R et al. Aortic stiffness is associated with atherosclerosis of the coronary arteries in older adults: the Rotterdam Study. *J Hypertens* 2006; 24: 2371–6.
24. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55 (13): 1318–27.
25. Милягин ВА, Милягина ИВ, Абраменкова Н.Ю. и др. Неинвазивные методы исследования магистральных сосудов. Смоленск, 2008; с. 182.
26. Shirai K, Utino J, Otsuka K, Takata M. A Novel Blood Pressure-independent Arterial Wall Stiffness Parameter; Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI). *J Atheroscler Thromb* 2006; 13 (2): 101–7.
27. Sphygmomanometer and Sphygmograph VaSera-VS-1500N Operation manual. Fukuda Denshi Co., LTD.
28. Hayashi K, Sato M, Niimi H et al. Analysis of vascular wall constitutive law with finite deformation theory. *Med Electronics and Biological Engineering* 1975; 13: 293–7.
29. Shirai K, Song M, Suzuki J et al. Contradictory effects of β_1 - and α_1 -adrenergic receptor blockers on cardio-ankle vascular stiffness index (CAVI) – the independency of CAVI from blood pressure. *J Atheroscler Thromb* 2011; 18: 49–55.
30. Shirai K, Utino J, Saiki A et al. Evaluation of Blood Pressure Control using a New Arterial Stiffness Parameter; Cardio-ankle Vascular Index (CAVI). *Curr Hypertens Rev* 2013; 9: 66–75.
31. Nakamura K, Tomaru T, Yamamura S et al. Cardio-ankle vascular index is a candidate predictor of coronary atherosclerosis. *Circ J* 2008; 72: 598–604.
32. Izubara M, Shioji K, Kadota Y et al. Relationship of cardiovascular index to carotid and coronary arteriosclerosis. *Circ J* 2008; 72: 1762–7.
33. Miyoshi T, Doi M, Hirobata S et al. Cardio-ankle vascular index is independently associated with the severity of coronary atherosclerosis and left ventricular function in patients with ischemic heart disease. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17: 249–58.
34. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. Профилактик. медицина. 2013; 6: 25–34.
35. Чазова ИЕ., Трубаева ИА., Жернакова Ю.В. и др. Распространенность артериальной гипертензии как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний в крупном городе Сибирского федерального округа. Системные гипертензии. 2013; 10 (4): 30–7.
36. Милягин ВА, Милягина ИВ, Пурыгина МА, Осипенкова ТА. Метод объемной сфигмографии на аппарате VaSera VS-1500 N. Методические рекомендации. Смоленск, 2014; с. 30.

Локальная жесткость стенки сонной артерии в месте формирования атеросклеротической бляшки у больных артериальной гипертонией

Т.В.Ваховская¹, М.И.Трипотень², О.А.Погорелова², Т.В.Балахонова², М.М.Лукьянов¹, С.А.Бойцов¹

¹ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России;

²ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России, Москва

Резюме

Цель исследования: изучение локальных эластических свойств артериальной стенки в месте возникновения атеросклеротической бляшки (АСБ) и прилежащих участках «здоровой» стенки общей сонной артерии у больных артериальной гипертонией (АГ).

Материалы и методы. В исследование включены 25 больных (3 мужчины, 22 женщины) с АГ 1–2-й степени в сочетании с умеренно выраженным каротидным атеросклерозом и нарушениями липидного обмена. Всем больным проводилось традиционное ультразвуковое дуплексное сканирование сонных артерий с целью определения степени выраженности атеросклеротического поражения сонных артерий и структуры АСБ. Определение параметров локальной жесткости–эластичности артериальной стенки и АСБ выполнялось на ультразвуковой системе ALOKA α7. Проводилось сканирование зоны АСБ и прилежащих участков артериальной стенки в В/М-режимах с применением метода Echo-Tracking.

Результаты. Выявлено достоверное увеличение жесткости артериальной стенки в месте АСБ как у адвентиции, так и на ее поверхности, по сравнению с прилежащей «здоровой» стенкой сонной артерии. Основание АСБ имеет достоверно большую жесткость и меньшую эластичность, чем ее поверхность.

Заключение. При формировании атеромы, под действием пульсового АД развивается гетерогенность эластических свойств стенки сонных артерий не только вдоль артерии, но и в АСБ (между ее основанием и поверхностью). Это свидетельствует о разной подвижности участков артерии и бляшки и потенциально может приводить к формированию механической нестабильности АСБ у больных АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертония, каротидный атеросклероз, локальная жесткость, эластичность, Echo-Tracking.

Local rigidity of the walls of the carotid artery at the site of formation of atherosclerotic plaques in patients with arterial hypertension

T.V.Vakbouskaya, M.I.Tripoten, O.A.Pogorelova, T.V.Balakbonova, M.M.Loukianov, S.A.Boytsou

Summary

Aim: to study the local elastic properties of the arterial wall at the site of atherosclerotic plaque and adjacent areas «healthy» wall of the common carotid artery in patients with arterial hypertension (AH).

Materials and methods. The study included 25 patients (3 men, 22 women) with AH 1–2 grad in combination with moderate carotid atherosclerosis and lipid metabolism disorders. All patients underwent conventional ultrasound duplex scanning of the carotid arteries to determine the severity of atherosclerotic carotid arteries and the structure of atherosclerotic plaque. Determination of parameters of the local rigidity – the elasticity of the arterial wall and the atherosclerotic plaque, was carried out on the ultrasound system ALOKA α7. Was scanned and the surrounding area atherosclerotic plaque sections of the arterial wall in the B/M mode using echo-tracking method.

Results. A significant increase in the hardness of the arterial wall in atherosclerotic plaque as in the adventitia and its surface, as compared with the adjacent «healthy» wall of the carotid artery. Atherosclerotic plaque base has significantly greater rigidity and less flexibility than its surface.

Conclusion. The formation of atheroma by the action of arterial pulse pressure develops heterogeneity elastic properties carotid wall not only along the artery, but in the atherosclerotic plaque (between its base and the surface). This indicates of different mobility plots artery and plaque and can lead to the formation of the mechanical instability of atherosclerotic plaque in patients with hypertension.

Key words: arterial hypertension, carotid atherosclerosis, local stiffness, elasticity, Echo-Tracking.

Сведения об авторах

Ваховская Татьяна Викторовна – врач-кардиолог ФГБУ ГНИЦ профилактической медицины. E-mail: ya_taba@mail.ru

Трипотень Мария Ильинична – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. лаб. ультразвуковых методов исследования сосудов отдела новых методов диагностики ФГБУ РКНПК

Погорелова Ольга Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. ультразвуковых методов исследования сосудов отдела новых методов диагностики ФГБУ РКНПК

Балахонова Татьяна Валентиновна – д-р мед. наук, проф., рук. лаб. ультразвуковых методов исследования сосудов отдела новых методов диагностики ФГБУ РКНПК

Лукьянов Михаил Михайлович – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ ГНИЦ профилактической медицины

Бойцов Сергей Анатольевич – д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ ГНИЦ профилактической медицины

Введение

Заболевания сердечно-сосудистой системы представляют собой серьезную проблему современного здравоохранения, являясь ведущей причиной заболеваемости и смертности по всему миру. Сочетание артериальной гипертонии (АГ) с атеросклерозом значительно увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.

Более 70% летальных исходов связано с атеросклерозом, который представляет собой системное заболевание сосудистой стенки, поражающее аорту, сонные, коронарные и периферические артерии и является частой причиной ишемического инсульта, инфаркта миокарда и острого коронарного синдрома [1, 2]. Поэтому выявление пациентов с атеросклеротическими изменениями сосудистого русла, и особенно пациентов, у которых атеросклероз развился на фоне АГ, является крайне важной задачей.

К развитию атеросклероза приводит несколько процессов, связанных с нарушением липидного и углеводного обмена, эндотелиальной дисфункцией, активацией

тромбоцитов, тромбозом и нарушением ремоделирования внеклеточного матрикса [3]. Все эти нарушения тесно связаны с повышением уровня артериального давления (АД) [4, 5].

Нестабильность атеросклеротической бляшки (АСБ) может возникать в результате возникновения сдвиговой деформации (shearing strain), формирующейся на протяжении артериального русла, когда АСБ и прилежащие участки артериальной стенки имеют разные эластические свойства, разную поперечную деформацию (или разное относительное изменение диаметра – radial strain) [6].

Воздействие сдвиговой деформации на АСБ может стимулировать выработку фиброзной ткани во внеклеточном матриксе [7]. Кроме того, «механическая усталость» бляшки на фоне повторных циклов растяжения и отдачи артериальной стенки способствует возникновению микротрещин, надрывов и кровоизлияний, что в свою очередь ведет к замещению поврежденных участков фиброзной тканью [8].

Применение автоматических Echo-Tracking (ET)-методов для оценки локальных эластических свойств стенки общей сонной артерии (ОСА) позволяет повысить точность измерения диаметра сосуда под действием растягивающего пульсового АД по сравнению со стандартной методикой измерения диаметра в В-режиме сканирования. ET-метод основан на оценке контура пульсовой волны, полученной посредством ультразвукового радиочастотного отслеживания колебания стенок сосудов. Жесткость стенок сосуда пропорциональна скорости распространения пульсовой волны, поэтому, исследуя форму пульсовой волны ET-методом, можно рассчитать ряд коэффициентов, характеризующих системную и локальную жесткость сосудистой стенки (коэффициент жесткости β , модуль упругой деформации E_p , индекс податливости Ac , локальную скорость пульсовой волны – СПВ, индекс аугментации); рис. 1, 2 [9].

Целью нашей работы является изучение локальных эластических свойств артериальной стенки в месте возникновения АСБ и прилежащих участках «здоровой» стенки ОСА у больных АГ.

Материалы и методы

В исследование включены 25 больных (3 мужчин, 22 женщины) АГ 1–2-й степени в сочетании с умеренно выраженным каротидным атеросклерозом и нарушениями липидного обмена. Длительность АГ составила $21,8 \pm 9,2$ года. Среднее систолическое АД составило $154,4 \pm 21,9$ мм рт. ст., среднее диастолическое АД – $82,2 \pm 7,9$ мм рт. ст. Средний возраст больных $65,2 \pm 6,3$ года. Средний уровень общего холестерина составил $6,3 \pm 1,1$ ммоль/л, холестерина липопротеинов низкой плотности – $4,3 \pm 1,2$ ммоль/л.

В исследование не включали больных АГ 3-й степени, с нестабильной стенокардией, стенокардией напряжения выше II функционального класса, сахарным диабетом (СД), а также при наличии инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения или транзиторной ишемической атаки за 3 мес до включения в исследование.

Всем больным проводилось традиционное ультразвуковое дуплексное сканирование сонных артерий на ультразвуковой системе экспертного класса PHILIPS iU22 (линейным датчиком частотой 9 МГц) с целью определения степени выраженности атеросклеротического поражения сонных артерий и структуры АСБ. Для исследования были выбраны 33 гетерогенные АСБ с гладкой поверхностью, расположенные преимущественно в дистальной трети ОСА, степень стенозирования составила 25–45%. Кальцинированные бляшки в анализ не включались.

Для определения параметров жесткости–эластичности артериальной стенки и АСБ на ультразвуковой системе ALOKA $\alpha 7$ проводилось сканирование зоны АСБ и прилежащих участков артериальной стенки в В/М-режимах с применением ET-метода, реализованного в данной ультразвуковой системе. Исследование проводили в положении пациента лежа на спине после 10-минутного отдыха. Голова несколько повернута в противоположную от исследуемой артерии сторону. АД измерялось по методу Короткова на плече 3 раза (с занесением среднего АД в базу данных системы). Оценивали показатели жесткости артерии (β), модуль упругой деформации (E_p), индекс податливости (Ac), локальную СПВ (PWV) в зоне АСБ по адвентиции и по поверхности АСБ, также оценивали указанные показатели проксимальнее бляшки, в зоне, свободной от АСБ.

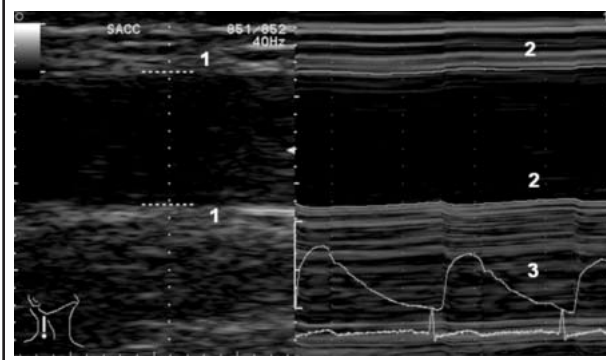
Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью компьютерной программы Statistica 6.0 (StatSoft, США). Для выявления различий при сравнении двух групп использовался непараметрический критерий Манна–Уитни. Измеряемые величины представлены как среднее значение (М) $\pm$ стандартное отклонение среднего (STD). Для всех видов анализа статистически значимыми считались значения $p < 0,05$.

Результаты

Нами были получены следующие результаты:

1. Локальная жесткость артерии, модуль упругой деформации и локальная СПВ в зоне АСБ, оцененные по адвентиции (рис. 3), были достоверно выше показателей стенки

Рис. 1. Оценка жесткости–податливости ОСА ET-методом [9].



Примечание: 1 – измерительные ворота; 2 – трасса верхней и нижней границы сосуда; 3 – кривая изменения диаметра сосуда, пульсовая волна.

Рис. 2. Пример измерения коэффициента жесткости β , модуля упругой деформации E_p , индекса податливости Ac , локальной СПВ, индекса аугментации ET-методом (ультразвуковая система ALOKA $\alpha 7$).



Рис. 3. Вычисление коэффициентов жесткости–податливости в зоне АСБ по адвентиции.

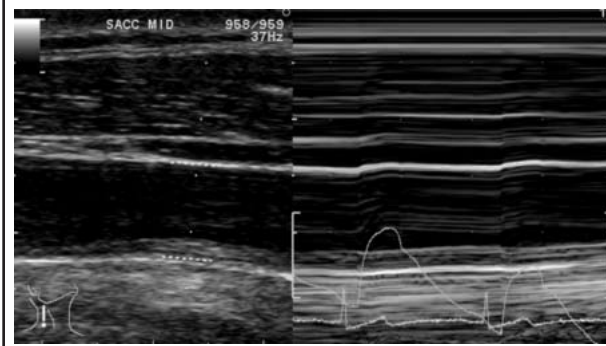


Рис. 4. Вычисление коэффициентов жесткости–податливости по поверхности АСБ.

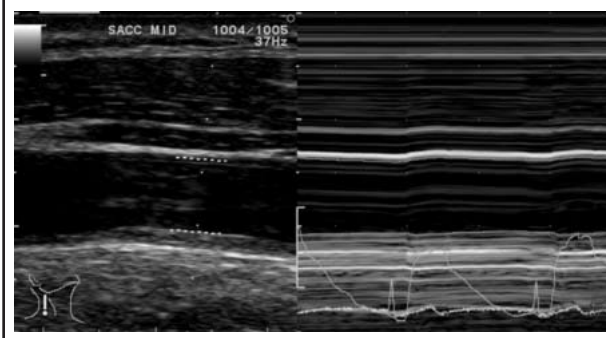


Таблица 1. Сравнение показателей эластичности в зоне АСБ (по адвентиции) и прилежащей стенки артерии

	АСБ (адвентиция)	Нет АСБ	p
Жесткость (β), без/разм	16,9±7,8	9,5±2,4	<0,001
Модуль упругой деформации (Е _р), кПА	248,7±119,1	141,6±47,3	<0,001
Локальная СПВ (Р _{ВВ}), м/с	9,3±2,2	7,4±2,4	<0,01
Индекс податливости (Ас), мм/кПА	0,5±0,2	0,7±0,2	0,04

Таблица 2. Сравнение показателей эластичности в зоне АСБ (по адвентиции и поверхности)

	АСБ (адвентиция)	АСБ (поверхность)	p
Жесткость (β), без/разм	16,9±7,8	11,3±4,9	<0,001
Модуль упругой деформации (Е _р), кПА	248,7±119,1	193,3±102,7	0,001
Локальная СПВ (Р _{ВВ}), м/с	9,3±2,2	8,2±2,1	0,01
Индекс податливости (Ас), мм/кПА	0,5±0,2	0,4±0,2	НД

Примечание. Здесь и далее в табл. 3 НД – недостоверно.

Таблица 3. Сравнение показателей эластичности в зоне АСБ (по поверхности) и прилежащей стенки артерии

	АСБ (поверхность)	Нет АСБ	p
Жесткость (β), без/разм	11,3±4,9	9,5±2,4	0,001
Модуль упругой деформации (Е _р), кПА	193,3±102,7	141,6±47,3	0,01
Локальная СПВ (Р _{ВВ}), м/с	8,2±2,1	7,4±2,4	НД
Индекс податливости (Ас), мм/кПА	0,4±0,2	0,7±0,2	0,04

артерии в зоне, свободной от АСБ (см. рис. 1). Индекс податливости артерии оказался достоверно ниже в зоне АСБ, по сравнению с зоной, свободной от АСБ (табл. 1).

2. Локальная жесткость артерии, модуль упругой деформации и локальная СПВ в зоне АСБ, оцененные по адвентиции (см. рис. 3), были достоверно выше соответствующих показателей, оцененных по поверхности бляшки (рис. 4). Индекс податливости артерии сравниваемых участков АСБ достоверно не различался (табл. 2).

3. При сравнении параметров эластичности, оцененных по поверхности бляшки в зоне АСБ (см. рис. 4) и в зоне, свободной от АСБ (см. рис. 1), были выявлены достоверно меньшие значения локальной жесткости, модуля упругой деформации и индекса податливости артерии в зоне, свободной от АСБ. Локальная СПВ в сравниваемых зонах достоверно не отличалась (табл. 3).

Обсуждение

В литературе встречаются работы по изучению ЕТ-методом изменения диаметра сонной артерии под действием растягивающего пульсового АД, т.е. поперечной деформации (radial strain) артериальной стенки, коэффициентов растяжимости и податливости в месте АСБ и прилежащих участках «здоровой» артериальной стенки, как пускового механизма нестабильности АСБ [6, 10].

В работах A.Paini и H.Beaussier и соавт. пациенты были поделены на 2 группы. В 1-й группе поперечная деформация артериальной стенки, растяжимость и податливость в месте АСБ были выше соответствующих показателей прилежащей стенки артерии, во 2-й группе показатели были достоверно ниже (т.е. в 1-й группе стенка артерии в месте локализации АСБ менее жесткая, чем прилежащая артериальная стенка, во 2-й группе – более жесткая).

Результаты работы A.Paini и соавт. показали, что у пациентов 2-й группы чаще встречались дислипидемия и СД. А градиент продольной деформации (longitudinal strain gradient), который вычисляется как разница поперечной деформации в области АСБ и в области «здоровой» стенки, достоверно снижается при наличии дислипидемии и/или СД типа 2 (нет, один из, оба). Таким образом авторы показали, что изменения АСБ, ассоциирующиеся с СД типа 2 и дислипидемией, ведут к увеличению жесткости материала артериальной стенки и лимитируют движение стенки под действием пульсового АД.

В работе H.Beaussier и соавт. было показано, что пациенты с АГ имеют достоверно более жесткую артериальную стенку в месте возникновения АСБ, чем прилежащая стенка артерии, по сравнению с группой пациентов с нормальным уровнем АД. Сравнивая внешний и внутренний диаметры артерии в месте локализации АСБ и без АСБ, авторы приходят к выводу, что снижение эластичности и повышение жесткости в месте АСБ в большей степени ассоциировано с внешним ремоделированием. При АГ стенка артерии становится менее эластичной в месте возникновения бляшки, чем в прилежащих участках артериального русла, что приводит к растяжению сонной артерии изнутри в зоне атеросклеротического поражения, что ведет к внешнему ремоделированию (гипертрофия стенки артерии, увеличение внешнего диаметра сосуда при сохранном внутреннем просвете).

Наше исследование градиента продольной деформации у пациентов с АГ также свидетельствует о достоверно большей жесткости артериальной стенки в месте АСБ как у адвентиции, так и на ее поверхности, по сравнению с прилежащей «здоровой» стенкой сонной артерии, что сопоставимо с литературными данными (см. табл. 1). Сравнивая показатели эластичности в основании и на поверхности бляшки, мы оценили «градиент деформации АСБ». Результаты показали, что основание АСБ имеет достоверно большую жесткость и меньшую эластичность, чем ее поверхность (см. табл. 2).

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что при формировании атеромы у пациентов с АГ развивается гетерогенность эластических свойств стенки сонных артерий не только вдоль артерии, но и в собственно АСБ (между ее основанием и поверхностью). Совокупность этих фактов, свидетельствующая о разной подвижности участков артерии и бляшки, потенциально может приводить к формированию механической нестабильности АСБ у больных АГ.

Литература

1. Oikawa M, Ota H, Takaya N et al. Carotid magnetic resonance imaging. A window to study atherosclerosis and identify high-risk plaques. *Circ J* 2009; 73 (10): 1765–73.
2. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации. Кардиоваск. терапия и профилактика (Прил. 2). 2011; 10 (6): 11–64.
3. Casscells W, Naghavi M, Willerson JT. Vulnerable atherosclerotic plaque: A multifocal disease. *Circulation* 2003; 107: 2072–5.
4. Nighoghossian N, Derex L, Douek P. The vulnerable carotid artery plaque: current imaging methods and new perspectives. *Stroke* 2005; 36 (12): 2764–72.
5. Schaar JA, Muller JE, Falk E et al. Terminology for high-risk and vulnerable coronary artery plaques. Report of a meeting on the vulnerable plaque, June 17 and 18, 2003, Santorini, Greece. *Eur Heart J* 2004; 25: 1077–82.
6. Beaussier H, Masson I, Collin C et al. Carotid plaque, arterial stiffness gradient, and remodeling in hypertension. *Hypertension* 2008; 52 (4): 729–36.
7. Halliday A, Mansfield A, Marro J et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363 (9420): 1491–502.
8. Faxon DP, Fuster V, Libby P et al., for the American Heart Association. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group III: pathophysiology. *Circulation* 2004; 1 (109): 2617–25.
9. Триплетень М.И., Балахонова Т.В., Рогоза А.Н. Сравнительная оценка ультразвуковых методов определения жесткости общих сонных артерий (М-режим и Echo-Tracking-метод). *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2011; 6: 50–6.
10. Paini A, Boutouyrie P, Calvet D et al. Multiaxial mechanical characteristics of vulnerable carotid plaque: analysis by multiarray echotracking system. *Stroke* 2007; 38: 117–23.

Диспергируемая лекарственная форма Престариума А в лечении артериальной гипертензии

С.В.Мальчикова¹, Е.И.Тарловская²

¹ГБОУ ВПО Кировская государственная медицинская академия Минздрава России;

²ГБОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России

Резюме

В работе представлены данные об эффективности диспергируемой лекарственной формы периндоприла в условиях реальной клинической практики и приверженности больных терапии периндоприлом.

Ключевые слова: диспергируемая форма, периндоприл, артериальная гипертензия.

Dispersible Prestarium A tablets in the treatment of patients with arterial hypertension

S.V.Malchikova, E.I.Tarlovskaya

Summary

The research represents data on dispersing dosage form of coversyl adherence and efficacy in real clinical practice.

Key words: dispersing dosage form, coversyl, arterial hypertension.

Сведения об авторах

Мальчикова Светлана Владимировна - д-р мед. наук, проф. кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО Кировская государственная медицинская академия

Тарловская Екатерина Иосифовна - д-р мед. наук, проф. кафедры внутренних болезней ГБОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия

Введение

Распространенность артериальной гипертензии (АГ), по разным оценкам, составляет 30–45% общей популяции с тенденцией к увеличению с возрастом [1]. Согласно обновленным рекомендациям по лечению АГ Европейского общества кардиологов (ЕОК) от 2013 г. на протяжении последних десятилетий были отмечены положительные изменения в уровне артериального давления (АД) в разных странах, однако стойкой тенденции к уменьшению его значений зафиксировано не было [2].

Высокое АД как причина развития серьезного поражения сердечно-сосудистой системы и почек было описано в большом числе крупных обсервационных исследований. Эти данные подробно освещены в клинических рекомендациях ЕОК, начиная с первых изданий [3, 4]. Офисное АД (измеренное на приеме у врача или в стационаре) находится в прямой взаимосвязи с частотой развития многих сердечно-сосудистых событий, в том числе острых нарушений мозгового кровообращения, острого инфаркта миокарда, внезапной смерти, сердечной недостаточности и атеросклероза периферических артерий, а также выраженной почечной недостаточности [5, 6]. Амбулаторные значения АД (самостоятельное измерение и суточное мониторирование АД) имеют большее значение в определении риска осложнений и прогноза пациентов, так как они объективнее отражают истинный уровень АГ пациента в условиях его привычного образа жизни [7, 8].

Совершенствование лекарственных форм, фармакокинетических свойств препаратов способствует улучшению переносимости, повышению приверженности лечению и, как следствие – росту эффективности и оптимизации прогноза [9, 10].

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности новой диспергируемой лекарственной формы периндоприла в условиях реальной клинической практики, а также приверженности больных терапии периндоприлом.

Материал и методы

В исследование были включены 55 больных эссенциальной АГ в возрасте от 18 до 70 лет (средний возраст – 55,7±13,1) с анамнезом предшествующего неэффективного гипотензивного лечения, которые в течение 12 нед получали в составе терапии диспергируемую форму периндоприла (Престариум ОРО, Servier). Эффективность антигипертензивной терапии оценивали по уровню АД и доле боль-

ных, достигших целевого АД<140/90 мм рт. ст. Приверженность терапии изучали по количеству таблеток, которые больные забыли принять, и по готовности продолжать лечение таблетками, растворяющимися во рту. Также учитывали субъективные отзывы больных об удобстве приема Престариума ОРО, его вкусе и растворимости. Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере в операционной системе Windows XP с использованием приложений Microsoft Office XP.

Результаты и обсуждение

Средняя длительность АГ составила 11,5±6,2 года. Из 55 пациентов у 25 (45,5%) человек была сопутствующая ишемическая болезнь сердца, у 29 (52,7%) больных констатировано наличие сердечно-сосудистых заболеваний в семейном анамнезе, у 42 (76,4%) – выявлены нарушения обмена липопротеидов, у 28 (50,9%) – ожирение, 13 (23,6%) – были курильщиками.

На предшествующей терапии 22 (40%) человека имели 1-ю степень повышения АД, 19 (34,5%) – 2-ю и 14 (25,5%) – 3-ю степень. До включения в исследование антигипертензивную терапию получали 91%. Монотерапия была назначена 25 (45,5%) больным, комбинированная из 2 препаратов – 26 (47,3%), 3 и 4 препарата получали по 2 (3,6%) человека.

Терапия, которую пациенты получали на тот момент, представлена на рис. 1.

Как видно из рисунка, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) принимали 43,6% больных, блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) – 25,5%, тиазидные диуретики (ТД) – 32,7%, в том числе гидрохлоротиазид у 12,7% пациентов – в составе фиксированных комбинаций, β-адреноблокаторы (β-АБ) – 18,2%, антагонисты кальция (АК) – 23,6%.

В начале исследования всем больным в составе антигипертензивной терапии была назначена диспергируемая форма периндоприла (Престариум ОРО). Динамика АД в процессе 12-недельного наблюдения представлена на рис. 2. Так, систолическое АД (САД) снизилось со 163,8±19,6 до 131,1±6,5; диастолическое (ДАД) – с 93,4±10,5 до 79,1±5,0 мм рт. ст. ($p<0,05$).

Целевого АД<140/90 мм рт. ст. достигли 80% больных. В процессе лечения монотерапия периндоприлом потребовалась 27 (49,1%) больным. У 26 (47,3%) человек Престариум ОРО комбинировали с ТД, АК или β-АБ. По 1 (1,8%) больному принимали 3 и 4 препарата.

Удобство приема Престариума ORO и готовность принимать его дальше отметили большинство больных (94,5 и 90,1% соответственно).

Рис. 3 демонстрирует данные о субъективных представлениях больных о вкусе и растворимости таблетки.

Так, для большинства пациентов вкус не был отчетливым – безвкусный или нейтральный. Приятным он оказался 2 пациентам, а даже сладковатым – 12 (21,8%) больным. То, что таблетка растворилась за несколько секунд, отметили 1/2 больных, 31,4% это показалось незаметным, у 22,9% растворение происходило медленнее – за минуты.

Хорошая переносимость терапии обеспечила высокую приверженность больных. Полностью приверженными терапии были 42 (76,4%) человека через 1 мес и 40 (72,7%) больных через 3 мес. Принять таблетки по 2–3 раза забыли 13–15 человек.

Все больше фармацевтических компаний пытается облепить старые препараты в диспергируемую форму. Первоначально диспергируемые таблетки создали для пациентов, испытывающих трудности при глотании. Дисфагия наблюдается у 35% от общей численности населения и у 60% пожилых людей [11]. Первые диспергируемые таблетки растворялись в полости рта с образованием газа. Впоследствии были разработаны новые формы, в состав которых входят целлюлоза и ее соединения. Диспергируемые таблетки всасываются непосредственно в кровь, минуя желудочно-кишечный тракт. Благодаря этому биодоступность растворяющихся во рту таблеток на порядок выше, чем у пероральных, быстро достигается пиковая концентрация. Еще одним преимуществом диспергируемых форм является отсутствие необходимости запивать таблетку, что дает возможность принимать ее вне дома [9].

Как показало настоящее исследование, новая диспергируемая лекарственная форма периндоприла хорошо переносится и обеспечивает высокую приверженность терапии. Отличная от привычной фармакокинетика и регулярный прием лекарственных препаратов позволили в полной мере реализовать фармакодинамические эффекты и достичь целевого АД у 80% больных.

Рис. 1. Антигипертензивная терапия до включения в исследование.

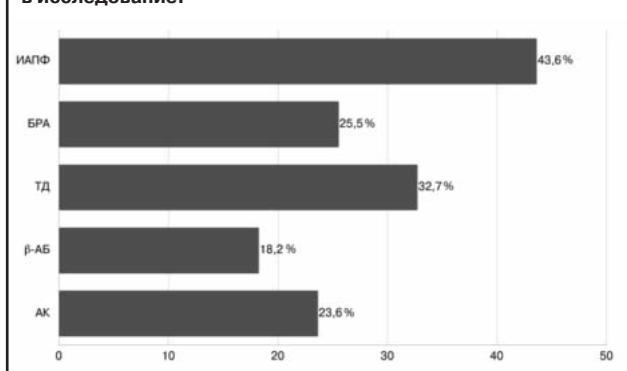
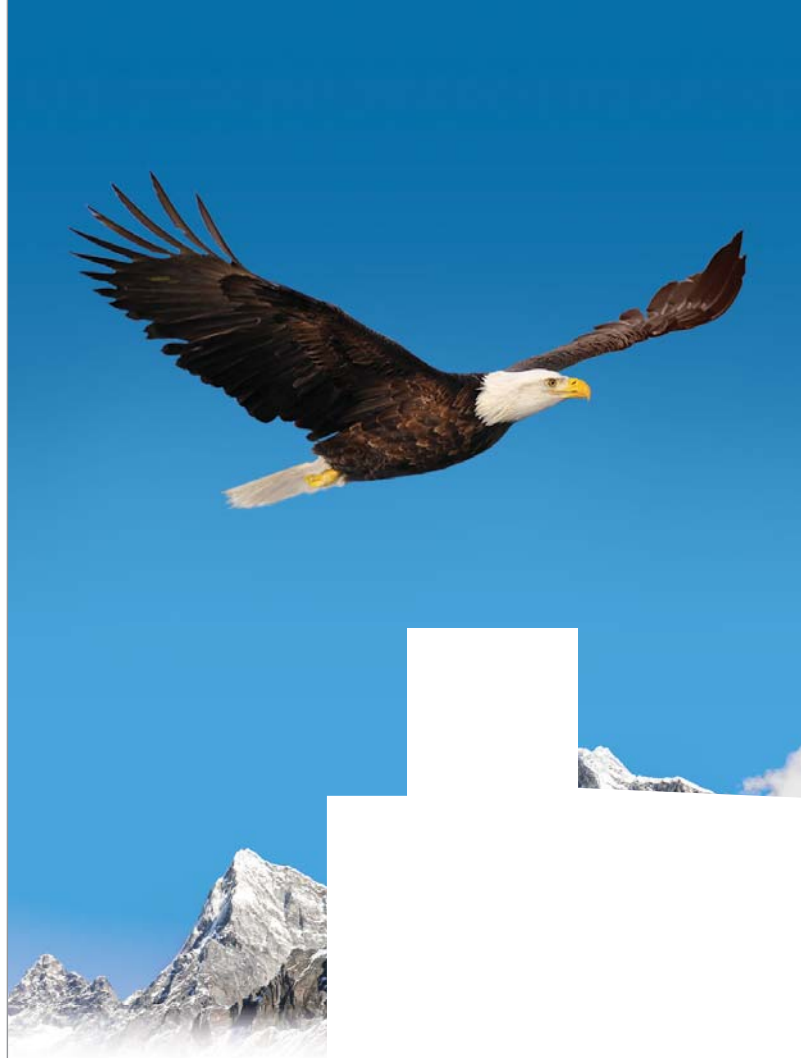
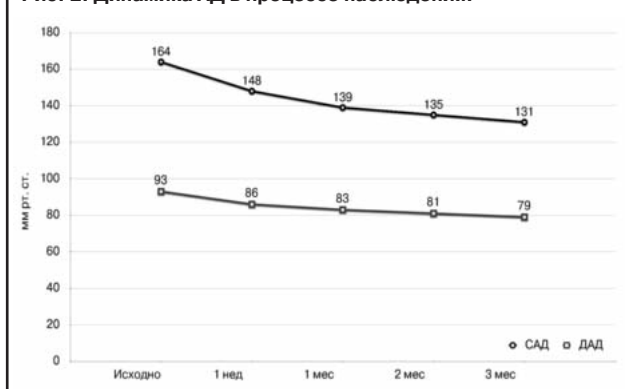
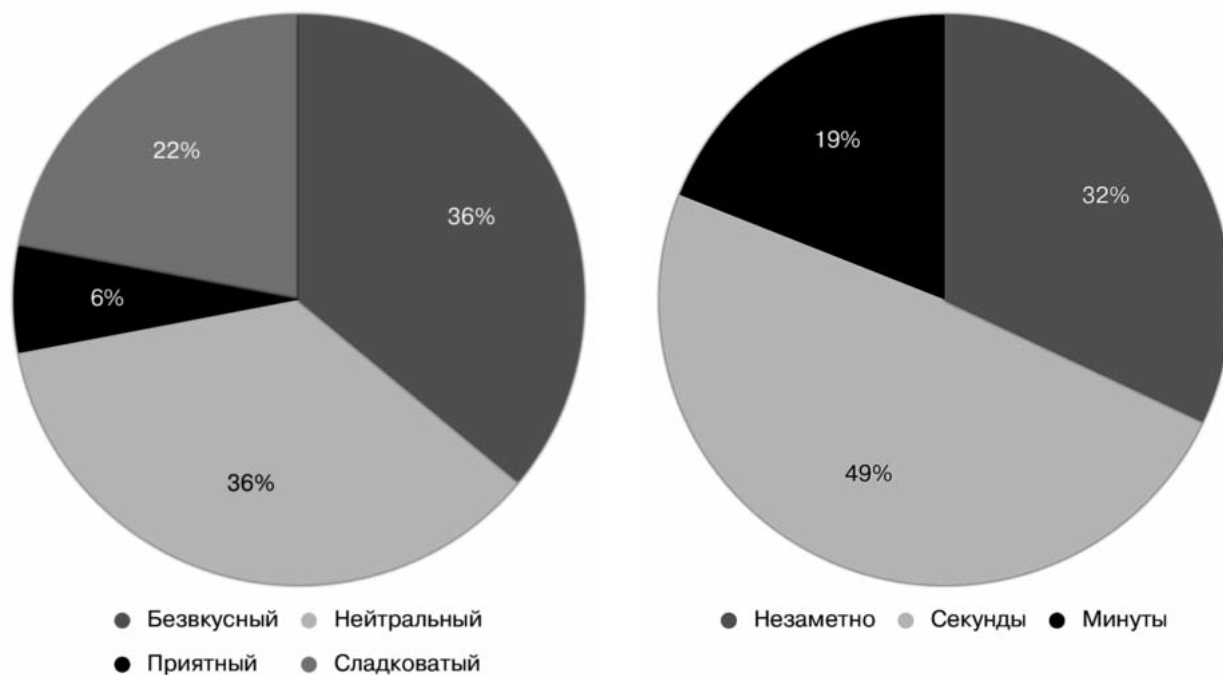


Рис. 2. Динамика АД в процессе наблюдения.



•
•
•

Рис. 3. Субъективные представления больных о вкусе и растворимости диспергируемой формы периндоприла.



Литература

1. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European society of hypertension task force document. *J Hypertens* 2009; 27: 2121–58.
2. Mancia G et al. 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). *J Hypertens* 2013; 31 (7): 1281–357.
3. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21 (6): 1011–53.
4. Mansia G et al. 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). *Blood Press* 2007; 16 (3): 135–232.
5. Britton KA, Gaziano JM, Djousse L. Normal systolic blood pressure and risk of heart failure in US male physicians. *Eur J Heart Fail* 2009; 11 (12): 1129–34.

6. Kalaitzidis RG, Bakris GL. Prehypertension: is it relevant for nephrologists? *Kidney Int* 2010; 77 (3): 194–200.
7. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M et al. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006; 47: 846–53.
8. Sega R, Facchetti R, Bombelli M et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressure compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the PAMELA study. *Circulation* 2005; 111: 1777–83.
9. Леонова М.В. Новые лекарственные формы и системы доставки лекарственных средств: особенности пероральных лекарственных форм. *Лечебное дело*. 2009; 2: 21–31; 3: 18–26.
10. Эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Рекомендации ВНОК, 2011. Рационал. фармакотерапия в кардиологии. 2011; 5 (Прил.).
11. Sastry S et al. Recent technological advances in oral drug delivery – a review. *Pharm Sci Tech Today* 2000; 3: 138–45.

— * —

Особенности ведения пациентов с артериальной гипертензией после трансплантации печени

Е.Д.Космачева^{1,2}, А.Э.Бабич²

¹ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар;

²ГБУЗ Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В.Очаповского, Краснодар

Резюме

В статье анализируется информация о причинах и механизмах развития и распространенности артериальной гипертензии у больных с трансплантированной печенью. Авторы интегрируют данные из отечественной и зарубежной литературы о приоритетах выбора антигипертензивных препаратов и возможностях изменения схем иммуносупрессивной фармакотерапии, позволяющей снизить риски возникновения и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии у пациентов, подвергнувшихся ортотопической трансплантации печени.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ортотопическая трансплантация печени, антигипертензивные препараты, иммуносупрессивная терапия.

Peculiarity of medical management of patients with arterial hypertension after liver transplantation

E.D.Kosmacheva, A.E.Babich

Summary

The article analyzes information of the prevalence, causes and mechanisms of development of hypertension in patients after liver transplantation. The authors integrate data from domestic and foreign literature about priorities of choice of antihypertensive drugs and possible changes in patterns of immunosuppressive drug therapy to reduce the risk of onset and progression of cardiovascular disease in patients who were underwent orthotopic liver transplantation.

Key words: arterial hypertension, orthotopic liver transplantation, antihypertensive drugs, immunosuppressive therapy.

Сведения об авторах

Космачева Елена Дмитриевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии №1 ФПК и ППС ГБОУ ВПО КубГМУ, зам. глав. врача по мед. части ГБУЗ ККБ №1 им. проф. С.В.Очаповского, глав. кардиолог ЮФО и Краснодарского края

Бабич Анна Эдуардовна – врач-терапевт хирургического отделения №1 ГБУЗ ККБ №1 им. проф. С.В.Очаповского

Трансплантация печени в настоящее время является методом выбора при конечных стадиях цирроза печени разной этиологии, а также при ряде врожденных нарушений метаболизма и опухолях печени [1–5]. Это одно из самых сложных оперативных вмешательств, которое требует не только высокого мастерства хирургов, но и тщательно организованной системы подготовки пациентов, надежной координации действий разных служб, наличия высокотехнологичного оборудования и системы послеоперационного наблюдения [6–8]. В связи с ежегодным ростом числа больных с трансплантированной печенью врачи-интернисты все чаще встречаются с данной группой пациентов в своей практике, поэтому должны быть максимально информированы об особенностях ведения таких больных, что, несомненно, скажется на снижении риска осложнений и выживаемости.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются 3-й по частоте причиной поздней смертности пациентов с трансплантированной печенью и вызывают от 12 до 16% летальных исходов. Риск сердечно-сосудистой смерти больных после пересадки увеличивается в 2,5 раза по сравнению с общей популяцией [9], что обусловлено повышением частоты метаболического синдрома и хронической болезни почек (ХБП) у пациентов с трансплантированной печенью. Уже спустя 1 год после трансплантации среди причин смерти, не связанных с патологией этого органа, 11% ассоциировано с ССЗ, что обуславливает их 2-е место после онкопатологии [10]. Риск ишемической болезни сердца повышается в 3 раза в ближайшие 4 года после пересадки печени. Через 10 лет после данной операции 25% пациентов имеют серьезные сердечно-сосудистые осложнения [11], несмотря на тщательное кардиологическое обследование до операции и изначальную невозможность проведения трансплантации у больных со значимыми предшествующими ССЗ.

Общезвестно, что с целью снижения риска ССЗ и их осложнений пациентам после пересадки печени необходимы ведение здорового образа жизни, улучшенный контроль артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД) и гиперлипидемии [10]. Особенно сложной когортой являются пациенты с АГ и трансплантированной

печенью. АГ нехарактерна для пациентов с хроническими заболеваниями печени до трансплантации. Но после пересадки данная патология развивается у 60–70% пациентов [12, 13]. В частности, ХБП и денервация, связанная непосредственно с хирургическим вмешательством, может также внести вклад в развитие АГ у этих пациентов [14]. Скачок заболеваемости АГ связан прежде всего с прогрессирующим ухудшением липидного и углеводного обмена, а также с развитием нежелательных эффектов лекарственных средств, входящих в схемы терапии пациентов после пересадки печени. Ингибиторы кальциневрина циклоспорин и такролимус являются основой иммуносупрессивной терапии у большинства пациентов после трансплантации [6, 8, 10]. После проникновения в клетку эти препараты связываются с соответствующими им иммунофилинами цитоплазмы: циклоспорин – с циклофилином, а такролимус – с FK 506-связывающими белками – FK BP-12 и FK BP-52 (компонент комплекса глюкокортикоидного рецептора). Комплекс, образованный ксенобиотиком и соответствующим иммунофилином, связывается с ферментом кальциневрином, экспрессирующимся во всех клетках, и ингибирует его активность. В результате прерывается кальцийзависимый путь передачи сигнала в Т-клетках. Ингибирование кальциневрина приводит к нарушению переноса в ядро разных ядерных факторов, вовлеченных в транскрипцию генов цитокинов, таких как цитоплазматическая субъединица ядерного фактора активированных Т-клеток, а также препятствует взаимодействию факторов транскрипции. В результате ингибирования кальциневрина подавляются транскрипция генов ранней активации Т-клеток, образование интерлейкина-2, 3, γ-интерферона, фактора некроза опухоли α и ряда других биологически активных веществ. Ингибиторы кальциневрина вызывают спазм приносящей почечной артерии и повышение симпатической активности [14]. Кроме того, циклоспорин повышает уровень трансформирующего фактора роста β (ТФР-β), следовательно, активирует сигнальную продукцию, опосредованную рецептором ТФР-β 1-го типа. Повышение уровня активного ТФР-β ассоциируется с фиброзом, атеросклерозом и факторами риска

ССЗ (гиперлипидемией и АГ) [15, 16]. Большой вклад в возникновение и прогрессирование АГ вносят кортикостероиды вследствие их минералокортикоидного эффекта, который приводит к задержке в организме натрия и воды, отекам и повышению артериального давления (АД) [14, 17, 18].

В исследованиях отечественных и зарубежных авторов хорошо изучено влияние АГ как на органы-мишени [19, 20], так и на общее состояние организма [21, 22].

Данных об особенностях течения АГ у пациентов после трансплантации печени крайне мало. В настоящее время экспертами Профильной комиссии по трансплантологии Минздрава России принято решение о необходимости достижения целевого уровня АД 130/80 мм рт. ст. [23]. В то же время ряд авторов рекомендуют в качестве целевого уровня АД <140/90 мм рт. ст. при отсутствии других высоких сердечно-сосудистых рисков, для пациентов с СД, ХБП и/или ССЗ в анамнезе – менее 130/80 мм рт. ст. [8, 10, 24].

В настоящее время в гипертензиологии используется 8 групп антигипертензивных препаратов (АГП), которые назначают с учетом противопоказаний, различной сопутствующей патологии [17, 18]. В реальной клинической практике у посттрансплантационных больных приходится постоянно искать компромиссы между эффективностью и безопасностью АГП, учитывать возможные лекарственные взаимодействия с учетом функционального состояния печени. Эксперты Профильной комиссии по трансплантологии Минздрава России подчеркивают значимость целевого уровня АД – 130/80 мм рт. ст. и антигипертензивной терапии блокаторами кальциевых каналов, которые противодействуют вазоконстрикторному эффекту ингибиторов кальциневрина [23]. В работе [8, 10] рекомендуются дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (например, амлодипин, нифедипин), вызывающие изменение тонуса приносящих почечных артерий. Недигидропиридиновые препараты, такие как дилтиазем и верапамил, не являются оптимальными с точки зрения авторов, так как они повышают плазменный уровень ингибиторов кальциневрина [8, 10, 25], способствуя увеличению риска токсичности иммуносупрессивной терапии. К общим побочным эффектам данной группы препаратов относятся головная боль, гиперемия, тахикардия и периферические отеки.

У ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) реализуется нефропротективный эффект, особенно выраженный у пациентов с СД и протеинурией [26]. Также у данных групп препаратов наблюдается противифиброзирующий эффект, что особенно важно для пациентов с высоким риском посттрансплантационного фиброза печени [26]. Лизиноприл и эналаприл являются наиболее часто используемыми ИАПФ. К их основным побочным эффектам относятся гипотензия, кашель, ангионевротический отек [17, 18]. При развитии кашля вследствие приема ИАПФ рекомендован переход на БРА, например, лозартан или вальсартан [8, 10]. Необходим контроль калия при применении ИАПФ или БРА, особенно при совместном использовании с ингибиторами кальциневрина в связи с высокими рисками гиперкалиемии.

Неселективные β-адреноблокаторы могут снижать давление, изменяя портальный приток крови, поэтому необходимо избегать их применения в раннем посттрансплантационном периоде [10]. β-Адреноблокаторы могут быть использованы для постоянного лечения АГ, однако необходимо заметить, что карведилол способствует повышению уровня ингибиторов кальциневрина, ингибируя Р-гликопротеиновую систему [27].

С учетом широких показаний для диуретиков в лечении отечного синдрома, АГ [17, 18, 28], а также высокой фармакоэпидемиологической распространенности в реальной клинической практике [29–31] необходимо направлять внимание врачей на тщательное наблюдение за рисками гиперурикемии, электролитного дисбаланса и

почечной дисфункции. Многим пациентам требуется 2 и более АГП для достижения целевого АД. Антиадренергические АГП, такие как клонидин и доксазозин, рекомендуются к использованию в качестве терапии 2 или 3-й линии при плохо контролируемой АГ [8, 10, 32]. Ранее показано, что доксазозин в отличие от ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы и диуретика ухудшает регуляторно-адаптивные реакции организма [33] и прогноз у пациентов с АГ в сравнении с хлорталидом, что показано в исследовании ALLHAT [34]. В группе доксазозина частота всех сердечно-сосудистых событий была выше на 20%, в том числе на 80% – для сердечной недостаточности и на 26% – для инсульта. В настоящее время ведущие исследователи акцентируют внимание врачей на том, что при наличии СД, ХБП и протеинурии препаратами выбора являются ИАПФ, БРА и ингибиторы ренина [23].

У больных с плохо контролируемой АГ, принимающих несколько антигипертензивных лекарственных средств, необходимо рассмотреть возможность изменения в иммуносупрессивной терапии, что обязательно должно быть согласовано с трансплантационным центром. С целью нормализации АД целесообразно снижение уровня кортикостероидов [8, 10], замена циклоспорина на такролимус [35], снижение дозы ингибиторов кальциневрина при добавлении микофенолата мофетила [36], перевод на иммуносупрессию с помощью сиролимуса [37]. Однако эти решения должны быть обязательно согласованы с врачами гепатологами-трансплантологами [8, 10].

Хорошо документированным фактом является нарушение липидного и углеводного обмена после трансплантации органов. Для пациентов с циррозом дислипидемия нехарактерна, так как обычно наблюдается уменьшение уровня холестерина вследствие снижения его синтеза в печени. Дислипидемия охватывает около 70% пациентов после пересадки печени, их число значительно возрастает уже в первые месяцы после трансплантации [38, 39], что обусловлено прежде всего активным применением иммуносупрессантов. Достижение целевых уровней общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности продолжает оставаться ключевой задачей, поскольку обширная доказательная база свидетельствует о том, что снижение их способно предотвратить развитие ССЗ и их осложнений [8, 10, 19]. Если модификация образа жизни и соблюдения диеты недостаточна, может быть назначена терапия статинами [8, 10, 23].

Таким образом, вопрос о дебюте и прогрессировании АГ и нарушений липидного обмена у пациентов после трансплантации печени в настоящее время стоит достаточно остро и требует тщательного мониторингирования как факторов риска, так и персонификации антигипертензивной и иммуносупрессивной фармакотерапии. Высокая смертность потенциально курабельных пациентов от сердечно-сосудистых осложнений является веским аргументом для оптимизации методов контроля и подбора лекарственных средств, а также проведения активных мероприятий по устранению модифицированных факторов риска у пациентов после трансплантации печени.

Литература

1. Хубутия М.Ш., Луцкы К.Н., Андрейцева О.И. и др. Отдаленные результаты при трансплантации печени. Материалы II конференции Межрегиональной общественной организации «Общество трансплантологов». Трансплантология. 2010; 1: 92.
2. Martin P. Hepatocellular carcinoma: risk factors and natural history. *Liver Transpl Surg* 1998; 4: 87–91.
3. Sheu JC, Sung JL, Chen DS et al. Growth rate of asymptomatic hepatocellular carcinoma and its clinical implications. *Gastroenterology* 1985; 89: 259–66.
4. Rosen HR, Shackleton CR, Martin P. Indications for and timing of liver transplantation. *Med Clin North Am* 1996; 80: 1069–102.
5. Barbara L, Benzi G, Gaiani S et al. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: A multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatology* 1992; 16: 132–7.
6. Шумаков В.И. Трансплантология. Мед. информ. агентство, 2006.
7. Попов А.Ю., Лищенко А.Н., Давыденко М.Н. и др. Трансплантация печени в Краснодаре: первый опыт. Вестн. трансплантологии и искусственных органов. Т. XIV. 2012; 1: 55–8.

8. Lucey MR, Terrault N, Ojo L et al. Long Term Management of the Successful Adult Liver Transplant: 2012 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver transplantation*, 2013; 19: 3–26.
9. Johnston SD, Morris JK, Cramb R et al. Cardiovascular morbidity and mortality after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 2002; 73 (6): 901–6.
10. Siddharth S, Kymberly D. Watt. Long-term medical management of the liver transplant recipient: what the primary care physician needs to know. *Mayo Clin Proc* 2012; 87 (8): 779–90.
11. Ciccarelli O, Kaczmarek B, Roggen F et al. Long-term medical complications and quality of life in adult recipients surviving 10 years or more after liver transplantation. *Acta Gastroenterol Belg* 2005; 68 (3): 323–30.
12. Laryea M, Watt KD, Molinan M et al. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence and association with major vascular events. *Liver Transpl* 2007; 13 (8): 109.
13. Canzanello VJ, Schwartz L, Taler SJ et al. Evolution of cardiovascular risk after liver transplantation: a comparison of cyclosporine A and tacrolimus (FK506). *Liver Transpl Surg* 1997; 3 (1): 1–9.
14. Carlson SH, Osborn JW, Wyss JM. Hepatic denervation chronically elevates arterial pressure in Wistar-Kyoto rats. *Hypertension* 1998; 32 (1): 46–51.
15. Ржевская О.Н., Пинчук А.В., Сторожев Р.В. и др. Применение такролимуса с целью профилактики острого отторжения почечных трансплантатов у сенсибилизированных пациентов. *Трансплантология*. 2009; с. 51–3.
16. Gaston RS. Chronic calcineurin inhibitor nephrotoxicity: reflections on an evolving paradigm. *Clin J Am Soc Nephrol* Vol 2009; 4 (12): 2029–34.
17. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. XV. М.: Эхо, 2014.
18. ГРЛС. Государственный реестр лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru/>
19. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2013 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *Eur Heart J* Doi: 10.1093/eurheartj/ehi151
20. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Алехин М.Н. и др. Гипертрофия левого желудочка при гипертонической болезни. Ч. III. Возможность обратного развития гипертрофии левого желудочка с помощью антигипертензивных препаратов. *Кардиология*. 2004; 44 (4): 89–94.
21. Pokrovskii VM, Kompaniets OG. Influence of the level of blood pressure on the regulatory-adaptive state. *Human Physiology* 2012; 38 (5): 539–42.
22. Покровский В.М., Компаниец О.Г. Регуляторно-адаптивный статус пациентов с гипертонической болезнью при медикаментозном достижении целевых уровней артериального давления. *Системные гипертензии*. 2011; 2: 58–60.
23. Готье С.В., Хомяков С.М., Арзуманов С.В. Трансплантация печени. Национальные клинические рекомендации. (Утверждены решением Координационного Совета общероссийской общественной организации трансплантологов «Российское трансплантологическое общество»). М., 2013.
24. Mells G, Neuberger J. Reducing the risks of cardiovascular disease in liver allograft recipients. *Transplantation* 2007; 83 (9): 1141–50.
25. Neal DA, Brown MJ, Wilkinson IB et al. Hemodynamic effects of amlodipine, bisoprolol, and lisinopril in hypertensive patients after liver transplantation. *Transplantation* 2004; 77 (5): 748–50.
26. Lubel JS, Herath CB, Burrell LM et al. Liver disease and the renin-angiotensin system: recent discoveries and clinical implications. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23 (9): 1327–38.
27. Galioto A, Semplicini A, Zanusi G et al. Nifedipine versus carvedilol in the treatment of de novo arterial hypertension after liver transplantation: results of a controlled clinical trial. *Liver Transpl* 2008; 14 (7): 1020–8.
28. Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Шарапкина Н.В. Торасемид: дополнительные преимущества применения при артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе. *Системные гипертензии*. 2013; 2: 9–13.
29. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., Белоусов Д.Ю. и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования больных артериальной гипертензией в России (ПИФАГОР II). *Качество клин. практика*. 2004; 1: 17–27.
30. Компаниец О.Г., Аверин Е.Е. Приоритеты выбора диуретиков при лечении гипертонической болезни: доказательная медицина, рекомендательные документы и реальная клиническая практика. *Системные гипертензии*. 2013; 10 (1): 62–5.
31. Пономарева А.Н., Компаниец О.Г., Линчак Р.М. и др. Фармакоэпидемиологическое исследование диуретиков при лечении гипертонической болезни в амбулаторных условиях. *Системные гипертензии*. 2014; 3: 48–50.
32. McGuire BM, Rosenthal P, Brown CC et al. American Society of Transplantation. Long-term management of the liver transplant patient: recommendations for the primary care doctor. *Am J Transplant* 2009; 9 (9): 1988–2003.
33. Pokrovskii VM, Kompaniets OG. Assessment of therapeutic drug efficiency. *Bull Exp Biol Med* 2008; 145 (6): 721–3.
34. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone. *JAMA* 2000; 283: 1967–75.
35. Stegall MD, Everson GT, Schnoter G et al. Prednisone withdrawal late after adult liver transplantation reduces diabetes, hypertension, and hypercholesterolemia without causing graft loss. *Hepatology* 1997; 25 (1): 173–7.
36. Neal DA, Gimson AE, Gibbs P et al. Beneficial effects of converting liver transplant recipients from cyclosporine to tacrolimus on blood pressure, serum lipids, and weight. *Liver Transpl* 2001; 7 (6): 533–9.
37. Barkmann A, Boker K et al. Replacement of calcineurin inhibitors with mycophenolate mofetil in liver-transplant patients with renal dysfunction: a randomised controlled study. *Lancet* 2001; 357 (9256): 587–91.
38. Bianchi G, Marchesini G, Marzocchi R et al. Metabolic syndrome in liver transplantation: relation to etiology and immunosuppression. *Liver Transpl* 2008; 14 (11): 1648–54.
39. Neal DA, Brown MJ, Wilkinson IB et al. Hemodynamic effects of amlodipine, bisoprolol, and lisinopril in hypertensive patients after liver transplantation. *Transplantation* 2004; 77 (5): 748–50.

— * —

Возможности нового блокатора рецепторов к ангиотензину II азилсартана медоксомила в лечении артериальной гипертензии у пациентов с метаболическими нарушениями

Ю.В.Жернакова, И.Е.Чазова

Отдел гипертензии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России, Москва

Резюме

Одним из ключевых патогенетических механизмов развития артериальной гипертензии (АГ) у больных с метаболическим синдромом является активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). В связи с этим преимуществом для лечения АГ у такой категории больных используются препараты, влияющие на РААС. В данной статье приведены сведения о возможностях применения нового блокатора рецепторов к ангиотензину II – азилсартана у пациентов с АГ и метаболическими нарушениями. Уже есть результаты исследований, показавшие его высокую антигипертензивную эффективность, превышающую другие классы препаратов, у больных с ожирением и метаболическими нарушениями. По данным экспериментальных исследований, азилсартан обладает дополнительными позитивными метаболическими эффектами: повышает чувствительность тканей к инсулину и уменьшает массу жировой ткани.

Ключевые слова: метаболический синдром, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, артериальная гипертензия, азилсартан.

The treatment options of the new angiotensin II receptor blocker – azilsartan medoxomil in the therapy of hypertension in patients with metabolic disorders

Yu.V.Zhernakova, I.E.Chazova

Summary

One of the key pathogenic mechanisms of the arterial hypertension (AH) development in patients with metabolic syndrome is the activation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). According to these advantages we need to use drugs inhibiting the RAAS in the treatment of AH patients. This article demonstrates the information about the new Angiotensin II receptor blocker (azilsartan) application in AH patients with metabolic disorders. There are several studies showing the high antihypertensive efficiency of azilsartan as compared with other antihypertensive drug classes in patients with obesity and metabolic disorders. According to the pilot studies, azilsartan has additional positive metabolic effects: increases tissue sensitivity to insulin and reduces body fat mass.

Key words: metabolic syndrome, renin-angiotensin-aldosterone system, arterial hypertension, azilsartan.

Сведения об авторах

Жернакова Юлия Валерьевна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд. координации и мониторинга научных программ ФГБУ РКНПК.

E-mail: juli001@mail.ru

Чазова Ирина Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАМН, дир. ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: c34b@yandex.ru

Высокая частота сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета (СД), которые по-прежнему остаются ведущими причинами смертности населения как в нашей стране, так и за рубежом, обусловлена широкой распространенностью факторов риска (ФР). Способствующие развитию указанных патологий, ФР во многом сходны и приводят как к заболеваниям системы кровообращения, так и к СД типа 2 – это ожирение, инсулинорезистентность, сопутствующая ей системная гиперинсулинемия, дислипидемия и артериальная гипертензия (АГ). Почти 80% больных АГ имеют сочетание повышенного артериального давления (АД) с ожирением и метаболическими нарушениями [1].

Результаты эпидемиологических исследований NHANES III и EUROASPIRE III свидетельствуют, что в экономически развитых странах, включая Россию, около 30% людей, т.е. каждый третий житель, имеют массу тела, превосходящую максимально допустимую [2]. Ежегодно число лиц, страдающих ожирением, увеличивается в популяции как минимум на 1% [3].

По последним данным Международной федерации диабета, в 2013 г. распространенность нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) в мире составила 6,5% среди взрослого населения, прогнозируется, что в будущем эти цифры будут только увеличиваться [3].

Известно, что наличие метаболических нарушений и СД многократно увеличивает суммарный сердечно-сосудистый риск у пациентов с ССЗ, так, риск развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений у пациента с ишемической болезнью сердца и СД равен риску пациента с ишемической болезнью сердца и перенесенным инфарктом миокарда [4].

Основной проблемой в предотвращении ССЗ у больных СД является тот факт, что отсутствует уникальный биологический маркер, являющийся диагностическим критерием СД, – в настоящее время для диагностики СД и разграничения таких состояний, как нарушение гликемии натощак, НТГ и СД, применяется уровень глюкозы плазмы крови. СД типа 2 развивается после длительного периода инсулинорезистентности, которая вначале протекает с эугликемией, в дальнейшем при нарастании дефицита β-клеток поджелудочной железы развиваются нарушения гликемии натощак, НТГ, и, наконец, гипергликемия достигает значений, при которых диагностируют СД. К сожалению, в этот момент у большинства пациентов уже имеются макроваскулярные осложнения [5], поэтому для предотвращения развития ССЗ и их осложнений у пациентов с СД необходимо фокусировать внимание на них еще на этапе формирования ФР и объединения их в так называемый метаболический синдром (МС).

Одним из самых частых компонентов МС является АГ: у лиц с ожирением АГ развивается в 2 раза чаще по сравнению с лицами с нормальной массой тела. Известно, что механизмы формирования АГ у пациентов с абдоминальным ожирением имеют свои особенности в сравнении с гипертониками, имеющими нормальную массу тела, и даже по сравнению с пациентами с ожирением другой локализации. Ключевыми механизмами в генезе АГ при МС являются гиперинсулинемия и гиперлептинемия. Гиперинсулинемия, воздействуя на почки, гипоталамо-гипофизарную систему, приводит к повышению активности симпатической нервной системы (СНС), ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а также общего периферического сосудистого сопротивления, что и вызывает повышение уровня АД.

Инсулин также способен повышать реабсорбцию натрия в проксимальных и дистальных канальцах нефрона, задерживая жидкость и способствуя развитию гиперволемии, а также повышению содержания натрия и кальция в стенках сосудов и их спазму.

Существуют также сообщения о способности неэстерифицированных жирных кислот, вырабатываемых адипоцитами висцерального жира, вызывать гиперсимпатикотонию, повышать активность α -адренорецепторов сосудистой стенки и таким образом провоцировать рост АД и частоты сердечных сокращений. Способность повышать активность СНС обнаружена и у лептина, секретлируемого теми же адипоцитами.

Предположительно, РААС также играет роль в прогрессировании ожирения и причастна к формированию СД у лиц с ожирением. Ангиотензин II (АТ II) может участвовать в системе контроля за ростом жировой ткани и стимулировать дифференциацию предшественника жировой ткани в адипоцит. АТ II увеличивает содержание триглицеридов, неэстерифицированных жирных кислот, а также увеличивает скорость образования лептина. Прямое влияние АТ II на β -клетки поджелудочной железы из локальных островковых РААС может привести к потере их функции. Показано, что активация РААС ассоциируется с фиброзом островковых клеток поджелудочной железы у экспериментальных животных с СД типа 2 [6].

АГ у больных с МС имеет и свои особенности течения. Клинической особенностью АГ при сопутствующих метаболических нарушениях является частое формирование рефрактерной АГ, установлено, что тяжесть АГ у этих пациентов напрямую связана с количеством метаболических ФР, ей сопутствующих [7].

По данным суточного мониторинга АД для АГ у больных с МС характерны более высокие средние значения систолического (САД) и диастолического АД (ДАД), более выраженные нарушения суточного ритма АД, высокие показатели нагрузки давлением в ночные часы и повышенная вариабельность АД [8]. Недостаточное ночное снижение АД или отсутствие такого снижения может быть единственным признаком нарушения суточного профиля АД, выявляемым даже при его нормальных среднесуточных значениях. Между тем отсутствие снижения АД в ночное время является дополнительным ФР развития мозгового инсульта и инфаркта миокарда [9]. У таких пациентов рано развиваются поражения органов-мишеней: гипертрофия левого желудочка, быстро приводящая к дисфункции миокарда, снижение фильтрационной функции почек с развитием микроальбуминурии, повышение жесткости артерий. У этих больных по сравнению с больными АГ без метаболических нарушений вероятность поражения сердца и мозга увеличивается почти в 5, почек – в 3 и сосудов – в 2 раза [8]. Вместе с тем поражение органов-мишеней у больных с МС также имеет свои особенности. Для больных АГ с МС характерна концентрическая гипертрофия левого желудочка, которая является более неблагоприятным видом ремоделирования левого желудочка, чем эксцентрическая, – этот вид ремоделирования чаще диагностируется у лиц с андронидным типом ожирения. Предполагается, что гиперинсулинемия непосредственно и через стимуляцию медиаторов симпатической активности, гормонов РААС приводит к усилению клеточного роста и перестройке коллагенового матрикса в миокарде.

Для этой категории пациентов характерен феномен ранней стойкой гиперфильтрации; в последнее время стало очевидно, что решающая роль в поражении почек у больных с МС принадлежит медиаторам, секретлируемым адипоцитами, оказывающими повреждающее действие на клубочковый эндотелий и ткань почки. Кроме того, избыток в крови инсулина, наблюдающийся у больных с МС, непосредственно стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, мезангиальных клеток и фибробластов почечного тубулоинтерстиция, тем самым индуцируя процессы локального почечного фиброгенеза.

К антигипертензивным препаратам (АГП), применяемым для лечения пациентов с АГ и метаболическими нарушениями, предъявляются особые требования: они должны эффективно снижать АД на протяжении суток, не оказывать неблагоприятное влияние на углеводный, липидный и пуриновый обмен, обладать органопротективным действием, снижать риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Учитывая большое значение активации РААС в патогенезе АГ у больных с ожирением, а также причастность РААС к прогрессированию ожирения и формированию СД, становится понятно, почему лекарственные препараты, влияющие на эту систему (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента – ИАПФ, блокаторы рецепторов к ангиотензину II – БРА), являются препаратами выбора для лечения АГ у данной категории пациентов. Представители указанных групп лекарственных средств снижают активность РААС как в плазме, так и в тканях, уменьшают активность СНС. Несомненное достоинство препаратов этих групп – отсутствие негативного влияния на углеводный, липидный и пуриновый обмен. Кроме того, имеются работы, в том числе выполненные в отделе системных гипертензий ИКК им. А.Л.Мясникова, указывающие на то, что ИАПФ и БРА повышают чувствительность тканей к инсулину и улучшают углеводный обмен. В метаанализе, включающем данные 22 рандомизированных клинических исследований с участием 143 тыс. 153 пациентов без СД, проведена оценка возможностей разных классов АГП предотвращать развитие СД. Лечение, начатое с применения БРА, ИАПФ, блокаторов кальциевых каналов или плацебо, было связано с более низким риском развития диабета по сравнению с лечением, начатым с мочегонных средств. При этом лечение БРА сопровождалось наименьшим риском развития СД в сравнении со всеми препаратами; отношения шансов были: 0,57 ($p=0,0001$) для БРА; 0,67 ($p=0,0001$) для ИАПФ; 0,75 ($p=0,002$) для блокаторов кальциевых каналов; 0,77 ($p=0,009$) для плацебо и 0,90 ($p=0,30$) для β -адреноблокаторов [10]. Кроме того, длительное применение БРА и ИАПФ сопровождается уменьшением частоты осложнений СД, а также может привести к снижению частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у этих больных (VAL-HeFT, VALIANT, MICRO-HOPE, EUCLID, BRILLIANT).

Однако, несмотря на достижения в лечении АГ, доля пациентов, у которых удается достичь целевых цифр АД, остается недостаточной, особенно среди больных с МС и СД. Вместе с тем у них контроль АД особенно важен, так как неконтролируемая АГ у таких больных приводит к дополнительно повышению уже и так высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. Таким образом, данной категории пациентов все еще требуются более эффективные препараты для лечения АГ.

На российском фармацевтическом рынке АГП будет представлен новый БРА – азилсартана медоксомил (Эдарби®). Эдарби® (азилсартана медоксомил) – пролекарство, которое быстро гидролизуется в организме до активного остатка азилсартана, мощного и высокоселективного БРА, подавляющего эффекты вазопрессорного гормона АТ II [11]. Азилсартан более прочно связывается с рецепторами подтипа AT_1 (как было показано в одном из исследований *in vitro*) и отличается более медленной диссоциацией от них по сравнению с другими БРА, что приводит к мощному и продолжительному антигипертензивному эффекту. Расчетная абсолютная биодоступность азилсартана медоксомила после приема внутрь составляет приблизительно 60%, период полувыведения – 11 ч [11]. Таблетки содержат 40 или 80 мг азилсартана медоксомила.

В двойном слепом многоцентровом рандомизированном исследовании продолжительностью 24 нед в параллельных группах проводили сравнение антигипертензивной эффективности и переносимости азилсартана

медоксомила с ИАПФ рамиприлом у 884 больных АГ 1 и 2-й степени [12]. Через 2 нед пилотного периода с приемом плацебо (простой слепой метод) пациентов рандомизировали по группам с применением следующих схем лечения: азилсартана медоксомил 20 мг с повышением дозы до 40 мг через 2 нед; азилсартана медоксомил 20 мг с повышением дозы до 80 мг через 2 нед; рамиприл 2,5 мг с повышением дозы до 10 мг через 2 нед. Первичным показателем антигипертензивного эффекта было изменение клинического САД в положении сидя на плато активности препарата через 24 нед. Основным вторичным показателем эффективности было изменение клинического ДАД в положении сидя на плато активности препарата через 24 нед. Другие вторичные конечные точки включали изменение средних 24-часовых уровней САД и ДАД по данным суточного мониторирования АД через 24 нед и число лиц, ответивших на лечение в соответствии с критериями по САД, ДАД и САД/ДАД (ответ определяли как клиническое САД ≤ 140 мм рт. ст. и/или его уменьшение на 20 мм рт. ст. и более от исходного значения; клиническое ДАД < 90 мм рт. ст. и/или его уменьшение на 10 мм рт. ст. и более от исходного значения, а также соответствие двум критериям – по САД и ДАД). Конечные точки для оценки безопасности включали регистрацию нежелательных явлений и оценку результатов лабораторных исследований. В группах лечения у пациентов были похожие демографические характеристики, одинаковыми были средний возраст, масса тела, индекс массы тела и распределение на этнические группы. Исходные уровни клинического САД и ДАД у пациентов также были в целом похожими.

По результатам исследования установлено, что азилсартана медоксомил в двух дозах приводил к достоверно более выраженному снижению клинического САД по сравнению с рамиприлом в максимально разрешенной дозе ($p < 0,001$). Различия между азилсартана медоксомилом и рамиприлом составили: 9,03 мм рт. ст. ($p < 0,001$) для азилсартана медоксомила в дозе 80 мг и 8,41 мм рт. ст. ($p < 0,001$) для азилсартана медоксомила в дозе 40 мг. В группе азилсартана медоксомила было достоверно больше пациентов, ответивших на лечение, чем в группе рамиприла. Число больных, ответивших на лечение в виде снижения клинического САД ≤ 140 мм рт. ст. и/или снижения САД ≥ 20 мм рт. ст. от исходного уровня, составило в группах азилсартана медоксомила 40 и 80 мг 59,8 и 57,4% соответственно по сравнению с 39,0% в группе рамиприла ($p < 0,001$); в виде снижения клинического ДАД < 90 мм рт. ст. и/или снижения ДАД > 10 мм рт. ст. от исходного уровня в группах азилсартана медоксомила 40 и 80 мг – 75,6 и 74,4% соответственно по сравнению с 54,8% в группе рамиприла ($p < 0,001$); одновременно по критериям САД и ДАД в группах азилсартана медоксомила 40 и 80 мг – 54,0 и 53,6% соответственно по сравнению с 33,8% в группе рамиприла ($p < 0,001$).

Аналогичные результаты были получены в другом двойном слепом рандомизированном многоцентровом исследовании, где в параллельных группах сравнивали антигипертензивную эффективность и безопасность азилсартана медоксомила с валсартаном и олмесартаном в максимально разрешенной дозе у 984 пациентов с первичной АГ [13]. Пациенты, подходившие для включения, прекращали прием ранее назначенных АГП за 3–4 нед до рандомизации и получали плацебо в течение 2 нед перед рандомизацией. Пациентов рандомизировали в следующие группы: азилсартана медоксомил 20 мг 1 раз в сутки с обязательным титрованием дозы до 40 мг 1 раз в сутки через 2 нед; азилсартана медоксомил 20 мг 1 раз в сутки с обязательным титрованием дозы до 80 мг 1 раз в сутки через 2 нед; валсартан 80 мг 1 раз в сутки с обязательным титрованием дозы до 320 мг 1 раз в сутки через 2 нед; олмесартан 20 мг 1 раз в сутки с обязательным титрованием дозы до 40 мг через 2 нед. Для включения подходили пациенты в возрасте 18 лет и старше, имевшие первичную АГ. Снижения клинического САД < 140 мм

рт. ст. и/или снижения САД ≥ 20 мм рт. ст. от исходного уровня достигли 56 и 59% пациентов в группах азилсартана медоксомила 40 и 80 мг соответственно против 49% пациентов в группе валсартана 320 мг ($p = 0,016$ и $p = 0,002$ соответственно) и 49% пациентов в группе олмесартана ($p = 0,01$). Снижения ДАД < 90 мм рт. ст. и/или снижения ДАД ≥ 10 мм рт. ст. от исходного уровня достигли 72% пациентов в группе азилсартана медоксомила 40 мг и 74% пациентов в группе азилсартана медоксомила 80 мг по сравнению с 64% пациентов в группе валсартана ($p = 0,041$ и $p = 0,015$ соответственно) и 66% в группе олмесартана ($p = 0,01$). Доля пациентов с ответом на лечение по критериям как САД, так и ДАД, была достоверно больше в группах азилсартана медоксомила 40 мг (49%; $p = 0,018$) и 80 мг (53%; $p < 0,001$) по сравнению с группой валсартана (44%) и олмесартана (44,5%; $p = 0,03$).

В этом же исследовании был проведен субанализ антигипертензивной эффективности азилсартана медоксомила в сравнении с валсартаном и олмесартаном у пациентов с АГ и разными нарушениями углеводного обмена (предиабетом и СД типа 2). Предиабет определялся по показателю гликированного гемоглобина, равному 5,7% и выше и менее 6,5%, критерием СД типа 2 служил уровень гликированного гемоглобина 6,5% и выше. Данные субанализа свидетельствуют о том, что азилсартана медоксомил более эффективен в снижении АД у пациентов с предиабетом и СД типа 2, чем валсартан и олмесартан. Эти результаты были отмечены как для клинического, так и для среднесуточного САД. Так, преимущество азилсартана медоксомила 80 мг над валсартаном 320 мг по снижению клинического САД в группе пациентов с предиабетом в среднем составило 6 мм рт. ст. ($p \leq 0,05$), в группе пациентов с СД типа 2 – 7,7 мм рт. ст. ($p \leq 0,05$), над олмесартаном 40 мг – 6,6 мм рт. ст. ($p \leq 0,05$) для предиабета и 3,7 мм рт. ст. для СД типа 2.

Известно, что у пациентов с АГ и метаболическими нарушениями часто отсутствует или является недостаточным снижение АД в ночные часы. Так, по данным работ, проведенных в ИКК им. А.Л.Мясникова, доля так называемых нон-дипперов среди пациентов с МС уже при 1-й степени АГ составляла 45% против 24% среди больных АГ без метаболических нарушений, а при 3-й степени АГ число нон-дипперов среди больных АГ с МС было равным 84%, тогда как среди больных АГ без МС – 56%.

В двойном слепом рандомизированном исследовании сравнивалась эффективность азилсартана и кандесартана в контроле АД у пациентов с АГ 1–2-й степени [14]. Отдельно анализировали влияние препаратов на суточный ритм АД у пациентов из группы дипперов и нон-дипперов. Дипперами считались пациенты, у которых снижение САД ночью составило 10% и более от исходного. В анализ вошли данные 548 пациентов, из которых 273 получали азилсартан в дозе 20–40 мг, 275 – кандесартан в дозе 8–12 мг. Результаты исследования показали, что в группе нон-дипперов происходило более выраженное снижение АД в ночные часы (по сравнению с дипперами) как на фоне лечения азилсартаном, так и на фоне лечения кандесартаном, однако на терапии азилсартаном АД снижалось значительно ($p = 0,02$).

Экспериментальные исследования показали дополнительные позитивные свойства азилсартана медоксомила по влиянию на метаболические показатели (чувствительность к инсулину, толерантность к глюкозе) и выраженность ожирения. Влияние азилсартана медоксомила на чувствительность к инсулину изучалось на модели спонтанно-гипертензивных крыс. Катетеризировались сонная артерия и две бедренные вены. Из сонной артерии осуществлялся забор крови для анализа, в одну из бедренных вен проводилась инфузия глюкозы, в другую – инсулина. Инфузия инсулина выполнялась с неизменной скоростью, при этом нормальный уровень глюкозы в крови поддерживался за счет инфузии глюкозы. Скорость инфузии глюкозы корректировалась в зависимости от результатов анализа крови. Таким образом, чем выше ско-

рость инфузии глюкозы, тем выше чувствительность тканей к инсулину. Лечение азилсартана медоксомилом в дозировке 0,3 и 1,0 мг/кг в течение 2 нед приводило к повышению скорости инфузии глюкозы, отражающей повышение чувствительности тканей к инсулину [15].

Влияние азилсартана на толерантность к глюкозе изучалось на мышцах линии KK-Ay, как модели развития СД. Животные получали лечение азилсартаном или кандесартаном в течение 2 нед. Тест на толерантность к глюкозе проводился после 16-часового голодания. Глюкоза вводилась *per os* в дозировке 2 г/кг. Образцы крови для анализа уровней глюкозы и инсулина забирались через 0, 30, 60 и 120 мин после нагрузки глюкозой. Лечение азилсартаном привело к достоверному повышению толерантности к глюкозе как по сравнению с контролем ($p < 0,05$), так и по сравнению с кандесартаном ($p < 0,05$). При этом не было отмечено существенного повышения секреции инсулина. Тест на чувствительность к инсулину проводился после 4-часового голодания. Инсулин вводился инъекционно в дозировке 1 ЕД/кг. Образцы крови для анализа уровней глюкозы и свободных жирных кислот забирались через 0, 30, 60 и 120 мин после нагрузки глюкозой. На фоне лечения азилсартаном введение инсулина приводило к более выраженному снижению концентрации глюкозы и свободных жирных кислот в крови, чем на терапии кандесартаном и в контрольной группе ($p < 0,05$) [16].

В экспериментальных работах также показано, что азилсартана медоксомил действует как частичный агонист γ -рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом (PPAR- γ). PPAR – семейство рецепторов, локализующихся в клеточных ядрах и регулирующих экспрессию генов. Семейство PPAR включает в себя несколько подтипов: α , β/δ , γ . Эти подтипы имеют разную локализацию: α наиболее распространены в печени, менее часто они встречаются в скелетных мышцах и кардиомиоцитах; β/δ распространены во всех тканях организма, γ наиболее распространены в белой и бурой жировой ткани, также встречаются в макрофагах и сосудистой стенке.

PPAR- γ – наиболее активно изучаемая группа. Исследования показали, что эта подгруппа рецепторов может быть использована для лечения таких заболеваний, как атеросклероз, СД, онкологические заболевания. Натуральными лигандами PPAR- γ являются окисленные свободные жирные кислоты. PPAR- γ имеет 2 изоформы – PPAR- γ_1 и PPAR- γ_2 . PPAR- γ_2 представлены почти исключительно в жировой ткани, тогда как PPAR- γ_1 – во всех остальных тканях. Основная физиологическая роль PPAR- γ заключается в контроле обмена жирных кислот. Также они играют существенную роль в регуляции липидного и углеводного обмена, чувствительности тканей к глюкозе, процессов воспаления, функции эндотелия. PPAR- γ перераспределяют свободные жирные кислоты из мышц и печени в периферическую жировую ткань, тем самым снижая липотоксичность и повышая чувствительность к инсулину. Также PPAR- γ способствуют дифференцировке адипоцитов, апоптозу крупных адипоцитов (наименее чувствительных к инсулину), повышению синтеза адипонектина (который также повышает чувствительность тканей к инсулину). Кроме того, активация PPAR- γ приводит к повышению поглощения глюкозы скелетными мышцами и печенью, подавлению глюконеогенеза. Противовоспалительные эффекты PPAR- γ заключаются в снижении продукции воспалительных цитокинов, молекул клеточной адгезии, фактора роста фибробластов.

Влияние азилсартана на уровень экспрессии рецепторов PPAR и адипонектина также изучалось на мышцах линии KK-Ay, животные получали лечение азилсартаном в дозировках 0,66, 1,31 и 6,58 мг/кг/сут или кандесартаном в течение 2 нед [16]. Уровень экспрессии рецепторов PPAR и адипонектина оценивался по концентрации соответствующей РНК (измерялась с помощью полимеразной цепной реакции). Далее рассчитывалось

отношение концентрации РНК PPAR и адипонектина к концентрации РНК глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (использовалась в качестве контроля). Лечение азилсартаном привело к статистически значимому повышению экспрессии как рецепторов PPAR, так и адипонектина ($p < 0,05$).

В этом же исследовании проводилось изучение влияния азилсартана на массу жировой ткани и размеры адипоцитов. Анализировались образцы эпидидимальной жировой ткани. Размеры адипоцитов определялись по данным микроскопии. Определялись размеры 30 адипоцитов в 3 образцах ткани, затем рассчитывались средние значения. Лечение азилсартаном привело к статистически значимому снижению массы жировой ткани и размеров адипоцитов как по сравнению с контролем, так и по сравнению с кандесартаном ($p < 0,05$).

Таким образом, новый представитель БРА азилсартана медоксомил не только обладает высокой антигипертензивной эффективностью, превосходящей другие АГП, о чем свидетельствуют представленные в статье работы, но и, по данным экспериментальных исследований, имеет дополнительные позитивные эффекты в отношении чувствительности тканей к инсулину, лежащей в основе МС и СД, а также способен влиять на массу жировой ткани. Все это делает его препаратом выбора для пациентов с АГ и метаболическими нарушениями.

Литература

1. Jordan J, Yumuk V, Schalaich M et al. Joint statement of the European Association for the Study of Obesity and the European Society of Hypertension: obesity and difficult to treat arterial hypertension. *J Hypertens* 2012; 30 (6): 1047–55.
2. Kotseva K, Wood D, de Backer G et al. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16 (2): 121–37.
3. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas Update 5-th ed*, 2012; www.idf.org/diabetesatlas
4. Haffner SM et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229–34.
5. Ryden L, Grant PG, Anker SD et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*; doi:10.1093/eurheartj/ehb108
6. Olivares-Reyes JA, Arellano-Plancarte A, Castillo-Hernandez JR. Angiotensin II and the development of insulin resistance: implications for diabetes. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 302: 128–39.
7. Жернакова Ю.В. Клиническая характеристика различных вариантов течения метаболического синдрома и возможности влияния антигипертензивной терапии на уровень артериального давления, состояние углеводного, липидного обменов и выраженность ожирения у больных артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. Дис. – д-ра мед. наук. М., 2012.
8. Шаритова Г.М. Особенности поражения органов-мишеней у больных артериальной гипертензией в зависимости от наличия и отсутствия метаболического синдрома. Дис. – д-ра мед. наук. М., 2009.
9. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201–7.
10. Straessen JA, Thijs L, Fagard R et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA* 1999; 282 (6): 539–46.
11. Edarbi® (azilsartan medoxomil) prescribing information, Takeda Pharmaceuticals USA, Inc 2012. Takeda Pharmaceutical Company Limited.
12. Bönnner G et al. Comparison of antihypertensive efficacy of the new angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil with ramipril. *J Hypertens* 2010; 28: e283.
13. White WB et al. Effects of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil versus olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with stages 1 and 2 hypertension. *Hypertension* 2011; 57: 413–20.
14. Rakugi H et al. Effect of azilsartan versus candesartan on morning blood pressure surges in Japanese patients with essential hypertension. *Hypertens Res* 2012; 35: 552–8.
15. Kusumoto K et al. Antihypertensive, insulin-sensitising and renoprotective effects of a novel, potent and long-acting angiotensin II type 1 receptor blocker, azilsartan medoxomil, in rat and dog models. *Eur J Pharmacol* 2011; 669: 84–93.
16. Iwai M et al. TAK-536, a new AT1 receptor blocker, improves glucose intolerance and adipocyte differentiation. *Am J Hypertens*

Разработка скринингового опросника для улучшения ранней диагностики легочной артериальной гипертензии

З.С.Валиева¹, Э.Г.Валеева¹, С.И.Глухова², Т.В.Мартынюк¹, И.Е.Чазова¹

¹Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России, Москва

²ФГБНУ НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой, Москва

Резюме

Цель исследования – разработка опросника для ранней диагностики легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) и дальнейшего его внедрения в широкую рутинную медицинскую практику. В ходе работы были выделены клинические симптомы, позволяющие дифференцировать разные формы заболевания (идиопатическая легочная гипертензия – ИЛГ и легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с врожденным пороком сердца – ЛАГ-ВПС), в связи с тем что эти формы ЛАГ наиболее часто встречаются в кардиологической практике.

Материалы и методы. Опросник состоит из 6 разделов, включающих клинические симптомы, данные физикального осмотра, анамнестические сведения, наличие заболеваний, ассоциированных с легочной гипертензией (ЛГ); наличие признаков ЛГ по данным электрокардиографии, рентгенографии органов грудной клетки, эхокардиографии. Все разделы опросника заполнялись врачом. Проводился ретроспективный анализ историй болезни с оценкой клинических симптомов, анамнестических сведений, данных физикального осмотра, методов инструментального обследования 70 больных ИЛГ в сопоставлении с группой сравнения (29 больных ЛАГ-ВПС) и группой контроля (48 больных с гипертонической болезнью).

Результаты. У больных ЛАГ ведущими жалобами являются одышка (99%), сердцебиение (58%), утомляемость (59%), синкопе (21%), сухой кашель (28%), периферические отеки (38%). При объективном осмотре при ЛАГ чаще всего выслушивался акцент II тона над легочной артерией (93%), выявлялся цианоз (40%). Чаще всего развитию ЛГ предшествовали стресс, беременность, острая респираторно-вирусная инфекция.

Заключение. По итогам проведенной работы нами сделан вывод, что разработанный опросник может быть предложен для широкого применения в рутинной клинической практике и рекомендован для скрининга больных не только ИЛГ, но и ЛАГ-ВПС.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, идиопатическая легочная гипертензия, врожденные пороки сердца, опросник по легочной гипертензии.

The development of a screening questionnaire to improve the early detection of pulmonary arterial hypertension

Z.S.Valieva, E.G.Valeeva, S.I.Glukhova, T.V.Martynyuk, I.E.Chazova

Summary

Objective: development of a questionnaire for the early detection of pulmonary arterial hypertension (PAH), and its further introduction for a broad routine medical practice.

Were identified clinical symptoms, allowing differentiate various forms of the disease (IPAH and PAH-CHD), because these forms of PAH most frequent in cardiology practice.

Material and methods. The questionnaire includes 6 sections: clinical symptoms, physical examination, anamnestic information, diseases associated with pulmonary hypertension; signs of PAH according to electrocardiography, chest radiography, echocardiography. All sections of the questionnaire filled by physician. Was held a retrospective analysis of the clinical symptoms, physical examination, anamnestic information, methods of instrumental examination of 70 patients with IPAH in comparison with 29 patients with PAH-CHD and the control group – 48 patients with arterial hypertension (AH).

Results. The leading complaints in patients with PAH are dyspnea (99%), palpitations (58%), fatigue (59%), syncope (21%), dry cough (28%), peripheral edema (38%). The physical signs of PAH include an accentuated pulmonary component of second heart sound (93%), cyanosis (40%). Most often, the development of pulmonary hypertension precipitated by stress, pregnancy, acute respiratory infections.

Conclusion. According to the results we concluded that the developed questionnaire may be offered for wide use in routine clinical practice and recommended not only for screening patients with IPAH, but also with PAH-CHD.

Key words: pulmonary arterial hypertension, idiopathic pulmonary hypertension, congenital heart defects, the questionnaire for pulmonary hypertension.

Сведения об авторах

Валиева Зарина Солтановна – мл. науч. сотр. лаб. легочной гипертензии отд. гипертонии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК.
E-mail: vzarina@gmail.com

Валеева Эльвира Тагировна – ординатор отд. гипертонии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Глухова Светлана Ивановна – науч. сотр. ФГБНУ НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой

Мартынюк Тамара Витальевна – д-р мед. наук, рук. лаб. легочной гипертензии отд. гипертонии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Чазова Ирина Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАМН, дир. ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Введение

Идиопатическая легочная гипертензия (ИЛГ) – это легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) неизвестной этиологии, редкое заболевание сердечно-сосудистой системы, которое характеризуется прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии (ЛА), что приводит к развитию декомпенсации правого желудочка (ПЖ) и преждевременной гибели пациентов [1, 2]. В 2013 г. на V Мировом симпозиуме по легочной гипертензии (ЛГ) в качестве диагностических критериев ЛАГ помимо величины среднего давления в ЛА 25 мм рт. ст. и выше и давления заклинивания ЛА 15 мм рт. ст. и ниже была также включена величина легочного сосудистого сопротивления 3 ЕД и более по Вуду [3].

ИЛГ представляет собой наиболее изученную форму ЛАГ – орфанного заболевания с распространенностью в общей популяции 15–50 случаев заболевания на 1 млн населения [2, 3]. Распространенность ИЛГ составляет не более 6 случаев на 1 млн населения, а заболеваемость – 1–2 случая на 1 млн населения в год [3]. В регистре Амери-

канских национальных институтов здоровья (НИН) в подгруппах больных первичной ЛГ наблюдались достоверные различия выживаемости в зависимости от исходного функционального класса – ФК (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация), которая составила 6, 3, 1,8 года и 6 мес соответственно для I, II, III и IV ФК. Средний период от дебюта заболевания до момента установления диагноза составлял около 2 лет.

Несмотря на улучшение осведомленности врачей о клинических проявлениях и особенностях течения ИЛГ, часто у больных диагноз устанавливается на поздних стадиях заболевания. Так, по данным регистра REVEAL (Registry to Evaluate Early And Long-term PAH disease management) 21% больных имеют симптомы на протяжении более 2 лет до установления диагноза [4]. По данным M.Humbert и соавт., во Франции 80% больных на момент диагностики ИЛГ имели III–IV ФК, что предопределяет худшую выживаемость больных [5]. Период от дебюта заболевания до момента установления диагноза у российских больных по-прежнему сохраняется около 2 лет. Если в 1991–1999 гг.

Таблица 1. Опросник для больных с подозрением на наличие ЛГ

	Да	Нет
1. Клинические симптомы		
• Одышка на высоте физической нагрузки или в покое		
• Повышенная утомляемость		
• Сердцебиение		
• Головокружение		
• Обмороки		
• Боли в груди		
• Кашель или кровохарканье		
• Отеки голеней и стоп		
ПРИСУТСТВИЕ как минимум 1 из перечисленных симптомов указывает на необходимость дообследования		
2. Данные физикального осмотра		
• Акцент (расщепление) II тона над ЛА/шумы/ритм галопа		
• Цианоз центральный/периферический		
Признаки ПЖ-декомпенсации		
• Расширение/пульсация шейных вен		
• Асцит/гепатомегалия/иктеричность склер		
• Периферические отеки		
Признаки, указывающие на возможную причину ЛГ		
• Выраженный гепатоюгулярный рефлюкс (поражения левых отделов сердца)		
• Телеангиэктазии/склеродактилия/кожные проявления (системные заболевания соединительной ткани)		
• Хрипы в легких (интерстициальные болезни легких, хроническая обструктивная болезнь легких, поражения левых отделов сердца)		
• Признаки тромбозов вен нижних конечностей или перенесенная тромбоэмболия ЛА		
ПРИСУТСТВИЕ как минимум 1 из перечисленных признаков указывает на необходимость дообследования		
3. Анамнестические сведения		
• Наличие ЛГ у родственников		
• Случаи внезапной смерти по неустановленной причине у родственников		
• Прием лекарственных препаратов (аноректики, гормональные контрацептивы, амфетамины, кокаин, химиотерапия)		
• Появление симптомов в период беременности, после родов или аборта		
• Появление симптомов после ОРВИ или пневмонии		
• Появление симптомов после стресса или чрезмерной физической нагрузки		
ОТВЕТ «ДА» как минимум на 1 из перечисленных вопросов указывает на необходимость дообследования		
4. Наличие заболеваний, ассоциированных с ЛГ		
• ВИЧ-инфекция		
• Портальная гипертензия		
• Системные заболевания соединительной ткани		
• Врожденные системно-легочные шунты		
• Саркоидоз		
• Заболевания щитовидной железы		
• Заболевания крови:		
– состояние после脾эктомии		
– серповидно-клеточная анемия		
– β-талассемия		
– хронические миелопролиферативные заболевания		
• Редкие генетические заболевания или болезни обмена:		
– болезнь Гоше		
– болезнь фон Гьерка		
– наследственная геморрагическая телеангиэктазия (болезнь Ослера–Вебера)		
ОТВЕТ «ДА» как минимум на 1 из перечисленных вопросов указывает на необходимость дообследования		
5. Наличие признаков ЛГ по данным ЭКГ		
НЕЗАВИСИМО от ответа продолжить поиск		
6. Наличие признаков ЛГ по данным рентгенографии органов грудной клетки		
НЕЗАВИСИМО от ответа продолжить поиск		
7. При подозрении на наличие ЛГ – проведение ЭхоКГ		
• Возможный диагноз ЛГ – скорость трикуспидальной регургитации <2,8 м/с + систолическое давление в ЛА <36 мм рт. ст. + наличие дополнительных эхокардиографических признаков ЛГ		
• Высокововероятный диагноз ЛГ – скорость трикуспидальной регургитации 2,9–3,4 м/с + систолическое давление в ЛА 37–50 мм рт. ст. + наличие или отсутствие дополнительных эхокардиографических признаков ЛГ		
8. При наличии критериев возможного или высоковероятного диагноза по данным ЭхоКГ – срочное направление в экспертный центр		

Таблица 2. Клинические симптомы у больных с ГБ и ЛАГ разной этиологии

Клинические симптомы	Больные ЛАГ (n=99)		Больные ИЛГ (n=70)		Больные ЛАГ-ВПС (n=29)		Больные с ГБ (n=48)		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Одышка	98	99	69	98,5	29	100	12	25	0,0001
Утомляемость	58	59	40	57,1	18	62	5	10,4	0,0001
Сердцебиение	57	58	43	61,4	14	48,2	15	31,2	0,005
Головокружение	26	26	16	23	10	34,4	14	29,1	0,46
Синкопе	21	21	20	29	1	3,4	0	0	0,0001
Боли в груди	39	39	29	41,4	10	34,5	24	50	0,38
Кашель	28	28	20	28,5	8	28	0	0	0,0001
Периферические отеки	38	38	32	46	6	21,4	7	15	0,0001

77,7% больным ИЛГ диагноз устанавливался при достижении III–IV ФК, то в 2000–2010 гг. наблюдалось значительное уменьшение доли тяжелых больных до 55,2% [6]. Выявление заболевания на ранних стадиях является залогом успешного лечения, поскольку ЛАГ-специфическая терапия начинается в условиях сохранной функции ПЖ. В связи с этим нами был разработан опросник, направленный для скрининга больных с возможной ЛГ.

Материалы и методы

Опросник (табл. 1) состоит из 6 разделов, включающих в себя клинические симптомы, данные физикального осмотра, анамнестические сведения, наличие заболеваний, ассоциированных с ЛАГ, признаков ЛГ по данным электрокардиографии (ЭКГ), рентгенографии органов грудной клетки, эхокардиографии (ЭхоКГ), и заполняется врачом. Наличие как минимум одного из перечисленных признаков указывало на необходимость дообследования, а при наличии критериев возможного или высоковероятного диагноза по данным ЭхоКГ больного следует направить в экспертный центр. Все разделы опросника заполнялись врачом. Проводился ретроспективный анализ историй болезни с оценкой клинических симптомов, анамнестических сведений, данных физикального осмотра, методов инструментального обследования 70 больных ИЛГ в сопоставлении с группой сравнения (29 больных ЛАГ, ассоциированной с врожденным пороком сердца – ЛАГ-ВПС) и группой контроля (48 больных с гипертонической болезнью – ГБ).

Учитывая то, что в зарубежных регистрах ИЛГ и ЛАГ-ВПС занимают первую позицию в спектре форм ЛАГ, представлялось рациональным сравнить ключевую форму ЛАГ (ИЛГ) с формой ЛАГ установленной этиологии, которая наиболее часто характеризуется доброкачественным течением.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета статистического анализа данных Statistica 10 для Windows (StatSoft Inc., США). Количественные переменные описывались числом пациентов, $M \pm \delta$; 25 и 75-м процентилими, медианой. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (%). Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Использовались методы статистического анализа: χ^2 -критерий Пирсона (анализ таблиц сопряженности), t-критерий Стьюдента, критерий Шеффе множественных сравнений (сравнение более чем двух групп), непараметрические тесты (U-тест по методу Манна–Уитни, H-тест по Крускалу–Уоллису). Для выявления взаимосвязи между отдельными показателями вычислялся ранговый коэффициент корреляции Спирмена.

Результаты

Целью исследования явилась разработка опросника для ранней диагностики ЛАГ и дальнейшего его внедрения в рутинную медицинскую практику. Кроме того, представлялось необходимым выделить патогномичные симптомы, позволяющие дифференцировать разные формы заболевания (ИЛГ и ЛАГ-ВПС) как наиболее часто встречающиеся формы ЛАГ.

В исследуемых группах преобладали женщины, причем преимущественно в группах с ЛАГ (91%).

Клиническая симптоматика ИЛГ была впервые детально описана в первом регистре (США) [7]. В дебюте заболевания все указанные неспецифические симптомы возникали несколько реже по сравнению с нашими данными: одышка у 60% больных, боли в груди – 7%, утомляемость – 20%, синкопе – 13%, сердцебиения – 5%, периферические отеки – 3%.

При анализе клинических симптомов, по данным опросника, одышка при ГБ присутствовала у 25% больных, в 99% случаях – при ЛАГ (табл. 2).

Частота болевого синдрома в груди и головокружений у больных в исследуемых группах была сопоставимой.

Головокружения и обмороки у 50–60% больных ЛАГ провоцируются физической нагрузкой, появляются бледность, затем цианоз кожи лица, конечностей, затемнение сознания. Продолжительность обмороков от 2 до 20 мин. Среди возможных механизмов синкопальных и пресинкопальных состояний при ЛАГ следует отметить уменьшение сердечного выброса при физической нагрузке, каротидный рефлекс, церебральный ангиоспазм с развитием гипоксии головного мозга.

При анализе данных опросника синкопе отмечались при ИЛГ значимо чаще, чем при ЛАГ-ВПС, при ГБ синкопе отсутствовали у всех больных (29% против 3,4% и 0%, $p < 0,05$).

Среди других клинических симптомов жалобы на сердцебиения возникали достоверно чаще у больных ИЛГ по сравнению с группой ГБ и ЛАГ-ВПС (61,4% против 31,2% и 48,2%, $p < 0,05$).

Сухой кашель возникал у больных ИЛГ и ЛАГ-ВПС в 28% случаев, у больных с ГБ отсутствовал ($p < 0,05$). Жалобы на периферические отеки у больных ИЛГ были чаще, чем при ЛАГ-ВПС и ГБ (46% против 21,4% и 15%, $p < 0,05$); рис. 1.

Таким образом, по анализу клинических симптомов выявлено, что достоверно более частыми симптомами при ЛАГ по сравнению с группой контроля являются одышка, утомляемость, сердцебиение, синкопе, кашель, периферические отеки.

Физикальное исследование

При физикальном осмотре больных ЛАГ часто выявляется акроцианоз, выраженный в разной степени [1]. При развитии правожелудочковой сердечной недостаточности – набухшие шейные вены, гепатомегалия, периферические отеки, асцит. При аускультации сердца выслушивается акцент II тона над ЛА, пансистolicкий шум трикуспидальной недостаточности, шум Грехема–Стил-ла – диастолический шум недостаточности клапана ЛА.

При анализе данных опросника у больных ИЛГ и ЛАГ-ВПС достоверно чаще выявлялся цианоз, однако у больных ЛАГ-ВПС достоверно чаще, чем при ИЛГ (табл. 3).

В 94% случаев акцент II тона над ЛА выявлялся у больных с ИЛГ и ЛАГ-ВПС, у больных с ГБ – лишь в 6,2% случаев.

При анализе признаков правожелудочковой декомпенсации расширение шейных вен отсутствовало у больных с ГБ, у больных ИЛГ – присутствовало в 4,2% случаев, при ЛАГ-ВПС – в 3,4% случаев. Периферические отеки пре-

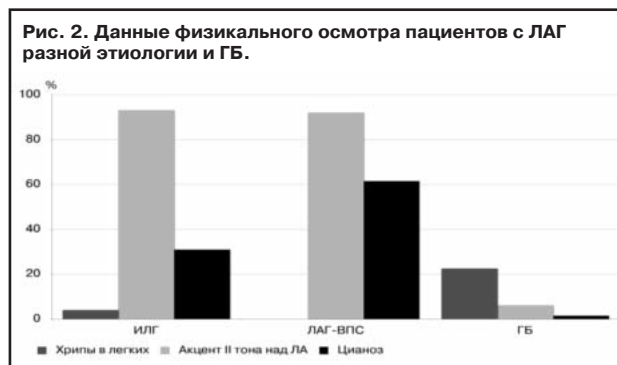
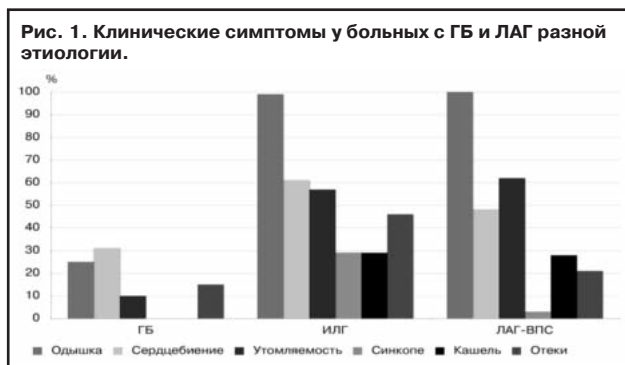


Таблица 3. Данные физикального осмотра пациентов с ЛАГ разной этиологии и ГБ

	Больные ЛАГ (n=99)		Больные с ИЛГ (n=70)		Больные ЛАГ-ВПС (n=29)		Больные с ГБ (n=48)		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Отеки при осмотре	29	29	23	33	6	21,4	7	15	0,06
Акцент II тона над ЛА	93	93	66	94,2	27	93,1	3	6,2	0,000
Цианоз	40	40	22	31,4	18	62	1	2,1	0,000
Расширение вен	4	4	3	4,2	1	3,4	0	0	0,35
Асцит	0	0	0	0	0	0	0	0	0,4
Телеангиэктазии	4	4	3	4,3	1	3,4	0	0	0,353
Хрипы	3	3	3	4,3	0	0	11	23	0,000
Тромбозы	1	1	1	2,4	0	0	1	2,1	0,74

Таблица 4. Наличие заболеваний и состояний, ассоциированных с ЛГ

	Больные АГ (n=48)		Больные ИЛГ (n=70)		Больные ЛАГ-ВПС (n=29)		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Беременность	0	0	9	13	3	10,3	0,03
Стресс	0	0	38	54,3	60	21	0,000
ОРВИ	0	0	11	16	0	0	0,0001
Портальная гипертензия	1	2,1	0	0	0	0	0,35
Заболевания щитовидной железы	10	21	14	20	2	7	0,23

обладали у больных ИЛГ по сравнению с ЛАГ-ВПС и ГБ. Признаки асцита отсутствовали во всех группах больных.

Что касается хрипов в легких, то они значимо чаще выслушивались у больных с ГБ (23%, $p < 0,05$); рис. 2.

Таким образом, по данным физикального осмотра достоверно чаще при ЛАГ выслушивался акцент II тона над ЛА, выявлялся цианоз. При анализе по группам цианоз практически в 2 раза чаще встречался у больных ЛАГ-ВПС по сравнению с ИЛГ.

Анамнез

В ряде случаев при ИЛГ удается выявить факторы, связанные с дебютом или обострением заболевания. Сбор семейного анамнеза – наличие у родственников симптомов ЛГ – позволяет исключить семейные формы заболевания. Обострение тромбозов, стрессовые ситуации, инсоляция также могли вызывать появление симптомов или способствовать прогрессированию заболевания.

Среди факторов, предшествующих появлению клинических симптомов, больные в группе ИЛГ и ЛАГ-ВПС наиболее часто указывали беременность (13 и 10,3%) и стрессовые нагрузки (54,3 и 21%), острая респираторно-вирусная инфекция (ОРВИ) предшествовала развитию клинических симптомов в группе ИЛГ в 16% случаев (табл. 4).

Частота патологии со стороны легких, печени, вен нижних конечностей, щитовидной железы в исследуемых группах достоверно не различалась.

Инструментальные методы исследования

При рентгенографии органов грудной клетки, ЭКГ и ЭхоКГ при ИЛГ и ЛАГ-ВПС у всех больных (100%) имелись признаки ЛГ.

В дальнейшем проводилась оценка по баллам в каждой из 3 групп. Оценка производилась как по сумме баллов, так и по отдельным шкалам: клинические симптомы, данные физикального осмотра, анамнестические сведения, наличие заболеваний, ассоциированных с ЛГ.

По клиническим симптомам наибольшее количество баллов было при ИЛГ – 4 [3;5], наименьшее – у пациентов с ГБ – 1 [1;2]; рис. 3.

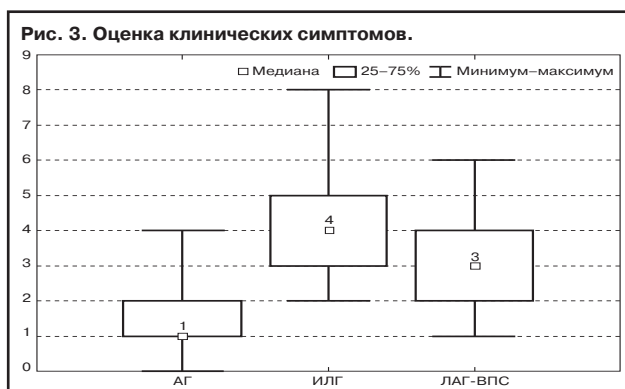
Что касается данных физикального осмотра, то у ИЛГ и ЛАГ-ВПС было одинаковое количество баллов – 2 [1;2], а у ГБ – 0 [0;1]. При анализе анамнестических данных у ИЛГ количество баллов – 1 [1;1], у ГБ – 0 [0;0], ВПС-ЛАГ – 0 [0;1]. В отношении заболеваний и состояний, ассоциированных с ЛГ, наибольшее количество баллов было у ЛАГ-ВПС – 1 [1;1], при ИЛГ и ГБ – 0 [0;0,5].

Таким образом, выявлено, что суммарное количество баллов при ИЛГ – 11 [9;12] и ЛАГ-ВПС – 11 [9;11], наиболее высокие по сравнению с ГБ – 3 [1;4].

Для выявления значимых взаимосвязей в каждой группе мы объединили клинические симптомы, данные физикального осмотра. Также был введен суммарный коэффициент – объединение всех анализируемых показателей.

Было выявлено, что в группе больных с ГБ суммарный коэффициент коррелировал с клиническими симптомами (одышка, боли в грудной клетке, отеки нижних конечностей), данными физикального осмотра (акцент II тона над ЛА, хрипы в легких), параметрами ЭхоКГ (табл. 5).

В группе больных ИЛГ также выявлена достоверная взаимосвязь суммарного коэффициента с клиническими симптомами (отеки нижних конечностей, сердцебиение, боли в грудной клетке, кашель), с данными физикального



осмотра (акцент II тона над ЛА, цианоз, расширение шейных вен); табл. 6.

При анализе в группе больных ЛАГ-ВПС достоверные корреляционные связи были выявлены исключительно с клиническими симптомами (отеки нижних конечностей, сердцебиение, боли в грудной клетке, утомляемость); табл. 7.

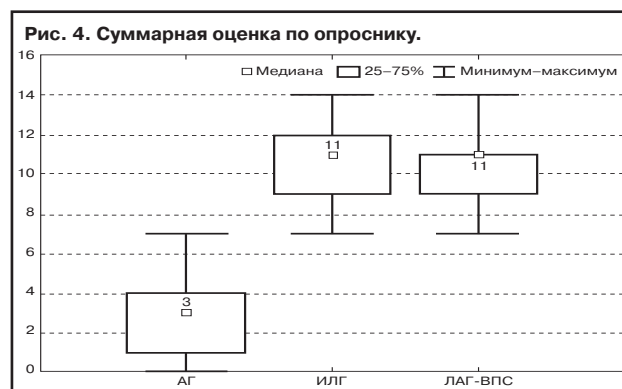
Обсуждение

В последние десятилетия наметился значительный прогресс в лечении ИЛГ, ранее считавшейся фатальным заболеванием [9, 10]. Современные представления о ключевой роли дисфункции эндотелия в патогенезе ИЛГ и внедрение в клиническую практику лекарственных препаратов, способных влиять на эти процессы, коренным образом улучшили состояние больных, качество их жизни и прогноз [11, 12]. Внедрение патогенетически обоснованных принципов лечения ИЛГ открывает реальные возможности для снижения смертности больных, страдающих этим тяжелым недугом. Однако важнейшим моментом являются ранняя диагностика заболевания и своевременное назначение патогенетической терапии.

Данный опросник был разработан для выявления симптомов, по которым можно заподозрить наличие ЛГ.

В ряде случаев ЛГ выявляется у больных случайно при маловыраженных симптомах, чаще при проведении трансторакальной ЭхоКГ. Вместе с тем залогом успешной ранней диагностики является тщательный анализ жалоб и симптомов в сочетании с анамнестическими сведениями и данными физикального осмотра, которые могут вызвать подозрение на наличие ЛГ.

По данным первого регистра первичной ЛГ (НИН), чаще всего первыми признаками заболевания являлись одышка (у 60% пациентов), повышенная утомляемость и слабость (у 65%). Значительно реже симптомами дебюта были боли в области сердца неопределенного характера по типу кар-



диалгии (в 20,6% случаев). У 13% больных заболевания начиналось с появления обморочных состояний [13]. В дебюте ЛАГ, по данным российского регистра, жалобы, предъявляемые пациентами, были неспецифичными. Наиболее часто отмечались: одышка (85%), слабость и утомляемость (38%) и сердцебиение (22%). У 13% больных одним из первых симптомов заболевания были периферические отеки. К моменту установления диагноза ЛАГ у больных наблюдались почти двукратное увеличение частоты жалоб на слабость (с 38 до 62%), сердцебиение (с 22 до 44%), кашель (с 15 до 28%), боли в грудной клетке (с 14 до 30%). Доля пациентов, имеющих признаки хронической сердечной недостаточности, составила 37% (рис. 4) [14].

В нашем исследовании у больных ЛГ практически в 100% случаев ведущей жалобой была одышка, в 60% случаев – утомляемость, реже – синкопе и сухой кашель (в 28% случаев).

При физикальном осмотре наиболее ранним и часто выявляемым показателем ЛГ является акцент II тона над ЛА, обусловленный усиленным закрытием клапана ЛА вследствие повышенного диастолического давления в ЛА [15]. По нашим данным, акцент II тона над ЛА выслушивался у 94% больных.

У пациентов с ЛГ часто выявляется акроцианоз. Выраженность цианоза в определенной степени может зависеть от неизбежного в этих случаях шунтирования крови через артериовенозные анастомозы. По данным Ю.Н.Беленкова и соавт., при объективном исследовании больных ИЛГ цианоз кожных покровов и видимых слизистых отмечался в 79% случаев. В первые годы болезни цианоз кожных покровов и видимых слизистых выражен незначительно и может даже отсутствовать [8]. По данным проведенного анализа, цианоз у больных ИЛГ присутствовал в 31% случаев, у больных ЛАГ-ВПС – в 2 раза чаще (62%).

Таблица 5. Корреляционные взаимосвязи в группе больных с ГБ

	Клинические симптомы	Осмотр	Суммарный коэффициент
Отеки	0,43*	0,59*	0,56*
Тромбозы вен нижних конечностей	0,25		
Акцент II тона над ЛА	0,21	0,35*	0,29*
Параметры ЭхоКГ	0,32*	0,09	0,44*
Сердцебиение	0,48*	-0,11	0,22
Головокружение	0,37*	0,04	0,22
Синкопе	–	–	–
Боли в грудной клетке	0,57*	0,17	0,41*
Кашель	–	–	–
Цианоз	0,08	0,28*	0,23
Расширение шейных вен	–	–	–
Хрипы	0,03	0,71*	0,36*
Одышка	0,41*	0,21	0,42*
Суммарный балл	0,79*	0,66*	1,00

* $p < 0,05$.

Таблица 6. Корреляционные взаимосвязи в группе больных ИЛГ

	Клинические симптомы	Осмотр	Суммарный коэффициент
Отеки	0,32*	0,25*	0,39*
Тромбозы вен нижних конечностей	0,14	0,21	0,20
Акцент II тона над ЛА	0,22	0,38*	0,28*
Сердцебиение	0,31*	0,05	0,24*
Головокружение	0,33*	-0,10	0,20
Синкопе	0,36*	-0,20	0,17
Боли в грудной клетке	0,48*	0,13	0,45*
Кашель	0,42*	0,14	0,42*
Цианоз	-0,07	0,72*	0,29*
Расширение шейных вен	0,21	0,26*	0,29*
Хрипы	-0,07	0,28*	0,20
Утомляемость	0,23*	-0,09	0,15
Суммарный балл	0,78*	0,55*	1,00

* $p < 0,05$.

Таблица 7. Корреляционные взаимосвязи в группе больных с ВПС

	Клинические симптомы	Осмотр	Суммарный балл
Отеки	0,47*	0,27	0,45*
Акцент II тона над ЛА	0,06	0,37*	0,09
Сердцебиение	0,41*	0,43*	0,51*
Боли в грудной клетке	0,67*	-0,12	0,52*
Цианоз	0,11	0,68*	0,29*
Утомляемость	0,52*	-0,03	0,38*
Суммарный балл	0,85*	0,44*	1,00

* $p < 0,05$.

При объективном обследовании со стороны органов дыхания у больных ЛАГ существенных изменений практически нет. У больных ИЛГ хрипы, чаще сухие, выслушиваются редко (в 17% случаев) в связи с сопутствующим поражением бронхов и легких. По данным нашей работы, хрипы в легких чаще всего выслушивались у больных с ГБ (23%, $p < 0,05$), в связи с этим нами сделан вывод, что данный признак не является патогномоничным для ЛАГ.

Отеки нижних конечностей, асцит свидетельствуют о дисфункции ПЖ, нарастании степени трикуспидальной недостаточности [4]. При развитии правожелудочковой сердечной недостаточности у больных отмечаются набухшие вены, гепатомегалия, периферические отеки, асцит. По нашим данным, признаки правожелудочковой сердечной недостаточности были лишь у 35% больных ЛГ.

При анализе сопутствующей патологии и ассоциированных клинических состояний пациенты с ИЛГ чаще указывали стрессовые состояния (54%), беременность (13%). Эти данные совпадают с данными других авторов [16], где наиболее часто возникновение первых симптомов или ухудшение состояния у больных ИЛГ произошло после гриппа, ОРВИ – до 60%, после острого бронхита или пневмонии – 13%. Роды, аборт предшествовали развитию заболевания почти у 1/3 больных. Данные опросника подтверждают, что на момент дебюта симптомов ЛГ все больные ЛАГ-ВПС были чаще осведомлены о возможном наличии порока сердца. Это указывает на возможность проведения скрининга в группах больных с возможным развитием ЛАГ.

При анализе данных инструментальных методов диагностики (рентгенологическое исследование грудной клетки, ЭКГ, ЭхоКГ) в 100% случаев выявлялись признаки ЛГ.

При оценке по баллам выявлено, что суммарное количество баллов при ИЛГ и ЛАГ-ВПС наибольшее – 11 по сравнению с ГБ – 3. Отсюда можно сделать вывод, что чем больше набрано баллов, тем вероятнее наличие ЛАГ у пациента.

Заключение

По итогам проведенной работы нами сделан вывод, что разработанный опросник может быть предложен для широкого применения в рутинной медицинской практике и рекомендован для скрининга больных не только ИЛГ, но и ЛАГ-ВПС. Верификация опросника в разных субпопуляциях больных ЛАГ в результате проспективного наблюдения позволит улучшить выполнение задачи раннего выявления болезни и своевременного начала терапии.

Литература

1. Российские рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. 2007.
2. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the ESC and ERS, endorsed by the ISHLT. *Eur Heart J* 2009; 30: 2493–537.
3. Simonneau G, Gatzoulis MA, Ian Adatia I et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 (25, Suppl): 34–41.
4. Brown LM, Chen H, Halpern SM et al. Delay in recognition of pulmonary arterial hypertension: factors identified from the REVEAL registry. *Chest* 2011; 140: 19–26.
5. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1023–30.
6. Мартынюк Т.В. Идиопатическая легочная гипертензия: клинико-патфизиологические особенности и возможности патогенетически обоснованной терапии. Автореф. дис. – д-ра мед. наук. М., 2013.
7. Rich S, Dantzker R, Ayres S et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216–23.
8. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е. Первичная легочная гипертензия. М.: Ноллидж, 1991.
9. McGoon M, Gutterman D, Steen V, Barst R et al. Screening, early detection and diagnosis of pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2004; 126: 14S–34S.
10. Soto FJ et al. Performance of pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) vs. left ventricular end diastolic pressure (LVEDP) in the diagnosis and classification of patients with suspect pulmonary arterial hypertension (PAH). *Chest* 2005; 128 (Suppl): 137S.
11. Hoepfer M, Barbera JA, Chanick R et al. Diagnosis, assessment, and treatment of non-PAH pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S85–S96.
12. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126: 78S–92S.
13. Rich S, Dantzker R, Ayres S et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216–23.
14. Чазова И.Е., Архипова О.А., Валиева З.С. и др. Легочная гипертензия в России: первые результаты национального регистра. *Терапевт. арх.* 2014; 9: 56–64.
15. Fishman AP. State of the art: chronic cor pulmonale. *Am Rev Respir Dis* 1976; 114: 775–94.
16. Galie N, Torbicki A, Barst R et al. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. Guidelines on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Eur Heart J* 2004; 25: 2243–78.

Артериальная гипертензия и поражение головного мозга. Новые цели терапии

С.Н.Янишевский, Д.А.Мирная, Р.В.Андреев

ФГБОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова, Санкт-Петербург

Резюме

Цель исследования – оценка возможностей применения блокаторов рецепторов ангиотензина 1-го типа для уменьшения гипоперфузии вещества головного мозга, развивающейся у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) 1–2-й степени.

Материалы и методы. Проведено исследование изменений ультразвуковых индексов периферического сосудистого сопротивления (резистивности и пульсативности) и структуры неврологических симптомов у пациентов с АГ 1–2-й степени (n=86) на фоне 53-недельного приема ольмесартана медоксомила (Кардосал®).

Полученные результаты. У пациентов с АГ 1–2-й степени диагностировались рассеянная неврологическая симптоматика и умеренные когнитивные нарушения. Ультразвуковая доплерография выявила увеличение индексов периферического сопротивления во внутренней сонной и средней мозговой артериях по сравнению с пациентами без АГ. Через 53 нед приема ольмесартана медоксомила (Кардосал®) наблюдали статистически достоверное снижение периферического сосудистого сопротивления ($p<0,05$), уменьшение встречаемости неврологических симптомов и регресс умеренных когнитивных нарушений.

Заключение. Использование ольмесартана медоксомила (Кардосал®) в качестве антигипертензивного препарата позволяет приостановить развитие нарушения перфузии вещества головного мозга и инициировать обратное ремоделирование сосудистого русла.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, нарушения перфузии вещества головного мозга, умеренные когнитивные нарушения, ольмесартан, медоксомил.

Arterial hypertension and brain damage. New targets of therapy

S.N.Yanishkevich, D.A.Mirnaya, R.V.Andreyev

Summary

Objective: to assess the feasibility of ARBs to reduce hypoperfusion of the brain that develops in patients with arterial hypertension of 1–2 degrees.

Material and methods. A study of changes in the ultrasonic Doppler index (RI resistivity index and pulsatility index PI) and the structure of neurological symptoms in patients with arterial hypertension of 1–2 degrees (n=86) due to 53-week olmesartan medoxomil reception (Cardosal®).

Results. Patients with arterial hypertension of 1–2 degrees have diagnosed diffuse neurological symptoms and mild cognitive impairment. Doppler ultrasound revealed an increase in peripheral resistance index in the internal carotid and middle cerebral arteries, compared with patients without hypertension. Through 53 weeks therapy of olmesartan medoxomil (Cardosal®) observed a statistically significant decrease in peripheral vascular resistance ($p<0,05$), a decrease in the occurrence of neurological symptoms and regression of mild cognitive impairment.

Conclusion. The use of olmesartan medoxomil (Cardosal®) as an antihypertensive drug can stop the development brain's perfusion disorders and initiate reverse remodeling of the vascular wall.

Key words: arterial hypertension, brain's perfusion disorders, mild cognitive impairment, olmesartan medoxomil.

Сведения об авторах

Янишевский Станислав Николаевич – д-р. мед. наук, доц. каф. нервных болезней ФГБОУ ВПО ВМА им. С.М.Кирова. E-mail: stasya71@yandex.ru

Мирная Дарья Александровна – аспирант каф. нервных болезней ФГБОУ ВПО ВМА им. С.М.Кирова

Андреев Руслан Валерьевич – ст. ординатор клиники нервных болезней ФГБОУ ВПО ВМА им. С.М.Кирова

Введение

Сосудистые заболевания головного мозга представляют собой важнейшую проблему для медицинских служб всего мира вследствие своей большой распространенности и серьезной тяжести последствий [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, от сосудистой патологии головного мозга ежегодно умирают около 5 млн человек. Среди факторов риска развития поражения головного мозга на первом месте стоит артериальная гипертензия (АГ).

Терапия АГ у пациентов неврологического профиля характеризуется рядом особенностей. В частности, представляет определенную сложность коррекция артериального давления (АД) в острой стадии ишемического инсульта. По современным представлениям, требуется поддерживать умеренную избыточную АГ в течение первых дней после инсульта для обеспечения нормальной перфузии вещества головного мозга. В этих условиях возникает вопрос о времени назначения и правильном подборе антигипертензивной терапии пациентам, переносящим ишемический инсульт. Данные исследования EXPRESS [2] четко показывают 2,5–3-кратное увеличение частоты повторных инсультов в течение первых 10 дней после первого события, если пациенту своевременно не была назначена антигипертензивная терапия. Большое число антигипертензивных препаратов (АГП) способно быстро и качественно снизить АД, что невыгодно для пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения. Выбор поэтому следует останавливать на средствах, имеющих в основном стратегическую цель в достижении целевых цифр АД. Основными представителями таких групп АГП являются блокаторы рецепторов ангиотензина 1-го типа (сартаны) и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента длительного действия.

Другой проблемой терапии пациентов с АГ является повышенное периферическое сопротивление сосудов (ПСС) головного мозга, особенно у пациентов с сахарным диабетом типа 2 [3]. Морфологически это подтверждается выраженной гиперплазией соединительной ткани интимы с прогрессирующим уменьшением внутреннего диаметра сосудов. Снижение АД в такой ситуации приводит к усилению гипоксии головного мозга и прогрессированию хронической церебральной ишемии. Таким образом, АГП, уменьшающие ПСС, способны преодолевать циркуляторную гипоксию и защищать головной мозг от повреждения.

Материалы и методы исследования

В основе нашей работы лежит гипотеза о сочетанном положительном эффекте препаратов из группы сартанов на изменение ПСС у пациентов с АГ 1–2-й степени. Всем пациентам проводили доплерографическое исследование внутренних сонных и средних мозговых артерий, подсчитывали скоростные показатели кровотока, индекс пульсативности (PI) Госслинга, определяющий жесткость и эластичность артерий, индекс резистивности (RI) Пуэрселло, отражающий периферическое сопротивление, оценивали цереброваскулярную реактивность, используя пробы с задержкой дыхания. За верхние границы нормальных значений принимали $RI<0,7$, $PI<1,0$. Под наблюдение в основную группу вошли 86 пациентов. Средняя анамнестическая продолжительность АГ составила $8,2\pm3,6$ года, средние цифры систолического АД – $156\pm10,5$ мм рт. ст., диастолического АД – $98\pm7,8$ мм рт. ст. Средний возраст пациентов был $54\pm7,8$ года, 64% составляли мужчины. В качестве АГП пациенты получали ольмесартана медоксомил (Кардосал®)

в дозе 20 мг/сут 1 раз в день утром, длительность приема продолжалась 1 год (среднее время – 53 ± 4 нед). Пациенты самостоятельно измеряли себе АД и цифры сохраняли в дневниках. До включения в программу больные периодически принимали АГП разных групп, но приверженность лечению была низкой, обычная длительность приема препаратов составляла 6–8 нед. Для группы контроля в отношении индексов периферического сопротивления были выбраны пациенты в возрасте 45–60 лет без АГ. Они никакой антигипертензивной терапии не получали. Пациентов с известными диагнозами сахарного диабета, васкулита, других ревматических заболеваний в исследование не включали.

Полученные результаты

Пациенты обращались за помощью к неврологу либо по направлению от терапевта (кардиолога), либо самостоятельно при наличии специфических жалоб, среди которых основные были на общую утомляемость ($n=78$; 90,7%), головокружение ($n=64$; 74,4%), головную боль ($n=73$; 84,9%), нарушение памяти ($n=67$; 77,9%), шум в голове ($n=63$; 73,3%). С точки зрения осмотра неврологом головокружение не было вестибулярным, а, по всей видимости, совместно с общей утомляемостью, головной болью отражало развитие астенического состояния на фоне действующих факторов риска. Нарушения памяти при оценке по шкалам Mini-Mental State Examination и Frontal Assessment Battery (MMSE и FAB) не достигали уровня деменции и у части пациентов трактовались как умеренные когнитивные нарушения – КН ($n=32$; 37,7%).

По данным ультразвуковой доплерографии было отмечено, что у обследуемых пациентов основной группы наблюдалось достоверное увеличение индексов периферического сопротивления по отношению к группе контроля: $RI\ 0,94 \pm 0,9$ vs $0,82 \pm 0,5$ ($p=0,02$); $RI\ 0,67 \pm 0,6$ vs $0,52 \pm 0,4$ ($p=0,02$). Post-hoc-анализ выявил, что статистически значимые различия между группами пациентов появились после 5 лет течения АГ или ассоциировались со 2-й степенью АГ ($p<0,05$). Кроме того, обнаружилась корреляционная статистически достоверная взаимосвязь между повышением RI и частотой развития умеренных КН ($r=0,46$; $p<0,05$), а также между повышением RI и частотой развития шума в голове ($r=0,54$; $p<0,05$) и головокружениями ($r=0,41$; $p<0,05$).

По окончании периода наблюдения и лечения в основной группе, получавшей олмесартана медоксомил (Кардосал®) в дозе 20 мг/сут 1 раз в день утром, отмечалось значительное уменьшение числа пациентов, предъявлявших описанные ранее жалобы. Так, частота утомляемости уменьшилась до 65,1%, головокружений – до 39,5%, головной боли – до 30,2%, а шума в голове – до 27,9%. Число пациентов с умеренными КН также сократилось (с 37,2 до 24,4%). Причем надо отметить, что новых случаев развития КН не выявлялось, а наблюдалась динамика в подгруппе пациентов, у которых при включении в исследование отмечалось снижение баллов по шкалам оценки MMSE и FAB. Среднее АД у пациентов снизилось (систолическое АД стало составлять $134 \pm 8,3$ мм рт. ст., диастолическое АД – $87 \pm 4,2$ мм рт. ст.) и достигло целевых цифр менее 140 и 90 мм рт. ст. у 75% пациентов через 7 нед приема олмесартана медоксомила (Кардосал®), а через 12 нед – у 83,7% пациентов.

При проведении контрольной ультразвуковой доплерографии через 53 ± 4 нед были выявлены следующие изменения изучаемых индексов ПСС: RI в основной группе пациентов понизился и составил $0,59 \pm 0,6$, а PI изменился до значений $0,86 \pm 0,8$. Таким образом, через 1 год приема олмесартана медоксомила (Кардосал®) обнаружилось статистически достоверное уменьшение ПСС ($p<0,05$), хотя показатели ультразвуковых индексов ПСС в артериях головного мозга и не достигли уровня показателей у пациентов без АГ (группа сравнения).

Обсуждение

Контроль АД остается одной из фундаментальных возможностей профилактики развития сосудистых заболеваний головного мозга, как острых, так и хронических. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система играет важную роль на разных этапах развития сосудистой патологии. Получено много доказательств того, что применение блокаторов рецепторов ангиотензина 1-го типа является эффективным для замедления прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Применение ольмесартана медоксомила (Кардосал®) продемонстрировало существенное снижение АД в клинических исследованиях при переносимости, по профилю сравнимой с плацебо [4]. Кроме того, ольмесартана медоксомил (Кардосал®) показал свою эффективность для замедления прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Применение ольмесартана уменьшало пролиферацию гладкомышечных клеток стенок сосудов [7]. Как дополнительный механизм защиты сосудистой стенки при терапии ольмесартана медоксомилом (Кардосал®) в литературе описано свойство уменьшать активность оксидантного стресса за счет снижения продукции супероксида анион-радикала кислорода [8].

Полученные нами данные дополняют и расширяют понимание необходимости назначения блокаторов рецепторов ангиотензина II 1-го типа у пациентов с цереброваскулярной патологией. В частности, применение ольмесартана медоксомила (Кардосал®) в течение 1 года стабилизировало цифры АД на уровне целевых значений более чем у 80% пациентов, значительно уменьшило число жалоб, ассоциированных с хроническим нарушением мозгового кровообращения на фоне АГ.

АГ является независимым фактором риска малых глубинных инфарктов головного мозга, которые, в свою очередь, определяют повышенную вероятность развития КН. Морфологические изменения в головном мозге ассоциированы с развитием хронической гипоперфузии вещества головного мозга, маркерами которой могут выступать измененные ультразвуковые доплерографические индексы ПСС PI и RI. В нашем наблюдении обнаружилось, что прием пациентами ольмесартана медоксомила (Кардосал®) в дозе 20 мг/сут в течение 1 года приводил к снижению ультразвуковых индексов PI и RI во внутренней сонной и средней

мозговой артериях, хотя у части пациентов целевых значений не достиг, что определяет необходимость назначения такой терапии на более длительный срок или комбинировать ольмесартан с блокатором кальциевых каналов.

Заключение

Таким образом, у пациентов, страдающих АГ 2-й степени, наблюдаются признаки хронического нарушения кровоснабжения головного мозга, проявляющиеся рассеянной симптоматикой, легкими или умеренными КН. Назначение ольмесартана медоксомила (Кардосал®) на срок 1 год и более, помимо достижения стойкого антигипертензивного эффекта, позволяет приостановить развитие нарушения перфузии вещества головного мозга, инициировать обратное ремоделирование сосудистого русла, что в конце концов приводит к уменьшению числа жалоб, частоты выявляемых неврологических симптомов и восстановлению умеренно нарушенных когнитивных функций.

Литература

1. Суслина ЗА, Варакин ЮЯ, Верецагин НВ. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Основы профилактики. М.: МЕДпресс-информ, 2009.
2. Amarenco P, Benavente O. EXPRESS Transient Ischemic Attack Study: Speed the Process! *Stroke* 2008; 39: 2400–1.
3. Янишевский С.Н., Голохвастов С.Ю., Цыган Н.В. и др. Использование ультразвуковых методик для диагностики церебральной микроангиопатии у больных сахарным диабетом 2 типа. *Вестн. Рос. воен.-мед. акад.* 2013; 4 (44): 11–4.
4. Brunner HR. Clinical efficacy and tolerability of olmesartan. *Clin Ther* 2004; 26 (Suppl. A): A28–A32.
5. Neutel JM, Kereiakes DJ. An olmesartan medoxomil-based treatment algorithm is effective in achieving 24-hour BP control in patients with type 2 diabetes mellitus, regardless of age, race, sex, or severity of hypertension: subgroup analysis of the BENEFICIARY study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010; 10 (5): 289–303.
6. Oparil S, Pimenta E. Efficacy of an olmesartan medoxomil-based treatment algorithm in patients stratified by age, race, or sex. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2010; 12 (1): 3–13.
7. Kyotani Y, Zhao J, Tomita S et al. Olmesartan inhibits angiotensin II-induced migration of vascular smooth muscle cells through Src and mitogen-activated protein kinase pathways. *J Pharmacol Sci* 2010; 113 (2): 161–8.
8. Shimada K, Murayama T, Yokode M et al. Olmesartan, a novel angiotensin II type 1 receptor antagonist, reduces severity of atherosclerosis in apolipoprotein E deficient mice associated with reducing superoxide production. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011; 21 (9): 672–8.

— * —

Актуальные вопросы применения β -адреноблокаторов в клинической практике

Д.В.Небиеридзе

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва

Резюме

В настоящем обзоре представлен современный взгляд на возможности β -адреноблокаторов (β -АБ) в различных клинических ситуациях. Класс β -АБ представляет неоднородную группу в плане возможностей клинического использования. Критика β -АБ отдельными исследователями не должна вводить в заблуждение практического врача, который всегда должен задавать себе вопрос, о каких клинических ситуациях и β -АБ идет речь. Некоторые β -АБ, особенно неселективные, обладают отрицательными эффектами и в ряде клинических ситуаций не могут быть использованы (метаболические нарушения, хроническая обструктивная болезнь легких – ХОБЛ, периферический атеросклероз). Современные суперселективные β -АБ, к числу которых относится Беталок ЗОК, не обладают указанными отрицательными эффектами и могут широко использоваться в клинической практике, в том числе при метаболическом синдроме, сахарном диабете типа 2 и ХОБЛ. Другой проблемой, относящейся к β -АБ, является нечастое их назначение или использование в недостаточных дозах.

Ключевые слова: β -адреноблокаторы, метаболические эффекты, частота сердечных сокращений, Беталок ЗОК.

Topical questions of beta-blockers application in clinical practice

D.V.Nebieridze

Summary

The present review shows the modern view on the possibilities of beta-blockers application in different clinical situations. The class of beta-blockers is a heterogeneous group in terms of clinical usage. The recent critical comments by some researchers on beta-blocker therapy should not misguide the practitioners, who always need to ask themselves the question: what kind of clinical situations and specific beta-blockers are discussed. Some beta-blockers, especially non-selective ones, could demonstrate negative effects and are contraindicated in specific clinical situations (metabolic disorders, COPD, peripheral arterial disease). Modern super-selective beta-blockers such as Betaloc ZOK did not have these negative effect and could be widely used in clinical practice, even in patients with metabolic syndrome, DM-2 and COPD.

Another problem associated with the application of beta-blockers is not frequent prescription or usage of beta-blockers in subthreshold dose.

Key words: beta-blockers, metabolic effects, heart rate, Betaloc ZOK.

Сведения об авторе

Небиеридзе Давид Васильевич – д-р мед. наук, проф., рук. лаб. оптимизации коррекции метаболических нарушений отдела эпидемиологии ФГУ ГНИЦ профилактической медицины

Современную кардиологическую практику невозможно представить без β -адреноблокаторов (β -АБ). Этот класс препаратов уже более 50 лет применяется в клинической практике при разных сердечно-сосудистых заболеваниях. Кроме антигипертензивного действия, β -АБ оказывают антиангинальный и кардиопротективный эффект за счет уменьшения потребности миокарда в кислороде и снижают риск внезапной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), от жизнеугрожающих нарушений ритма сердца за счет повышения порога фибрилляции. Убедительно доказана их способность замедлять прогрессирование сердечной недостаточности и снижать смертность. Целесообразность использования β -АБ при артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН) нашла отражение в соответствующих современных клинических рекомендациях [1–3]. Широкому использованию β -АБ, безусловно, способствуют высокая эффективность, относительная дешевизна и доступность.

β -АБ наряду с диуретиками были первыми из антигипертензивных препаратов, доказавших свою эффективность не только в плане адекватного контроля артериального давления (АД), но и в плане снижения риска сердечно-сосудистых осложнений. В опубликованном в начале 1990-х годов метаанализе исследований было отмечено, что использование β -АБ и диуретиков приводит к снижению риска ИБС на 14–16%, а инсультов – на 42% [4, 5].

Вместе с тем ряд вопросов, связанных с применением β -АБ, требует обсуждения. Во-первых, несмотря на доказанную эффективность β -АБ во многих клинических ситуациях, в реальной практике они назначаются не часто. Даже в западных странах у пациентов, перенесших ИМ, эти препараты назначаются у 58% больных, причем только 11% получают их в эффективных дозах [6]. Во многом это связано с опасением врачей развития побочных эффектов – брадикардии, бронхоспазма, отрицательных

метаболических эффектов. Особенно широко в последние годы обсуждается проблема отрицательных метаболических эффектов, ограничивающих применение β -АБ, в частности, при метаболическом синдроме и сахарном диабете типа 2 (СД 2).

Еще в ранних исследованиях было показано, что β -АБ нарушают толерантность к глюкозе вследствие ухудшения чувствительности тканей к инсулину и нарушения его секреции поджелудочной железой. Так, в результате 6 мес лечения как неселективными β -АБ, так и кардиоселективными β -АБ, достоверно снижалась чувствительность тканей к инсулину у больных АГ [7, 8]. Однако пропранолол, неселективный β -АБ, в большей степени влияет на чувствительность к инсулину, чем селективные β -АБ, такие как атенолол или метопролол. С другой стороны, в двойном слепом сравнительном исследовании длительностью 48 нед атенолол приводил к снижению чувствительности тканей к инсулину на 23%, в то время как ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) трандолаприл оказался метаболически нейтральным [9]. При этом было показано, что отрицательное влияние β -АБ на чувствительность тканей к инсулину сохраняется на протяжении длительного времени лечения.

Выраженное отрицательное влияние неселективных β -АБ на толерантность к глюкозе обусловлено ухудшением чувствительности к инсулину и нарушением его образования в поджелудочной железе, опосредованным через β_2 -рецепторы [10, 11]. Селективные β -АБ также могут оказывать отрицательное влияние на углеводный обмен, но при условии, что назначаются в высоких дозах, т.е. выше тех, которые рекомендованы в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

В ряде исследований показано, что β -АБ, в большей степени неселективные, могут оказать негативное влияние на липидный профиль, повышая уровень триглицеридов (ТГ) и снижая уровень холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [12, 13].

В начале 2000-х годов опасения по поводу использования β -АБ при метаболических нарушениях и СД усилились после анализа крупномасштабных исследований, показавших, что в группах пациентов, принимавших β -АБ, частота развития СД была достоверно выше, чем при лечении антагонистами кальция, ингибиторами АПФ и антагонистами рецепторов к ангиотензину II [14–16]. Необходимо учитывать, что в этих исследованиях в качестве β -АБ использовался атенолол. Однако некоторые исследователи решили отрицательные метаболические эффекты атенолола распространить на весь класс β -АБ, чтобы исключить их из арсенала лечения пациентов с неосложненной АГ, оставляя этот класс препаратов только в целях вторичной профилактики [17]. При этом критики β -АБ почему-то забывают, что существуют высокоселективные β -АБ, которые значительно расширили возможность их использования, в том числе у больных с метаболическими нарушениями и СД.

В Российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ отмечается, что отрицательные метаболические эффекты β -АБ не распространяются на современных их представителей – небиволол, карведилол, метопролол сулцинат и бисопролол [1]. Одним из таких препаратов является метопролол – селективный антагонист β_1 -адренорецепторов, широко применяющийся в кардиологии более 35 лет. Указанный β -АБ имеет широкую доказательную базу в плане эффективности и безопасности у разных категорий пациентов: с АГ, ИБС, ХСН. В последние годы большую популярность приобрела усовершенствованная лекарственная форма препарата с контролируемым высвобождением активного вещества метопролола сулцината – Беталок ЗОК (CR/XL), которая позволяет при условии приема 1 раз в сутки добиваться постоянной в течение 24 ч концентрации метопролола в плазме крови. Это обеспечивает максимально полную степень блокады β_1 -рецепторов, уменьшает выраженность побочных эффектов и улучшает приверженность лечению. Исследования с применением метопролола сулцината CR/XL опровергли существовавшие предположения о неблагоприятных метаболических эффектах β -АБ.

Так, B.Falkner и H.Kushner изучили эффекты метопролола сулцината замедленного высвобождения на чувствительность тканей к инсулину у пациентов с СД 2 и АГ (АД > 130/85 мм рт. ст., несмотря на антигипертензивную терапию). Для этого пациенты были разделены на 2 группы (n=28). Первая группа продолжала получать стандартную гипотензивную терапию (ингибиторы АПФ, диуретики), а во 2-й группе пациентам дополнительно назначали метопролол сулцинат. Для оценки чувствительности к инсулину проводился инсулиновый (эугликемический гиперинсулинемический) клэмп-тест в начале и через 12 нед терапии. На фоне терапии метопролола сулцинатом в средней дозе 76 мг/сут не было выявлено значимых изменений в измерениях чувствительности к инсулину, в содержании гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), а также в концентрации липидов в плазме (ХС, липопротеиды низкой плотности, ЛПВП, ТГ). Таким образом, в случаях, когда пациенту требуется терапия β -АБ, метопролол сулцинат может использоваться для снижения АД без нежелательных эффектов на чувствительность к инсулину у пациентов с СД 2, а также на уровень липидов в плазме крови [18].

Еще одной проблемой, связанной с применением β -АБ, является применение недостаточных доз препаратов. Особенно эта проблема актуальна для пациентов с ИБС и ХСН. Как известно, критерием эффективности терапии β -АБ при ИБС является достижение целевого уровня частоты сердечных сокращений (ЧСС). Показано, что оптимальной ЧСС при лечении β -АБ является 55–60 уд/мин [19]. В крупномасштабном исследовании INVEST, в котором сравнивалась эффективность верапамила и атенолола у пациентов с ИБС и АГ, было установлено, что вне зависимости от характера лечения его успех во многом за-

висел от адекватного снижения ЧСС. Наиболее выраженное снижение относительного риска развития нефатального ИМ, смерти или инсульта наблюдалось при достижении ЧСС покоя 55–60 уд/мин [20]. К сожалению, как уже отмечалось, на практике β -АБ часто либо не назначаются, либо назначаются в неэффективных дозах.

По данным международных регистров, частота достижения целевой ЧСС в реальной клинической практике не превышает 22%. В многоцентровом российском исследовании с участием 399 пациентов со стабильной стенокардией I–III функционального класса и сопутствующей первичной АГ, принимающих любой β -АБ на протяжении 2 мес и более, без изменений дозы в течение последних 4 нед до включения в программу, было установлено, что доля пациентов, достигающих целевой ЧСС в покое, в реальной клинической практике составляет 15,5% [21]. Для достижения целевой ЧСС доза метопролола сулцината CR/XL при ИБС может варьировать от 100 до 200 мг в зависимости от достижения целевой ЧСС: 50–60 уд/мин. Было показано, что Беталок ЗОК в дозе 200 мг/сут обеспечивает более эффективный контроль ЧСС у больных с ИБС по сравнению с дозой 50–100 мг при хорошей переносимости лечения [22]. Улучшение контроля ЧСС сопровождалось снижением частоты приступов стенокардии и повышением качества жизни.

Аналогичная ситуация с использованием недостаточных доз β -АБ наблюдается и при применении у пациентов с ХСН. В связи с этим необходимо проанализировать данные знаменитого исследования MERIT-HF с применением метопролола сулцината CR/XL, результаты которого имеют важное клиническое значение. MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure) было многоцентровым рандомизированным плацебо-контролируемым исследованием, в которое был включен 3991 пациент с ХСН (II–IV класс NYHA) и фракцией выброса 40% и меньше [23]. Большинство больных получали сопутствующую терапию диуретиками, ингибиторами АПФ и дигоксидом. Пациенты рандомизировались для приема метопролола сулцината CR/XL либо плацебо. Начальная доза метопролола сулцината CR/XL составляла 12,5–25,0 мг/сут. В течение 6 нед дозу препарата увеличивали до 100 мг/сут, а в последующем – до 200 мг/сут (однократно) при условии компенсированной гемодинамики (к концу исследования доза фуросемида варьировала в среднем от 60 до 100 мг/сут). Исследование MERIT-HF было прекращено досрочно, когда стало ясно, что в группе активной терапии смертность значительно ниже, чем в группе плацебо (см. рисунок).

За период наблюдения, который составил в среднем 1 год, в группе метопролола сулцината CR/XL умерли 145 (7,2%) больных, в группе плацебо – 217 (11,0%). Смертность от сердечно-сосудистых причин среди пациентов, получавших метопролол сулцинат CR/XL, была ниже на 38% ($p=0,00003$), смертность от прогрессирующей ХСН – на 49% ($p=0,0023$), риск внезапной смерти – на 41% ($p=0,0002$). Эффективность метопролола сулцината CR/XL не зависела от этиологии ХСН (ишемическая или неишемическая), возраста больных, наличия АГ или СД. Несколько большая эффективность метопролола сулцината CR/XL была отмечена у больных с ХСН III и IV классов по сравнению с больными с ХСН II класса по классификации NYHA.

Подход к назначению метопролола сулцината CR/XL, использованный в исследовании MERIT-HF, может быть рекомендован к применению в реальной практике: начальная доза метопролола сулцината CR/XL составила 12,5–25,0 мг 1 раз в сутки с последующим постепенным увеличением дозы (обычно в 2 раза) через каждые 2 нед при условии сохранения стабильной гемодинамики. Целевой является доза 200 мг 1 раз в сутки. При появлении признаков декомпенсации ХСН следует усилить диуретическую терапию. Только рефрактерность ХСН к проводимой мочегонной терапии может стать причиной отказа



от дальнейшего увеличения дозы (обычно временного) и ее уменьшения. После стабилизации клинического состояния больного титрование дозы метопролола сукцината CR/XL может быть возобновлено. Вместе с тем в реальной клинической практике мы редко наблюдаем, когда врачи при ХСН назначают такие высокие дозы β -АБ, как в исследовании MERIT-HF. Это связано, как уже отмечалось, с опасением врачей развития побочных эффектов. Вместе с тем малые дозы β -АБ не достигают полной блокады и не могут быть эффективными в различных клинических ситуациях.

Таким образом, появление селективных β -АБ значительно расширило границы их применения, и практическому врачу необходимо смелее назначать их в рекомендованных терапевтических дозах согласно инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата в различных клинических ситуациях.

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (4-й пересмотр). Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26.
2. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца: Клинические рекомендации Минздрава России, 2013 г. РКНПР 10.12.2014. URL: <http://www.cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii>
3. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН. Сердечная недостаточность. 2013; 14 (7): 81.
4. Collins R, Peto R, MacMahon S et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part II: Effects of short term-reductions of blood pressure – an overview of the unconfined randomized drug trials in an epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827–38.
5. Kaplan M. Metabolic aspects of hypertension. London, Science Press 1994.
6. Viskin S, Kitzis I, Lev E et al. Treatment with beta-adrenergic blocking agents after myocardial infarction: from randomized trials to clinical practice. *JACC* 1995; 25: 1327–32.

7. Berne C, Pollare T, Litell H. Effects of antihypertensive treatment on insulin sensitivity with special reference to ACE inhibitors. *Diabetes Care* 1991; 14 (Suppl. 4): 39–47.
8. Litell H. Effect of antihypertensive drugs on insulin, glucose, and lipid metabolism. *Diabetes Care* 1991; 14: 203–9.
9. Reneland R, Alvares E, Andersson PL et al. Induction of insulin resistance by beta-blockade but not by ACE-inhibition: long-term treatment with atenolol or trandolapril. *J Hum Hypertens* 2000; 14: 175–80.
10. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Propranolol or HCTZ alone for the initial treatment of hypertension. IV. Effect on plasma glucose and glucose tolerance. *Hypertension* 1985; 7: 1008–16.
11. The Working Group on Hypertension in diabetes: Statement on hypertension in diabetes mellitus. Final Report *Arch Int Med* 1987; 147: 830–42.
12. Pool PE, Seagren SC, Salel AF. Metabolic consequences of treating hypertension. *Am J Hypertens* 1991; 4: 494–502.
13. Weidmann P, Feffier C, Saxenbofer H et al. Serum lipoproteins during treatment with antihypertensive drugs. *Drugs* 1988; 35 (Suppl. 6): 118–34.
14. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM et al. A calcium antagonist vs. a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST): A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2003; 21 (290): 2805–16.
15. The ALLHAT Officers and Coordinators Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic. *JAMA* 2002; 288: 2981–97.
16. Dabof B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
17. Beevers DG. The end of beta-blockers for uncomplicated hypertension? *Lancet* 2005; 366: 1510–2.
18. Falkner B, Kuschner H. Treatment with metoprolol succinate, a selective beta adrenergic blocker, lowers blood pressure without altering insulin sensitivity in diabetic patients. *J Clin Hypertens* 2008; 10: 51–7.
19. Gibbons RJ, Chatterjee KD et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 1999; 33 (7): 2092–197.
20. Kollock R, Legler UF, Champion A et al. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the International Verapamil-SR/trandolapril Study (INVEST). *Eur Heart J* 2008; 29: 1327–34.
21. Кобалава ЖД, Киякбаев ГК, Хомицкая Ю.В., Шаваров АА. Достижение целевого уровня частоты сердечных сокращений покоя у пациентов со стабильной стенокардией и артериальной гипертензией на фоне терапии β -адреноблокаторами в реальной клинической практике. *Кардиология*. 2013; 7: 1–11.
22. Толтыгина С.Н., Марцевич С.Ю. Эффективность и безопасность высоких доз метопролола пролонгированного действия при лечении пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2008; 5: 46–52.
23. The MERIT-HF investigators. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001–7.

— * —

Периндоприл – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента с самой большой доказательной базой

Д.А. Напалков

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Резюме

В форме литературного обзора изложена концепция подхода к лечению пациентов с артериальной гипертензией высокого риска, у которых применение ингибиторов АПФ является наиболее перспективным с позиции доказательной кардиологии. Одним из наиболее изученных препаратов является периндоприл. В статье приводятся данные по особым свойствам молекулы периндоприла, а также по возможности использования комбинаций периндоприла и индапамида, а также периндоприла и амлодипина для реализации их органопротективных свойств. В завершении предложен дифференцированный подход к использованию различных препаратов, содержащих периндоприл, по разным показаниям.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, периндоприл, индапамид, амлодипин, органопротекция.

Perindopril – angiotensin-converting enzyme inhibitor is approved for usage

D.A. Napalkov

Summary

In the form of the literature review we shows the concept of the treatment of high-risk hypertensive patients, who have been taking ACE inhibitors which application is the most advanced approach from the perspective of evidence-based cardiology. One of the most studied drugs is perindopril. The article deals with the data on the special properties of perindopril molecules, as well as on the possibilities of using perindopril and indapamide combination, as well as on usage of indapamide and amlodipine for the realization of protective mechanism. At the conclusion of the article we offered the differentiated approach to the usage of different drugs containing perindopril for different indications.

Key words: arterial hypertension, perindopril, indapamide, amlodipine, organoprotection.

Сведения об авторе

Напалков Дмитрий Александрович – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №1 лечебного фак-та ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

В последнее время в доказательной кардиологии сложилась устойчивая практика оценивать результаты тех или иных проведенных исследований с позиции влияния разных препаратов на «твердые» конечные точки – показатели смертности, а также частоту сердечно-сосудистых катастроф (инфаркты, инсульты). Именно влияние на прогноз (продолжительность жизни) и реальная профилактика сердечно-сосудистых осложнений во многом обуславливают предпочтения в выборе препаратов среди массы лекарственных средств, которые в принципе могут быть назначены по разнообразным показаниям лицам, страдающим сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и сартаны – при лечении пациентов с артериальной гипертензией (АГ) являются фундаментом различных схем терапии. Если еще 5–10 лет назад сартаны считались препаратами резерва для «кашляющих на ИАПФ» больных, то теперь они заняли совершенно обособленную позицию во всех ключевых рекомендациях по АГ. Показания к назначению ИАПФ и сартанов почти дублируются, и практическому врачу порой очень трудно понять, что же лучше выбрать и в какой ситуации.

После в каком-то смысле разочаровывающих результатов исследования ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial), где телмисартан и рамиприл оказали одинаковое влияние на конечные точки пациентов с АГ (при этом, как и ожидалось, переносимость сартана была лучше), вроде бы еще раз все убедились в том, что ИАПФ аналогичны сартанам. Тем не менее одного исследования недостаточно, и внимания заслуживает один из крупных метаанализов, опубликованных в 2012 г. L. Van Vark и соавт. [1]. Авторы проанализировали данные 20 исследований (в общей сложности 158 998 пациентов) с разными ИАПФ и сартанами и пришли к следующим выводам. В целом блокада РААС у пациентов с АГ позволяет снизить общую смертность на 5% (отношение шансов – ОШ 0,95; доверительный интервал – ДИ 0,91–1,00; $p=0,032$) и сердечно-сосудистую смертность (ОШ 0,93; ДИ 0,88–0,99; $p=0,018$). Тем не менее авторы утверждают, что данное положительное влия-

ние на конечные точки (снижение на 10%) достигнуто именно в сравнительных исследованиях с ИАПФ (ОШ 0,90; ДИ 0,84–0,97; $p=0,004$), причем благодаря трем исследованиям с участием ИАПФ периндоприла (ASCOT-BPLA – Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Blood Pressure Lowering Arm – амлодипин ± периндоприл; ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation) – периндоприл + индапамид; HYVET – Hypertension in the Very Elderly Trial – индапамид ± периндоприл).

Несмотря на то что в перечисленных исследованиях периндоприл не применялся в качестве монотерапии, это не умаляет достоинств включения его в разные комбинированные схемы лечения и вновь возвращает нас к вопросу оценки свойств молекулы периндоприла и его ставших востребованными и популярными комбинаций с индапамидом и амлодипином.

Периндоприл

Считается, что липофильность молекулы ИАПФ определяет возможность более полного ингибирования ИАПФ в организме за счет так называемого тканевого сродства [2]. Если сравнивать ИАПФ по коэффициенту липофильности, то наибольший имеют периндоприл и зофеноприл (по 3,5), хинаприл и рамиприл (1,1), а наименьший – эналаприл (0,07), каптоприл (0,004) и лизиноприл (<0,001) [3]. Именно с таким свойством, как липофильность, связывают выраженность органопротективных эффектов, оказываемых ИАПФ. Кстати, именно периндоприл, зофеноприл и рамиприл имеют доказательную базу не только как антигипертензивные препараты (АПТ), но и у пациентов с разными формами ишемической болезни сердца – ИБС (периндоприл – при ИБС стабильного течения, рамиприл – после инфаркта миокарда – ИМ, зофеноприл – у пациентов после перенесенного острого коронарного синдрома) [4–6].

Далеко не все положительные эффекты ИАПФ можно в этом случае объяснить только снижением системного артериального давления (АД). Так, в исследовании HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) снижение систолического АД на 3 мм рт. ст. на фоне лечения рамиприлом приводило к 22% уменьшению риска сердечно-сосуди-

стой смертности [7]. Точно так же в исследовании EUROPA (European Trial on the Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease) снижение АД на фоне лечения периндоприлом всего на 5 мм рт. ст. приводило к уменьшению сердечно-сосудистого риска на 20% у пациентов со стабильной стенокардией [8]. Конечно же, в последнем упомянутом исследовании речь шла не о монотерапии периндоприлом: большая часть пациентов получала также лечение β-адреноблокаторами, ацетилсалициловой кислотой и статинами. Однако в настоящее время мы в принципе не обсуждаем лечение больных, имеющих высокий или очень высокий сердечно-сосудистый риск, какими-либо монопрепаратами.

Кратко напомним читателям о том, что же было продемонстрировано в исследовании EUROPA – рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом, включавшем 12 218 пациентов, которые либо уже перенесли ИМ или коронарную реваскуляризацию, либо имели верифицированную при коронарографии и/или стресс-эхокардиографии ИБС [8]. Интересно, что только 27% пациентов имели диагноз АГ. Через 4 года наблюдения оказалось, что частота первичной конечной точки (сердечная сосудистая смерть, нефатальный ИМ, остановка сердца с успешной реанимацией) на 20% реже отмечалась в группе периндоприла по сравнению с группой плацебо. В основном это произошло за счет выраженного снижения риска развития ИМ на 22% и внезапной остановки сердца – на 46%. Кроме того, лечение периндоприлом приводило к снижению риска госпитализаций по поводу сердечной недостаточности на 39%. Следует отметить, что снижение риска в одинаковой степени происходило как в подгруппе гипертоников, так и у пациентов с нормальным уровнем АД. Кроме того, в субанализе исследования, проведенном только у пациентов с ИМ или перенесших реваскуляризацию (n=10 962), т.е. самого высокого риска, были получены аналогичные данные по позитивному влиянию периндоприла, добавленному к терапии, на прогноз: снижение сердечно-сосудистой смертности, частоты повторного ИМ и внезапной сердечной смерти на 22,4% ($p<0,001$) [9].

В рамках исследования EUROPA проводилось и еще одно субисследование – PERTINENT (PERindopril-Thrombosis, Inflammation Endothelial dysfunction and Neurohormonal activation Trial), задачей которого было изучение влияния периндоприла на функцию эндотелия [10]. Через год лечения в сравнении с плацебо периндоприл достоверно снижал в плазме уровень фактора Виллебранда, который хорошо известен как маркер эндотелиальной дисфункции. Кроме того, у пациентов, получавших периндоприл, были отмечены достоверное увеличение активности эндотелиальной NO-синтазы на 27%, уменьшение выраженности апоптоза эндотелия на 31% и снижение уровня фактора некроза опухоли α в эндотелии на 13%. Эти данные подтверждают предположение о том, что результаты исследования EUROPA в определенной мере связаны именно с положительным влиянием периндоприла на состояние эндотелия.

Сходные с исследованием EUROPA результаты были также продемонстрированы в крупном исследовании PREAMI (Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction), в ходе которого изучались прогностические аспекты долгосрочного применения периндоприла у пожилых людей, перенесших ИМ, не осложненный симптомами сердечной недостаточности [10]. В него были включены 1252 пациента со средним возрастом 73 года с ИМ в анамнезе и фракцией выброса левого желудочка в постинфарктном периоде 40% и выше (в среднем – 59%). После рандомизации (в среднем на 11-й день после инфаркта) 1/2 пациентов в дополнение к стандартной медикаментозной терапии назначался периндоприл в начальной дозе 4 мг/сут (через месяц суточная доза повышалась до 8 мг); другая половина больных вместо периндоприла получала плацебо. Общий срок наблюдения составил 12 мес. Первичной конечной точкой считали общую смертность, госпитализации из-за декомпенсации сердечной недостаточности и значимое ремоделирование левого желудочка (увеличение показателя конечного диастолического объема по данным эхокардиографии на 8% и более от исходного значения). За время наблюдения частота достижения первичной конечной точки среди больных, принимавших периндоприл, достоверно снизилась на 38% ($p<0,001$). Главной причиной этого стало значительное замедление сердечного ремоделирования под влиянием периндоприла (на 46%; $p<0,001$). Результаты исследования имеют большую практическую значимость, поскольку свидетельствуют о том, что лечение периндоприлом в постинфарктный период достоверно замедляет процесс ремоделирования миокарда.

С учетом изложенных фактов неудивительно, что периндоприл рассматривается как один из препаратов первого ряда при лечении пациентов с ИБС для улучшения их прогноза и увеличения продолжительности жизни.

Периндоприл + индапамид

Значение комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ) сложно переоценить, поскольку подавляющее число пациентов принимают 2–3 АГП для достижения целевых уровней АД. В последние годы особый акцент делается не только на снижении уровня АД в абсолютных цифрах, но и на органопротективных свойствах разных комбинаций, которые даже при незначительном антигипертензивном действии приводят к снижению общей и сердечно-сосудистой смертности. Как мы уже писали, комбинация периндоприл + индапамид зарекомендовала себя в исследованиях ADVANCE и HYVET.

Целью исследования ADVANCE, в которое были включены 11 140 пациентов, была оценка влияния терапии комбинации периндоприл 4–8 мг + индапамид 2,5 мг на сердечно-сосудистые события у пациентов с сахарным диабетом типа 2. Результаты наблюдения в течение более 4 лет показали довольно скромный антигипертензивный эффект в сравнении с плацебо: уровень систолического АД в группе комбинированной терапии уменьшился лишь на 5,6 мм рт. ст., а диастолического АД – на 2,2 мм рт. ст., однако при этом риск крупных макрососудистых и микрососу-

Дифференцированный подход в выборе разных видов терапии, включающей периндоприл, у пациентов с АГ

Периндоприл (Перинева®)	• Монотерапия АГ (при АД<160/100 мм рт. ст.) у пациентов низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска • В составе комбинированной АГТ у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (например, у больных с ИБС, перенесших ИМ или реваскуляризационные процедуры)
Периндоприл + индапамид (Ко-Перинева®)	• Комбинированная терапия АГ (при АД 140–180/90–110 мм рт. ст.) у пациентов умеренного и высокого сердечно-сосудистого риска • Больные с выраженной гипертрофией левого желудочка • Пациенты после инсульта или транзиторной ишемической атаки • Больные сахарным диабетом (АГ 1–2-й степени) и нефропатией • Лица с АГ старше 80 лет (при систолическом АД>160 мм рт. ст.)
Периндоприл + амлодипин (Дальнева®)	• Комбинированная терапия АГ (при АД>160/100 мм рт. ст.) у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска • Больные резистентной АГ (в составе комплексной терапии) • Пациенты с сахарным диабетом, метаболическим синдромом (при АГ 2–3-й степени) и нефропатией • Лица с АГ и ИБС, имеющие приступы стенокардии, несмотря на терапию β-адреноблокаторами и/или нитратами

дистых осложнений в группе активной терапии достоверно снизился на 9%. По сравнению с плацебо риск общей и сердечно-сосудистой смертности также оказался достоверно ниже на 14 и 18% соответственно в группе получавших комбинированную терапию периндоприлом и индапамидом. Таким образом, исследование ADVANCE было одним из первых, показавшим плейотропное действие одной из комбинаций АГП, оказавшееся гораздо более мощным, чем собственно гипотензивное действие [11].

Аналогичное позитивное влияние на показатели смертности в сравнении с плацебо совершенно неожиданно было выявлено в уникальном исследовании HYVET, в которое включались только лица старше 80 лет, страдающие плохо контролируемой АГ [12]. Пациенты (3845 человек; средний возраст – 83 года) были рандомизированы в две группы – плацебо и терапии индапамидом в сочетании с периндоприлом (периндоприл добавлялся в случае недостижения целевого уровня АД, который в данном исследовании составлял менее 150/90 мм рт. ст.). Общая тенденция, наметившаяся в результатах, удивительным образом напоминала картину, которую мы уже видели в исследовании ADVANCE: при относительно скромном снижении уровня АД за время наблюдения (в среднем 1,8 года) – систолического АД на 15 мм рт. ст., диастолического АД на 6 мм рт. ст. – в группе активного лечения (индапамид ± периндоприл) оказались достоверно более низкими общая смертность (на 21%), общее число инсультов (на 30%), число фатальных инсультов (на 39%), а также число госпитализаций по поводу выявленной сердечной недостаточности (на 63%). В результате полученных данных исследование было прекращено досрочно из-за явных преимуществ, зафиксированных в группе терапии индапамидом и периндоприлом. И это при том, что только 1/2 (!) участников исследования в активной группе достигли уровня АД < 150/90 мм рт. ст. Таким образом, мы вновь стали свидетелями мощного органопротективного действия антигипертензивных средств и влияния, которое выходит далеко за рамки банального снижения цифр АД.

Говоря о нейропротективном влиянии данной комбинации, невозможно также обойти вниманием исследование PROGRESS (Perindopril pROtection aGainst Recurrent Stroke Study) [13]. В него были включены 6105 пациентов, перенесших транзиторную ишемическую атаку, ишемический или геморрагический инсульт в течение последних 5 лет. В группе активной терапии пациенты получали комбинацию периндоприла 4 мг и индапамида 2,5 мг, альтернативно – плацебо. Наблюдение за больными было достаточно долгосрочным – около 4 лет. По сравнению с группой плацебо у пациентов в группе периндоприл + индапамид оказались более низкими риск инсульта – на 43%, ключевых коронарных событий (нефатальный ИМ и сердечно-сосудистая смерть) – на 35% и число госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности – на 34%.

Итак, благодаря доказательной кардиологии в арсенале современного кардиолога появилась комбинация (периндоприл + индапамид), не обладающая резко выраженным антигипертензивным действием, но, несмотря на это, способная существенно снизить сердечно-сосудистый риск у самых разных категорий пациентов.

Периндоприл + амлодипин

Клинические преимущества комбинации периндоприла и дигидропиридинового антагониста кальция (АК) амлодипина получили подтверждение после публикации результатов исследования ASCOT-BPLA, в которое были включены 19 257 пациентов с АГ в сочетании как минимум еще с тремя факторами сердечно-сосудистого риска [14]. Пациенты были рандомизированы в группу терапии амлодипином 5–10 мг, к которому впоследствии для достижения контроля АД добавляли периндоприл 4–8 мг, а также в группу лечения атенололом 50–100 мг, к которому при необходимости добавляли тиазидный диуретик бендрофлуметиазид. Пер-



вичной конечной точкой считали нефатальный ИМ или фатальный исход ИБС. Исследование было остановлено досрочно через 5,5 года. В группе амлодипин/периндоприл были отмечены более низкая общая и сердечно-сосудистая смертность на 11 и 24% соответственно, а также частота фатального и нефатального инсульта – на 23% ($p < 0,05$). С момента публикации этих данных комбинация ИАПФ + АК стала рассматриваться как одна из приоритетных при необходимости назначения комбинированной АГТ [15].

Синергическое действие комбинации периндоприла с АК было также выявлено и при проведении субанализа уже упоминавшегося исследования EUROPA. В данном исследовании часть пациентов получали комбинацию периндоприла с АК, другие – не получали АК либо получали вместо периндоприла плацебо. Оказалось, что на фоне комбинированной терапии периндоприлом и АК отмечалась меньшая частота достижения первичной конечной точки по сравнению с пациентами, получавшими только АК или находившимися без АГТ [16].

Комбинация периндоприл + амлодипин не только обладает резко выраженным антигипертензивным действием, но и также снижает риски как коронарных (за счет периндоприла), так и цереброваскулярных (за счет амлодипина) событий [17].

В настоящее время на российском фармацевтическом рынке компания «КРКА» имеет генерические периндоприлы в разнообразных вариациях: собственно периндоприл (Перинева®), комбинацию периндоприла с индапамидом (Ко-Перинева® в 3 различных дозировках) и комбинацию периндоприла с амлодипином (Дальнева® в 4 разных дозировках). В таблице мы представляем подход, который может позволить дифференциально подойти к назначению указанных препаратов у разных групп пациентов. По имеющимся данным, эффективность и безопасность препаратов Перинева®, Ко-Перинева® и Дальнева® были доказаны в исследованиях с участием более 20 000 пациентов.

Выбор конкретного ИАПФ не столь важен у пациентов с АГ, имеющих низкий и умеренный риск. Однако по мере его увеличения, вне всяких сомнений, предпочтение нужно отдавать представителям класса ИАПФ, имеющих доказанное влияние на прогноз и снижающих общую и сердечно-сосудистую смертность, к числу которых, в частности, относится периндоприл.

Литература

1. Van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. *Eur Heart J* 2012; 33: 2088–97.

2. Напалков ДА. Терапия периндоприлом: органопroteкция, а не только антигипертензивный эффект. *Кардиология*. 2012; 12: 80–3.

3. Ranadive SA, Chen AX, Serajuddin AT. Relative lipophilicities and structural-pharmacological considerations of various angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Pharm Res* 1992; 9 (11): 1480–6.

4. Ferrari R, Bertrand ME, Remme WJ et al. Insight into ACE inhibition in the prevention of cardiac events in stable coronary artery disease: the EUROPA trial. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2007; 5 (6): 1037–46.

5. McQueen MJ, Lonn E, Gerstein HC et al. The HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study and its consequences. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2005; 240: 143–56.

6. Borgbi C, Bacchelli S, Esposti DD et al. Effects of the administration of an angiotensin-converting enzyme inhibitor during the acute phase of myocardial infarction in patients with arterial hypertension. SMILE Study Investigators. *Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation*. *Am J Hypertens* 1999; 12 (7): 665–72.

7. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effect of an angiotensin converting-enzyme inhibitor ramipril on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–53.

8. Fox KM. EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782–8.

9. Bertrand ME, Fox KM et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril in patients with prior myocardial infarction and/or revascularization: A subgroup analysis of the EUROPA trial. *Arch Cardiovasc Dis* 2009; 102 (2): 89–96.

10. Ceconi C, Fox KM, Remme WJ et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial dysfunction. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovasc Res* 2007; 73: 237–46.

11. PREAMI: perindopril and remodelling in elderly with acute myocardial infarction: study rationale and design. *Cardiovasc Drugs Ther* 2000; 14 (6): 671–9.

12. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370 (9590): 829–40.

13. Beckett IS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA et al. for the HYVET study group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age and older. *N Engl J Med* 2008; 358 (18): 1887–98.

14. PROGRESS Collaborative Group. Effects of a perindopril-based blood pressure lowering regimen on cardiac outcomes among patients with cerebrovascular disease. *Eur Heart J* 2003; 24: 475–84.

15. Dahlöf BI, Sever PS, Poulter NR et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366 (9489): 895–906.

16. Напалков ДА, Жиленко АВ. Современные подходы к комбинированной терапии артериальной гипертензии. *Системные гипертензии*. 2013; 10 (4): 44–9.

17. Bertrand ME. Perindopril/amlodipine combination: an optimal synergy for cardiovascular protection. *Eur Heart J Suppl* 2009; 11 (Suppl. E): E22–E25.

— * —

Применение торасемида у больных артериальной гипертонией: доказательные и практические подходы

С.Р.Гиляревский¹, И.М.Кузьмина², М.В.Голшмид¹

¹Кафедра клинической фармакологии и терапии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва;

²ГБУЗ Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы

Резюме

В статье обсуждается роль диуретиков при лечении артериальной гипертонии (АГ). Приводятся доказательные основы терапии диуретиками. Рассматриваются показания к применению петлевых диуретиков в лечении АГ, а также возможная роль использования торасемида у больных АГ в определенных клинических ситуациях.

Ключевые слова: артериальная гипертония, диуретики, торасемид.

The application of torasemide in patients with arterial hypertension: evidence-based and practical approaches

SR.Gilyarevsky, IM.Kuzmina, MV.Golsbmid

Summary

The article deals with the role of diuretics in treatment of patients suffering from arterial hypertension (AH). We showed evidence-based results of diuretic therapy. We discussed the loop diuretic indications in treatment patients with AH, as well as the possible role of torasemide application in AH patients in certain clinical cases.

Key words: arterial hypertension, diuretics, torasemide.

Сведения об авторах

Гиляревский Сергей Руджерович – д-р мед. наук, проф. каф. клин. фармакологии и терапии ГБОУ ДПО РМАПО. E-mail: sgilyarevsky@rambler.ru
Кузьмина Ирина Михайловна – канд. мед. наук, зав. науч. отд-нием неотложной кардиологии ГБУЗ НИИ СП им. Н.В.Склифосовского ДЗМ
Голшмид Мария Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. клин. фармакологии и терапии ГБОУ ДПО РМАПО

В соответствии с Российскими и Европейскими клиническими рекомендациями по лечению артериальной гипертонии (АГ) тиазидные диуретики (ТД) занимают важное место среди антигипертензивных средств [1] и/или относятся к антигипертензивным препаратам (АГП) 1-го ряда [2, 3].

По сравнению с применением плацебо прием ТД приводит к снижению уровня систолического артериального давления (САД) на 10–15 мм рт. ст. и диастолического артериального давления (ДАД) – на 5–10 мм рт. ст. Наибольшая ответная реакция при применении диуретиков отмечается у больных с так называемой низкорениновой формой или чувствительной к соли АГ. Такой тип АГ характерен для пожилых больных, представителей негроидной расы и больных с ожирением. Известно, что в составе сочетанной терапии ТД потенцируют действие других АГП.

Дозы ТД изменялись по мере уточнения механизма их действия и установления зависимости эффекта от дозы. На ранних этапах применения препаратов этого класса основанием для использования высоких доз было представление о прямой зависимости между эффективностью терапии и количеством выделенного почками натрия, а также уменьшением объема плазмы, т.е. считалось, что чем выше доза препарата, тем более выраженная должна быть степень снижения артериального давления (АД). Однако в настоящее время ТД используют в существенно меньших дозах: гидрохлоротиазид (ГХТ) – по 12,5 и 25 мг 1 раз в день, другие ТД также применяют в эквивалентных дозах. Считается, что примерно у 50% больных вначале будет достаточная ответная реакция при использовании таких низких доз. Результаты исследования SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) [4] свидетельствовали о том, что применение хлорталидона (ХТЛ) в дозе 12,5 мг/сут по сравнению с плацебо в течение нескольких лет приводило к эффективному снижению АД более чем у 50% больных.

Применение ГХТ при лечении АГ: сомнения в обоснованности выбора

Наиболее часто применяемыми в клинических исследованиях антигипертензивной терапии (АГТ) диуретика-

ми были ГХТ и ХТЛ. Выраженность гипотензивного действия любого диуретика зависит от нескольких факторов, включая фармакологические свойства препарата, а также, по крайней мере отчасти, от его дозы. Результаты систематического анализа [5], включавшего рандомизированные клинические исследования (РКИ), в ходе которых изучали фармакокинетические показатели и антигипертензивное действие ГХТ и ХТЛ, свидетельствовали о более высоком гипотензивном действии ХТЛ, примерно в 1,5–2,0 раза превышающем таковое у ГХТ.

В ранних исследованиях применяемые для лечения АГ дозы ГХТ часто превышали 100 мг/сут, причем не так редко использовали дозы от 200 до 450 мг/сут [6, 7]. Результаты исследований, выполненных позднее, свидетельствовали о том, что использование ГХТ по 25 мг/сут почти так же эффективно для снижения АД, как применение высоких доз, но сопровождается меньшей частотой развития гипокалиемии [8–11]. Однако применение ГХТ по 12,5 мг/сут оказывает достаточный гипотензивный эффект лишь у некоторых больных и в целом менее эффективно, чем применение препарата в более высоких дозах [12–14]. Результаты РКИ, включавшего 111 больных АГ, свидетельствовали, что прием ГХТ по 3, 6, 12,5 и 25 мг/сут в течение 6 нед приводит к снижению САД на 2,1, 3,8, 6,4, 6,5 и 12,0 мм рт. ст. соответственно [14]. Следует отметить достаточную вариабельность гипотензивного эффекта ГХТ, так что в некоторых случаях для достаточного снижения АД требовалось увеличение дозы ГХТ с 25 до 50 мг/сут [8, 9].

В настоящее время при выборе АГП для пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) всегда учитывают его влияние на массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ). Известно, что при наличии ГЛЖ у больных АГ увеличивается риск развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [15, 16]. Более того, результаты проспективного обсервационного исследования свидетельствовали [17], что относительный риск (ОР) развития осложнений ССЗ был на 54% меньше в группе больных АГ, у которых на фоне АГТ отмечалось уменьшение ММЛЖ по сравнению с группой тех пациентов, у которых, несмотря на терапию, ММЛЖ увеличивалась

(ОР 0,46 при 95% доверительном интервале – ДИ 0,22–0,99). Таким образом, у больных эссенциальной АГ отсутствие регресса ММЛЖ на фоне применения АГТ становилось независимым прогностическим фактором развития осложнений ССЗ. Причем выявленная связь не зависела от таких величин, как исходная ММЛЖ, уровень АД и степень снижения АД. Сходная связь была установлена и при оценке выраженности ГЛЖ с помощью электрокардиографических критериев [18].

Таким образом, при определении места любого АГП в лечении АГ, включая ТД и тиазидоподобный диуретик, необходимо учитывать влияние терапии на выраженность ГЛЖ. Результаты вторичного анализа данных об участниках исследования MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) [19], которые в качестве АГТ принимали ХТЛ или ГХТ в течение 84 мес, свидетельствовали о статистически значимо менее выраженной ГЛЖ при использовании ХТЛ по сравнению с ГХТ.

Несмотря на такие очевидные данные о недостаточно высокой эффективности применения ГХТ при лечении АГ, этот диуретик используется в клинической практике в течение более 50 лет и до сих пор во всем мире остается одним из достаточно часто назначаемых АГП. Только в США в 2008 г. было 134,1 млн назначений ГХТ [20]. При этом более чем в 30% случаев ГХТ использовался в качестве монотерапии, в остальных ситуациях – в составе комбинированной АГТ, включавшей чаще всего и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА). Доза ГХТ почти во всех случаях (у 97% больных) достигала 12,5–25,0 мг/сут, а АГ остается наиболее частым показанием к применению ГХТ.

В некоторых странах, в частности в США, сохранению высокой частоты назначения ГХТ при лечении АГ во многом способствовали клинические рекомендации [21], в соответствии с которыми ТД и тиазидоподобные диуретики предлагалось использовать в качестве препаратов 1-го ряда или даже предпочтительной начальной терапии. Однако, несмотря на широкое использование ГХТ в реальной клинической практике, имеются лишь ограниченные доказательства эффективности и безопасности их использования при лечении АГ, особенно в дозах от 12,5 до 25 мг/сут.

Для уточнения доказательных основ применения ГХТ при лечении АГ, а также его антигипертензивной эффективности по данным 24 ч электрокардиографического мониторинга был выполнен систематический анализ РКИ, опубликованный в 2011 г. в «Journal American College

Cardiology» [22]. В ходе такого анализа выполняли поиск всех статей по ключевым словосочетаниям: «NCTZ», «hydrochlorothiazide», «ABP», «ambulatory blood pressure» и «hypertension», статьи были опубликованы в период между 1966 г. и мартом 2010 г. Для анализа отбирали те, в ходе которых с помощью суточного мониторингирования АД (СМАД) сравнивали антигипертензивную эффективность применения ГХТ и препаратов, относящихся к другим классам. Такой обзор можно считать наиболее современным источником доказательной информации об эффективности и безопасности применения ГХТ.

В целом в анализ было включено 19 РКИ: в 14 из них ($n=1234$) оценивали эффективность использования ГХТ по 12,5–25 мг/сут и в 5 ($n=229$) – по 50 мг/сут. По данным СМАД применение ГХТ по 12,5–25 мг/сут сопровождалось снижением САД на 6,5 мм рт. ст. (при 95% ДИ 5,3–7,7 мм рт. ст.) и ДАД – на 4,5 мм рт. ст. (при 95% ДИ 3,1–6,0 мм рт. ст.). Причем антигипертензивное действие ГХТ в такой дозе оказалось менее эффективно, чем у ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ (снижение АД в среднем на 12,9/7,7 мм рт. ст.; $p<0,003$), БРА (снижение АД в среднем на 13,3/7,8 мм рт. ст.; $p<0,001$), β -адреноблокаторов – β -АБ (снижение АД в среднем на 11,2/8,5 мм рт. ст.; $p<0,00001$) и антагонистов кальция – АК (снижение АД в среднем на 11,0/8,1 мм рт. ст.; $p<0,05$).

Результаты прямого сравнения эффектов приема ГХТ в стандартной дозе от 12,5 до 25 мг/сут и АГП, относящихся к другим классам, свидетельствовали о том, что прием ИАПФ, БРА, β -АБ и АК приводит к более выраженному снижению АД; различие между приемом ГХТ и такими препаратами по влиянию на уровень САД достигало 4,5, 5,1, 6,2 и 4,5 мм рт. ст. соответственно ($p<0,05$ для всех сравнений), а по влиянию на уровень ДАД – 4,0, 2,9, 6,7 и 4,2 мм рт. ст. соответственно ($p<0,01$ для всех сравнений).

Обращает на себя внимание отсутствие статистически значимых различий в антигипертензивном эффекте приема ГХТ по 12,5 и 25 мг (для различий по уровню САД и ДАД $p=0,30$ и 0,15 соответственно). По данным СМАД при использовании ГХТ в дозе 12,5 мг/сут АД снижалось в среднем на 5,7/3,3 мм рт. ст., а прием 25 мг ГХТ приводил к снижению АД в среднем на 7,6/5,4 мм рт. ст. В то же время использование ГХТ по 50 мг/сут сопровождалось более выраженным снижением АД в среднем на 12,0/5,4 мм рт. ст., а выраженность такого снижения оказалась сопоставимой с гипотензивным эффектом антигипертензивных средств, относящихся к другим классам.

В ходе выполнения анализа не было найдено данных о влиянии приема ГХТ по 12,5–25,0 мг/сут на частоту развития неблагоприятных клинических исходов. Таким образом, на основании полученных результатов авторы делают вывод не только о менее высокой антигипертензивной эффективности применения ГХТ (в дозе 12,5–25,0 мг/сут) по сравнению с другими антигипертензивными средствами, но и об отсутствии результатов РКИ, в ходе которых получено подтверждение влияния терапии ГХТ в дозе 12,5–25,0 мг/сут на риск развития осложнений ССЗ [22].

Увеличение дозы ГХТ с 12,5 до 25,0 мг/сут приводит к достижению целевого уровня АД еще примерно у 20% больных, а при использовании 50 мг/сут снижения АД можно достичь у 80–90% пациентов [23]. Однако увеличение потерь электролитов при использовании высоких доз ТД ограничивает их использование в реальной клинической практике.

Очевидно, что многим больным для достижения желаемого уровня АД необходимо применение лекарственных препаратов, относящихся к нескольким классам. Сочетанное применение АГП, включающее ТД, позволяет добиться усиления гипотензивного эффекта, а также сопровождается уменьшением частоты развития побочных действий [21]. Отсутствие в составе АГТ эффективного диуретика часто приводит к так называемой первичной устойчивости к лечению [24].

Однако в связи с этим следует отметить, что в ходе вторичного анализа исследования ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events in Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension), представленного профессором M.Weber на научной сессии Американского общества специалистов по лечению АГ в мае 2012 г. [25], именно с применением ГХТ (в сочетании с ИАПФ) связывали так называемый парадокс ожирения, который заключался в увеличении риска развития осложнений ССЗ в подгруппе больных с нормальной массой тела. Такого увеличения риска не отмечалось у больных на фоне сочетанного приема ИАПФ и амлодипина. Прямое сравнение частоты развития неблагоприятных клинических исходов у больных, применявших ГХТ, свидетельствовало, что в сравнении с пациентами с ожирением у больных с нормальной массой тела отмечалось увеличение на 69% риска развития неблагоприятных исходов, включенных в основной комбинированный показатель частоты развития смертельных и несмертельных осложнений ССЗ [25].

В Британских клинических рекомендациях по лечению АГ 2011 г. [1]

при лечении больных АГ рекомендуется применять только два ТД: ХЛТ и индапамид, учитывая получение в ходе выполнения крупных современных РКИ подтверждения влияния их применения на частоту развития неблагоприятных клинических исходов у больных АГ пожилого возраста. В связи с этим напомним, что в России ХТЛ имеется только в составе препарата с постоянными дозами атенолола и ХТЛ, однако очевидно, что такое сочетание антигипертензивных средств в настоящее время не может считаться оптимальным.

Представляют интерес недавно опубликованные результаты анализа базы данных Medicaid, которая содержит подробную информацию о применяемой терапии у больных АГ [26]. В ходе анализа, выполненного с учетом многих факторов, было установлено, что в период с 2007 по 2010 г. отмечалось снижение частоты применения ТД в качестве начальной АГТ, которое достигало 8% (ОР 0,92 при 95% ДИ 0,86–0,98, для сравнения вероятность применения ТД в качестве начальной терапии АГ в 2010 и 2007 гг.). У больных пожилого возраста была менее высокая вероятность начальной терапии ИАПФ или ТД, а также более высокая вероятность терапии петлевыми диуретиками (ПД), β -АБ или АК. У больных, которые оплачивали медицинские услуги, оказываемые в страховой компании Medicaid, была менее высокая вероятность использования в качестве начальной АГТ БРА, а также ТД или калийсберегающих диуретиков, но большая вероятность применения ПД [26].

Отмечено, что у больных сахарным диабетом в сравнении с пациентами без такового была более высокая вероятность начальной терапии ИАПФ и меньшая – ТД или АК. При наличии у больных АГ в анамнезе ишемической болезни сердца, перенесенного инсульта, хронической болезни почек или сердечной недостаточности по сравнению с больными АГ, не имеющими таких заболеваний, была меньшая вероятность начальной АГТ БРА или ТД и более высокая – ПД или β -АБ.

Таким образом, полученные в ходе этого крупного наблюдательного исследования данные свидетельствуют, что в реальной клинической практике многие больные применяют ПД для лечения АГ. Среди показаний к применению ПД необходимо подробнее остановиться на пациентах с АГ и сниженной функцией почек.

Применение ПД при лечении АГ у больных со сниженной функцией почек

Считается, что применение ТД становится неэффективным при снижении скорости клубочковой фильтра-

ции менее 30–40 мл/мин на 1,73 м² поверхности тела [27]. Результаты небольших исследований свидетельствовали о том, что в целом прием ТД приводит к антигипертензивному эффекту у больных с хроническими заболеваниями почек [28, 29], но при тяжелом нарушении функции почек ТД не используют в клинической практике по двум причинам: во-первых, сниженная скорость клубочковой фильтрации обуславливает ограничение поступления натрия в дистальные каналы, во-вторых, реабсорбция натрия в дистальных каналах лишь умеренно выражена по сравнению с реабсорбцией в восходящем отделе петли Генле [30]. В связи с этим при нарушении функции почек у больных АГ имеется основание для перевода на прием более мощных диуретиков, которые действуют в области петли Генле, в частности на прием торасемида. Единственным ТД, применение которого в такой ситуации является допустимым, считается метолазон, по-

скольку он сохраняет свою эффективность у больных с почечной недостаточностью и другими заболеваниями, при которых развивается устойчивость к применению диуретиков [31]. Однако эффективность его применения ограничивается медленной и непостоянной абсорбцией, что делает метолазон неприемлемым при длительном лечении больных АГ.

Роль ПД в лечении больных устойчивой к лечению АГ

АГ считают устойчивой к лечению в тех случаях, когда уровень АД остается выше желаемого, несмотря на сочетанное применение 3 АГП, относящихся к разным классам. Причем считается, что для соответствия АГ критериям устойчивой к лечению необходимо, чтобы один из АГП относился к классу диуретиков, а доза всех принимаемых препаратов была оптимальной.

Результаты относительно недавно выполненного крупного observa-

ционного исследования, включавшего данные о 68 045 больных леченой АГ, показали, что по данным СМАД устойчивая к лечению АГ (УЛАГ) среди таких больных выявляется примерно в 8% случаев [32].

Данные, полученные при обследовании больных, которых направляли в специализированные центры по лечению АГ, свидетельствуют о том, что устойчивость к терапии отчасти обусловлена отсутствием или недостаточным использованием диуретиков [24]. Результаты обследования пациентов, направленных в клинику Мейо, где оценивали минутный объем сердца, сосудистое сопротивление и внутрисосудистый объем, показали, что достаточно часто в основе развития устойчивости к терапии лежит увеличение внутрисосудистого объема [33]. При этом снижении АД до желаемого уровня достигалось в основном за счет увеличения доз диуретиков. Результаты ретроспективной оценки данных о больных, направленных в университетский центр по лечению АГ г. Раш, позволяют предположить, что отсутствие достаточного снижения АД чаще всего было обусловлено использованием неоптимального режима АГТ, которая обычно становилась более эффективной после добавления диуретика, увеличения его дозы или изменения типа применяемого диуретика с учетом функции почек [34], т.е. применения ПД вместо ТД. В ходе выполнения специального исследования были получены данные о том, что увеличение диуреза с помощью фуросемида приводило к существенному снижению АД у 12 пациентов пожилого возраста с АГ, которая была устойчивой к терапии, включавшей несколько АПП [35], несмотря на очевидные недостатки использования фуросемида при лечении АГ, обусловленные в первую очередь, в отличие от торасемида, его коротким периодом полувыведения.

Результаты упомянутых исследований свидетельствовали о том, что у пациентов с УЛАГ часто имеется неприемлемое увеличение внутрисосудистого объема; это отчасти обуславливает устойчивость к лечению, так что применение диуретиков становится важным подходом к усилению гипотензивного эффекта. У большинства больных наиболее эффективным считается использование ТД. В ходе выполнения сравнительного исследования с использованием слепого метода по данным СМАД прием ХТЛ по 25 мг/сут приводил к более выраженному снижению АД по сравнению с приемом ГХТ по 50 мг/сут, причем наиболее выраженное различие по уровню АД достигалось в ночное время [36]. Учитывая имеющиеся данные об улучшении клинических исходов при использовании ХТЛ, а также о его более высокой эффективности по сравнению с ГХТ, у больных УЛАГ предпочтительнее использование ХТЛ [4, 37–39]. Однако по сравнению с ГХТ ХТЛ включен лишь в небольшое число комбинированных препаратов с постоянными дозами. Больным с хроническими заболеваниями почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин, а по некоторым данным – менее 40 мл/мин) для эффективного уменьшения внутрисосудистого объема и снижения уровня АД, как указывалось ранее, может потребоваться применение ПД. Фуросемид относится к относительно короткодействующим диуретикам, поэтому при лечении АГ обычно требуется его применение не реже 2 раз в сутки. В качестве альтернативного подхода целесообразно использовать длительно действующие ПД, в частности торасемид.

Доказательные основы применения торасемида при АГ

В российской медицинской печати достаточно подробно отражены результаты исследований по оценке эффективности применения небольших доз торасемида (по 2,5 или 5 мг 1 раз в сутки) при лечении АГ [40]. Вкратце, антигипертензивная эффективность применения низких доз торасемида оценивалась в нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, результаты которых свидетельствовали о статистически значи-

мом снижении уровня как САД, так и ДАД [41]. Натрийуретический, диуретический и антигипертензивный эффекты торасемида в дозах от 2,5 до 5 мг/сут сравнимы с таковыми 25 мг ГХТ, 25 мг ХТЛ и 2,5 мг индапамида в день и превосходят фуросемид, применяемый по 40 мг 2 раза в сутки. Прием торасемида в значительно меньшей степени снижал уровень калия в крови по сравнению с ГХТ и другими ТД и существенно не влиял на концентрацию глюкозы и липидов в крови [42–44]. САД и ДАД на фоне приема торасемида в низких дозах (по 2,5 или 5,0 мг/сут) достигает 15–20 и 10–15 мм рт. ст. соответственно. Прием торасемида 1 раз в сутки утром сопровождался эффективным снижением АД в течение 24 ч при сохранении естественного суточного ритма АД [40, 45].

Отсутствие гипокалиемии на фоне применения низких доз торасемида, вероятно, обусловлено его способностью подавлять связывание альдостерона рецепторами, которое было подтверждено в ходе выполнения экспериментальных исследований на животных [46]. У больных с хронической сердечной недостаточностью прием торасемида, в отличие от фуросемида, приводил к подавлению экстракции альдостерона в сердце [47], что также косвенно свидетельствует о связывании альдостерона с соответствующими рецепторами на фоне приема торасемида. Ранее такой эффект был отмечен и для спиронолактона [48].

В настоящее время продолжают изучаться плейотропные эффекты торасемида. В отдельных исследованиях была подтверждена способность торасемида уменьшать выраженность фиброза миокарда [49].

Безопасность применения торасемида

К безопасности АПП, включая и ТД, предъявляются особые требования, учитывая широкий круг больных, применяющих такие препараты, а также длительность терапии. Напомним, что в ходе выполнения исследования SHEP через 1 год наблюдения частота развития гипокалиемии в группе применения ХТЛ достигала 7,2%, в то время как в группе плацебо она составляла лишь 1,0% [50]. Очевидно, что у лиц пожилого и старческого возраста гипокалиемия способствует развитию аритмий, а также сахарного диабета.

Среди преимуществ применения торасемида при лечении АГ – его метаболическая нейтральность и менее выраженное влияние на уровень калия в крови. Экскреция калия в крови при использовании торасемида составляет около 12% от натрийуреза, что существенно меньше, чем при применении ГХТ [51].

Длительное применение торасемида для лечения АГ с использованием низких доз не приводило к отрицательному влиянию на метаболические показатели: в частности, терапия не сопровождалась развитием гипомagneзмии, изменением концентрации глюкозы и липидов в крови, а также развитием гиперурикемии. Использование торасемида для лечения АГ в субдиуретических дозах оказывалось не менее эффективным, но более безопасным по сравнению с приемом ГХТ [52].

Таким образом, длительное применение торасемида по 2,5–5,0 мг/сут сопровождается достаточно выраженным антигипертензивным эффектом без отрицательного влияния на метаболические показатели. Отсутствие на отечественном фармацевтическом рынке стандартного ТД ХЛТ, эффективность приема которого в небольших дозах доказана в ходе выполнения крупных и хорошо организованных РКИ, делает прием торасемида приемлемой альтернативой ГХТ, клиническая эффективность которого при использовании по 12,5–25,0 мг/сут не доказана в лечении широкого круга больных АГ.

Заключение

Диуретики остаются одним из основных классов антигипертензивных средств. Наибольшие доказательства

влияния препаратов этого класса на прогноз имеются у ХЛТ и индапамида. Однако в реальной клинической практике широко используют и другие ТД, в частности ГХТ, клиническая эффективность которого при использовании в дозах 12,5–25,0 не доказана в современных РКИ. Более того, длительный прием ГХТ может приводить к нарушениям углеводного и липидного обмена, а также к развитию гипокалиемии. В такой ситуации более широкое использование субдиуретических доз торасемида может считаться вполне обоснованным альтернативным подходом к применению диуретиков больных АГ.

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные гипертензии 2010; 3: 5–26.
2. James PA, Oparil S, Carter BL et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA 2014; 311: 507–20.
3. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 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). Eur Heart J 2013; 34: 2159–219.
4. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA 1991; 265: 3255–64.
5. Carter BL, Ernst ME, Cohen JD. Hydrochlorothiazide versus chlorthalidone: evidence supporting their interchangeability. Hypertension 2004; 43: 4–9.
6. McLeod PJ, Ogilvie RI, Ruedy J. Effects of large and small doses of hydrochlorothiazide in hypertensive patients. Clin Pharmacol Ther 1970; 11: 733–9.
7. Freis ED, Reda DJ, Materson BJ. Volume (weight) loss and blood pressure response following thiazide diuretics. Hypertension 1988; 12: 244–50.
8. Kobayakka A, Salo H, Gordin A, Eissalo A. Antihypertensive and biochemical effects of different doses of hydrochlorothiazide alone or in combination with triamterene. Acta Med Scand 1986; 219: 381–6.
9. Degnbol B, Dorph S, Marner T. The effect of different diuretics on elevated blood pressure and serum potassium. Acta Med Scand 1973; 193: 407–10.
10. Beermann B, Groschinsky-Grind M. Antihypertensive effect of various doses of hydrochlorothiazide and its relation to the plasma level of the drug. Eur J Clin Pharmacol 1978; 13: 195–201.
11. Cushman WC, Khatiri I, Materson BJ et al. Treatment of hypertension in the elderly. III: response of isolated systolic hypertension to various doses of hydrochlorothiazide: results of a Department of Veterans Affairs cooperative study. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Arch Intern Med 1991; 151: 1954–60.
12. Skoularigis J, Shugo V, Chopamba A et al. Low dose hydrochlorothiazide (12.5 to 25 mg daily) as monotherapy in black patients with mild to moderate hypertension: assessment by ambulatory blood pressure monitoring. Am J Hypertens 1995; 8 (pt. 1): 1046–50.
13. McKenney JM, Goodman RP, Wright JT et al. The effect of low-dose hydrochlorothiazide on blood pressure, serum potassium, and lipoproteins. Pharmacotherapy 1986; 6: 179–84.
14. Joumela AJ, Lilja M, Lumme J et al. Relation between low dose of hydrochlorothiazide, antihypertensive effect and adverse effects. Blood Press 1994; 3: 231–5.
15. Levy D, Garrison RJ, Savage DD et al. Left ventricular mass and incidence of coronary heart disease in an elderly cohort. Ann Intern Med 1989; 110: 101–7.
16. Levy D, Garrison RJ, Savage DD et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham heart study. N Engl J Med 1990; 322: 1561–6.
17. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. Circulation 1998; 97: 48–54.
18. Devereux RB, Wachtell K, Gerdts E et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. JAMA 2004; 292: 2350–6.
19. Long-Ernst ME, Neaton JD, Grimm RH et al. Long-term effects of chlorthalidone versus hydrochlorothiazide on electrocardiographic left ventricular hypertrophy in the multiple risk factor intervention trial. Hypertension 2011; 58: 1001–7.
20. SDI/Verispan, VONA, Full year 2008. Drug topics. 2010; www.drugtopics.com
21. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. JAMA 2003; 289: 2560–72.
22. Messerli FH, Makani H, Benjo A et al. Antihypertensive Efficacy of Hydrochlorothiazide as Evaluated by Ambulatory Blood Pressure Monitoring A Meta-Analysis of Randomized Trials. J Am Coll Cardiol 2011; 57: 590–600.
23. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC et al. Single-drug therapy for hypertension in men: a comparison of six antihypertensive agents with placebo. N Engl J Med 1993; 328: 914–21.

24. Calboun DA, Jones D, Textor S et al. Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation, and Treatment. A Scientific Statement From the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. Hypertension 2008; 51: 1403–19.
25. O'Riordan M. Obesity paradox observed with hydrochlorothiazide, not amlodipine. ACCOMPLISH. 2012; theheart.org
26. Kent ST, Shimb D, Huang L et al. Antihypertensive medication classes used among medicare beneficiaries initiating treatment in 2007–2010. PLoS One 2014; 9 (8): e105888. doi: 10.1371/journal.pone.0105888
27. Ernst ME, Moser M. Use of Diuretics in Patients with Hypertension. N Engl J Med 2009; 361: 2153–64.
28. Knauf H, Mutschler E. Diuretic effectiveness of hydrochlorothiazide and furosemide alone and in combination in chronic renal failure. J Cardiovasc Pharmacol 1995; 26: 394–400.
29. Dussol B, Moussi-Frances J, Morange S et al. A randomized trial of furosemide vs hydrochlorothiazide in patients with chronic renal failure and hypertension. Nephrol Dial Transplant 2005; 20: 349–53.
30. Sica DA, Moser M, Black H et al. Diuretic therapy in cardiovascular disease. Hypertension: a companion to Braunwald's heart disease. Philadelphia: W.B.Saunders, 2007.
31. Paton RR, Kane RE. Long-term diuretic therapy with metolazone of renal failure and the nephrotic syndrome. J Clin Pharmacol 1977; 17: 243–51.
32. De la Sierra A, Segura J, Banegas JR et al. Clinical Features of 8295 Patients With Resistant Hypertension Classified on the Basis of Ambulatory Blood Pressure Monitoring. Hypertension 2011; 57: 898–902.
33. Taler SJ, Textor SC, Augustine JE. Resistant hypertension: comparing bemedo-namic management to specialist care. Hypertension 2002; 39: 982–8.
34. Garg JP, Elliott WJ, Folker A et al. Resistant hypertension revisited: a comparison of 2 university-based cohorts. Am J Hypertens 2005; 18: 619–26.
35. Vlase HL, Panagopoulos G, Michelis MF. Effectiveness of furosemide in uncontrolled hypertension in the elderly: role of renin profiling. Am J Hypertens 2003; 16: 187–93.
36. Ernst ME, Carter BL, Goerdt CJ et al. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. Hypertension 2006; 47: 352–8.
37. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002; 288: 2981–97.
38. Mortality after 10 1/2 years for hypertensive participants in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Circulation 1990; 82: 1616–28.
39. Sica DA. Chlorthalidone: has it always been the best thiazide-type diuretic? Hypertension 2006; 47: 321–2.
40. Преображенский ДВ, Сидоренко БА, Тарыкина Е.В. и др. Торасемид – петлевой диуретик нового поколения: особенности клинической фармакологии и терапевтическое применение. Кардиология. 2006; 10: 75–86.
41. Acbbammer I, Metz P. Low dose loop diuretics in essential hypertension. Experience with torasemide. Drugs 1991; 41 (Suppl. 3): 80–91.
42. Puschett JB, Jordan LL, Eichelbaum FM et al. Mode of action of torasemide in man. Prog Pharmacol Clin Pharmacol Stuttgart–New York, 1990; 8 (1): 3–13.
43. Reyes AJ, Chiesia PD, Santucci MR et al. Hydrochlorothiazide versus a non-diuretic dose of torasemide as once-daily antihypertensive monopharmacotherapy in elderly patients. A randomized and double-blind study. Eds. FMEichelbaum et al. Prog Pharmacol Clin Pharmacol Stuttgart–New York, 1990; 8 (1): 183–209.
44. Barr WH, Smith H, Karnes HT et al. Comparison of bioavailability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of torasemide in young and elderly healthy volunteers. Eds. FMEichelbaum et al. Prog Pharmacol Clin Pharmacol Stuttgart–New York, 1990; 8 (1): 15–28.
45. Finnerty FA Jr, Maxwell MH, Lunn J, Moser M. Long-term effects of furosemide and hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension: a two-year comparison of efficacy and safety. Angiology 1977; 28: 125–33.
46. Uchida T, Yamanaga K, Nishikawa M et al. Anti-aldosterone effect of torasemide. Eur J Pharmacol 1991; 26: 145–50.
47. Tsutamoto T, Sakai H, Wada A et al. Torasemide inhibits transcardiac extraction of aldosterone in patients with congestive heart failure. J Am Coll Cardiol 2004; 44: 2252–3.
48. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K et al. Spironolactone inhibits the transcardiac extraction of aldosterone in patients with congestive heart failure. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 838–44.
49. López B, González A, Beaumont J et al. Identification of a potential cardiac antifibrotic mechanism of torasemide in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2007; 50: 859–67.
50. Franse LV, Pabor M, Di Bari M et al. Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. Hypertension 2000; 35: 1025–30.
51. Luft FC. Torasemide in the treatment of arterial hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1993; 22 (Suppl. 3): S32–9.
52. Baumgart P. Torasemide in comparison with thiazides in the treatment of hypertension. Cardiovasc Drugs Ther 1993; 7 (Suppl. 1): 63–8.

Статья подготовлена по заказу ООО «Тева» Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 2
Тел. +7.495.6442234 | Факс +7.495.6442235 | www.tevaru

Еще раз о клинической эффективности и безопасности сартанов

Е.С.Минина¹, Б.Р.Хаджиева²

¹ФГБУ Поликлиника №3 Управления делами Президента РФ, Москва;

²ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России

Резюме

Сартаны в настоящее время – наиболее безопасный и эффективный класс гипотензивных препаратов. У пациентов, страдающих артериальной гипертензией (АГ), наибольшая приверженность лечению наблюдается именно при назначении сартанов. Их эффективность определяет сила связи с рецептором ангиотензина II 1-го типа. Наиболее сильная связь с рецептором у кандесартана и азилсартана. При этом кандесартан по сравнению с азилсартаном имеет широкие показания. У азилсартана показанием служит АГ. Данные сартаны освещены с точки зрения эффективности и безопасности.

Ключевые слова: сартаны, кандесартан, азилсартан, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность.

Once again about the clinical efficacy and safety of sartans

E.S.Minina, B.R.Khadzbieva

Summary

Sartans are safety and effective class of anti-hypertensives nowadays. Sartans are the most effective in patients suffering from arterial hypertension. Their efficiency is determined by the association of Angiotensin II type 1 receptor. Candesartan and azilsartan are the most powerful and approved angiotensin receptor blockers. Candesartan in comparison with azilsartan has wide proposed spectrum of clinical use. Azilsartan is indicated for the treatment of arterial hypertension. In terms of efficiency and safety we showed these sartans.

Key words: sartans, candesartan, azilsartan, arterial hypertension, chronic heart failure.

Сведения об авторах

Минина Елена Станиславовна – канд. мед. наук, зав. терапевтическим отд-нием №5 ФГБУ Поликлиника №3 Управления делами Президента РФ

Хаджиева Белла Руслановна – канд. мед. наук, ассистент каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

В настоящее время, несмотря на прогресс в медицине, в отношении лечения артериальной гипертензии (АГ) остается много нерешенных проблем. Однако, что касается приверженности антигипертензивной терапии, то, как было показано в двух исследованиях с участием 15 175 и 17 113 пациентов с АГ, приверженность терапии блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА) I остается максимальной по сравнению с другими классами антигипертензивных препаратов (АГП), рис. 1 [1, 2]. В первом исследовании после 1-го года лечения приверженность терапии сартанами составила 67,4 и 50,9% после 48 мес наблюдения. Во втором исследовании PHARMO срок наблюдения был меньше – 15 мес (рис. 2). В конце срока наблюдения из группы пациентов, которым были назначены сартаны, 62% продолжили их прием.

Из всех сартанов, присутствующих на российском рынке, интересно сравнить кандесартан цилексетил (далее – кандесартан) и зарегистрированный в России в феврале 2014 г. азилсартан медоксомил (далее – азилсартан). Дело в том, что и кандесартан, и азилсартан наиболее прочно из всех других сартанов связываются с АГ₁-рецепторами и медленно диссоциируют из образовавшейся связи с ними [3, 4]. Из рис. 3 видно, что кандесартан необратимо ингибирует через 2 ч практически все АГ₁-рецепторы. В данном случае именно сила связи с рецептором, а не плазменная концентрация препарата, определяет длительность и выраженность эффекта препарата. Согласно инструкции по медицинскому применению препарата азилсартан имеет одно зарегистрированное показание для применения – эссенциальная АГ и дозировки – 20, 40, и 80 мг. Показания для применения кандесартана шире. Его назначают при АГ и хронической сердечной недостаточности – ХСН (фракция выброса левого желудочка – ФВ ЛЖ < 40%).

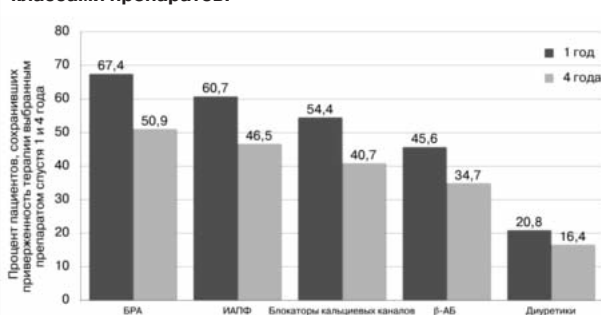
Эффективность кандесартана в терапии АГ доказана во многих клинических исследованиях. На настоящий момент проведено 14 плацебо-контролируемых исследований кандесартана продолжительностью от 4 до 12 нед.

В исследованиях обнаружилось дозозависимое влияние кандесартана на уровень артериального давления (АД). Так, в исследовании с участием 1482 пациентов с АГ при назначении кандесартана в дозах 2, 4, 8 и 16 мг/сут систолическое АД (САД) снижалось на 5, 7, 10 и 12 мм рт. ст. соответственно, снижение диастолического АД

(ДАД) составило 2,5, 4,5, 6 и 8 мм рт. ст. соответственно. В ходе исследования у 12% пациентов из группы кандесартана отмечалось развитие нежелательных лекарственных реакций (НЛР), и только 5% больных прервали лечение из-за развития НЛР. У пациентов с АГ 1 и 2-й степени монотерапия кандесартаном в дозе 16 мг/сут приводила к нормализации АД у 54% пациентов, в дозе 32 мг/сут – у 64%. За период исследования частота развития НЛР и число больных, прервавших лечение кандесартаном, были сравнимы с группой плацебо. Особенно важно, что с увеличением дозы кандесартана не отмечалось увеличения частоты НЛР. Наиболее частыми НЛР кандесартана были головная боль и головокружение [5].

Эффективность стартовой терапии у больных впервые выявленной АГ оценивалась в исследовании ALPINE (Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation) с участием 392 больных. При первом режиме терапии исходно назначали гидрохлоротиазид, и при необходимости к терапии добавляли атенолол. Пациентам 2-й группы назначали кандесартан, к которому при необходимости добавляли фелодипин. В период наблюдения (1 год) оценивались влияние этих препаратов на липидный и углеводный обмен, уровень АД и жалобы пациентов. По истечении срока наблюдения различий в эффективности гипотензивной терапии не отмечалось. Также не было достоверных различий по частоте жалоб пациентов. За год наблюдения в группе, по-

Рис. 1. Приверженность пациентов терапии различными классами препаратов.



Примечание. Адаптировано из Conlin P, Gerth W, Fox J et al. Four-year persistence patterns among patients initiating therapy with the angiotensin II receptor antagonist losartan vs other antihypertensive drug classes. Clin Ther 2001; 23 (12): 1999–2010.

лучавшей кандесартан, был зарегистрирован один случай впервые выявленного сахарного диабета (СД), в группе гидрохлортиазида – 8 случаев (различия достоверны; $p=0,03$). У больных, получавших гидрохлортиазид, отмечалось повышение уровня триглицеридов, аполипопротеина В, липопротеинов низкой плотности. В целом у 20 пациентов группы гидрохлортиазида был впервые диагностирован «метаболический синдром», а в группе кандесартана – лишь у 5, что свидетельствует о безопасности приема кандесартана [6].

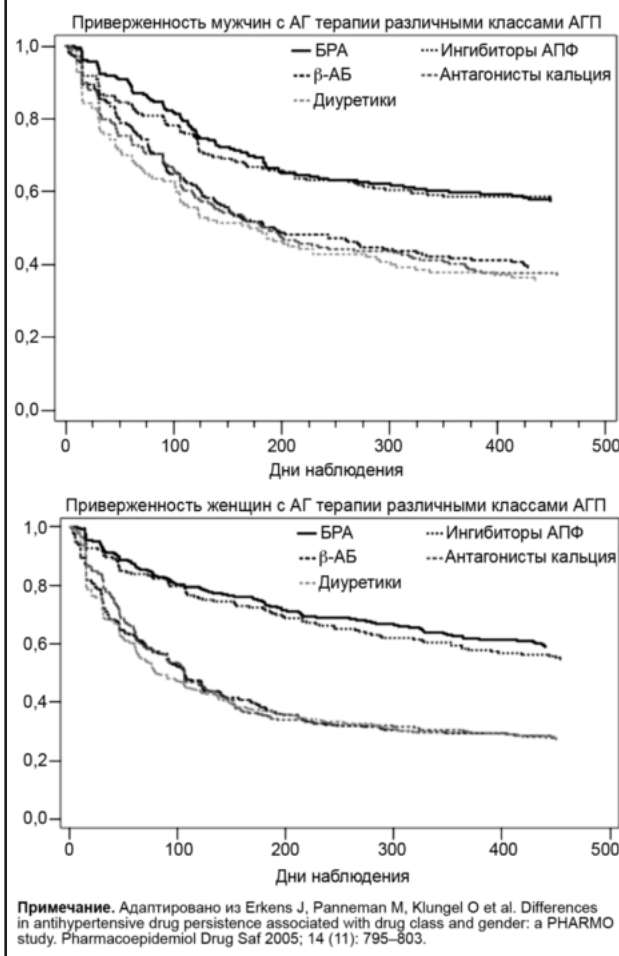
Кандесартан высокоэффективен и у пожилых больных АГ. В крупном открытом исследовании CHANCE (Candesartan Use in Hypertrophic and Non-Obstructive Cardiomyopathy Estate) изучалась эффективность и безопасность кандесартана в дозе 8 мг/сут, при недостаточной эффективности через 4 нед доза удваивалась. Кандесартан оказался эффективен в виде монотерапии у 65,5% больных. Терапия кандесартаном привела к снижению САД на 25,8 мм рт. ст. и ДАД на 13,2 мм рт. ст. [7].

Эффективность и безопасность кандесартана у пациентов с ХСН со сниженной или сохранной ФВ ЛЖ изучалась в программе исследований CHARM. Результаты исследования показали, что кандесартан достоверно снижал смертность и частоту госпитализации от тяжелых сердечно-сосудистых осложнений. Также снижались смертность от других причин и частота повторных госпитализаций. По итогам исследования риск смерти снижался на 33% после 1-го, 20% – после 2-го и 12% – после 3-го года наблюдения [8].

В исследовании CHARM-Alternative ($n=2028$) приняли участие пациенты, которые имели противопоказания к назначению ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) из-за развития серьезных НЛР. Пациенты были рандомизированы на 2 группы, в 1-й получали кандесартан, во 2-й – плацебо. В ходе исследования 33% пациентов в группе кандесартана достигли первичных конечных точек и 40% – в группе плацебо, снижение риска достижения комбинированной конечной точки (смерть и госпитализация) составило 30%. Важно отметить, что кандесартан статистически значимо снижал смертность независимо от предшествующей терапии ингибиторами АПФ или β -адреноблокаторами (β -АБ) [9].

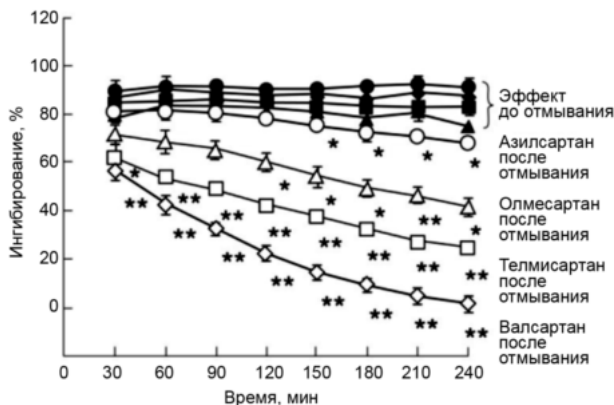
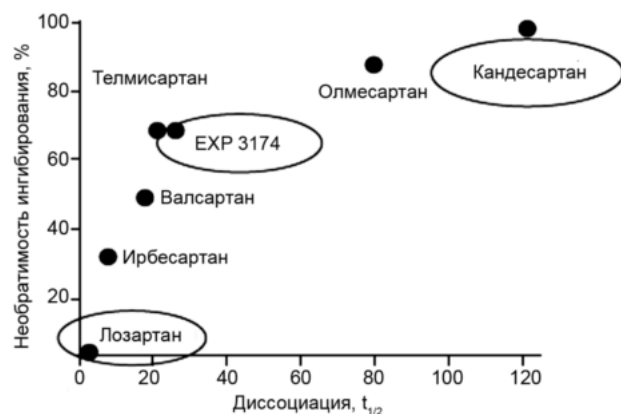
Важным исследованием в доказательстве церебропротективного эффекта кандесартана у пациентов с АГ стало исследование SCOPE (Study of COgnition and Prognosis in Elderly). В данном исследовании оценивались влияние кандесартана на развитие сердечно-сосудистых осложнений и степень снижения когнитивных функций у пожилых пациентов (70–89 лет) с АГ по сравнению с группой больных, получавших плацебо. В исследование были включены 4964 больных АГ (САД 160–179 и/или ДАД 90–99 мм рт. ст.).

Рис. 2. Приверженность пациентов терапии различными классами препаратов в исследовании PHARMO.



В группе кандесартана отмечалось снижение риска развития нефатальных инсультов на 28%, новых случаев СД – на 20%. Также отмечалось снижение риска развития сосудистой деменции на 11%. При этом в группе больных, не получавших исходной гипотензивной терапии, эффективность кандесартана оказалась выше, отмечалось статистически значимое снижение риска всех сердечно-сосудистых осложнений, сердечно-сосудистой и общей смертности. Результаты исследования SCOPE полностью подтвердили мнения о безопасности и пользе снижения АД в пожилом возрасте, включая профилактику инсультов. Назначение кандесартана обеспечивало достаточный антигипертензивный эффект, при этом препарат хо-

Рис. 3. Данные по силе связи кандесартана и азилсартана с AT_1 -рецепторами.



рошо переносился и замедлял темпы снижения когнитивной функции. Кроме того, число новых случаев деменции было очень низким для изучаемой возрастной группы [10].

С учетом эффективности кандесартана и широты его доказательной базы проведены исследования по сравнению кандесартана и азилсартана, в частности, по влиянию на уровень АД, а также исследования прямого сравнения кандесартана и азилсартана.

Так, в многоцентровом рандомизированном двойном слепом сравнительном исследовании оценивалась эффективность и безопасность азилсартана в дозе 20–40 мг/сут и кандесартана в дозе 8–12 мг/сут у 622 японцев (средний возраст 57 лет, 61% – мужчины), страдающих АГ 1–2-й степени. В течение 16 нед эффективность терапии оценивали по данным офисного измерения ДАД в положении пациента сидя, а также по данным суточного мониторирования АД (СМАД) на 14-й неделе исследования.

Исходно среднее значение АД составило 159,8/100,4 мм рт. ст. Динамика уровня ДАД от исходного значения в положении сидя на 16-й неделе терапии (первичная конечная точка) составила -12,4 мм рт. ст. в группе азилсартана и -9,8 мм рт. ст. в группе кандесартана, что оказалось статистически значимо и подтвердило преимущество азилсартана (разница ДАД 2,6 мм рт. ст.; 95% доверительный интервал – ДИ -4,08–-1,22 мм рт. ст.; $p < 0,0003$). По завершении исследования (16-я неделя) среднее изменение САД от исходного в положении сидя составило -21,8 мм рт. ст. в группе азилсартана и -17,5 мм рт. ст. в группе кандесартана, при этом разница азилсартан vs кандесартан оказалась статистически значимой (разница САД 4,4 мм рт. ст.; 95% ДИ -6,53–-2,20 мм рт. ст.; $p < 0,0001$). Данные СМАД подтвердили преимущество азилсартана в течение 24 ч, а также в дневное время, в ночное время и рано утром. Безопасность и переносимость были сходны между двумя группами наблюдения.

Был сделан вывод о более мощном антигипертензивном эффекте азилсартана по сравнению с кандесартаном [11].

Однако важно обратить внимание на тот факт, что в данном исследовании максимальная доза кандесартана составила 12 мг/сут, азилсартана – 40 мг/сут. Согласно официальной инструкции, применявшаяся в исследовании доза кандесартана 12 мг отсутствует и не может рассматриваться как эквивалентная дозе 40 мг азилсартана. Эквивалентной дозой 40 мг азилсартана является кандесартан 16 мг. Таким образом, данное исследование не позволяет говорить о преимуществе азилсартана [12, 13].

В отношении дозозависимого эффекта стоит упомянуть еще одно исследование, которое показало, что кандесартан в дозе 16 и 32 мг/сут обеспечивал дополнительное снижение САД на -10,7 мм рт. ст. и на -12,6 мм рт. ст. соответственно по сравнению с дозой кандесартана 8 мг/сут, снижавшей САД на -9,9 мм рт. ст. Подобная тенденция отмечалась и в динамике ДАД: кандесартан в дозе 16 и 32 мг/сут – на -7,8 и -10,2 мм рт. ст. соответственно, плюс к уже имеющемуся снижению ДАД на -8,8 мм рт. ст. при приеме кандесартана 8 мг/сут [14].

При назначении азилсартана такой динамики не отмечалось. Это показало двойное слепое рандомизированное исследование, в котором оценивались гипотензивная эффективность и безопасность приема азилсартана по сравнению с рамирилом у 884 пациентов с легкой или умеренной АГ. После 2 нед пилотного периода с приемом плацебо (простой слепой метод) пациентов рандомизировали на одну из следующих схем лечения: азилсартан 20 мг (с повышением дозы до 40 мг через 2 нед), азилсартан 20 мг (с повышением дозы до 80 мг через 2 нед) и группа рамирила 2,5 мг (с повышением дозы до 10 мг через 2 нед). Общий период наблюдения составил 24 нед. Среднее снижение САД от исходного уровня, по данным СМАД, через 24 нед терапии азилсартаном в дозе 40 мг/сут составило 20,6 мм рт. ст., при увеличении дозы до 80 мг/сут – 21,2 мм рт. ст. Как видно, двукратное

повышение дозы не дало дополнительного эффекта в снижении САД [15].

В другом рандомизированном исследовании с участием 984 пациентов было установлено, что препаратом сравнения был валсартан, доза которого варьировала от 80 до 320 мг. Хотя азилсартан и показал преимущество над валсартаном в снижении АД, дозозависимого эффекта также обнаружено не было. Так, среднее снижение САД от исходного по СМАД через 24 нед терапии азилсартаном в дозе 40 мг/сут составило -14,9 мм рт. ст., при увеличении дозы до 80 мг/сут – -15,3 мм рт. ст., что также свидетельствует о незначительном дополнительном снижении САД, несмотря на двукратное увеличение дозы азилсартана [16].

В заключение стоит отметить, что гипотензивный эффект азилсартана превосходит кандесартан только при сравнении доз 20–40 мг и 8–12 мг соответственно, т.е. при сравнении неэквивалентных доз. Это не позволяет судить о большей гипотензивной эффективности азилсартана по сравнению с кандесартаном. Необходимо провести прямые сравнительные исследования этих препаратов в эквивалентных дозах. Также не вызывает сомнений и доказанный дозозависимый гипотензивный эффект кандесартана, который не отмечается у азилсартана.

Литература

1. Conlin PR, Gerth WC, Fox J et al. Four-year persistence patterns among patients initiating therapy with the angiotensin II receptor antagonist losartan versus other antihypertensive drug classes. *Clin Ther* 2001; 23 (12): 1999–2010.
2. Erkens JA, Panneman MM, Khungel OH et al. Differences in antihypertensive drug persistence associated with drug class and gender: a PHARMO study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; 14 (11): 795–803.
3. Van Liefde I, Vauquelin G. Sartan AT1-receptor interactions: in vitro evidence for insurmountable antagonism and inverse agonism. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 302 (2): 237–43.
4. Ojima M et al. In vitro antagonistic properties of a new angiotensin type 1 receptor blocker, azilsartan, in receptor binding and function studies. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 336 (3): 801–8.
5. Elmfeldt D, George M, Hübner R, Olofsson B. Candesartan cilexetil, a new generation angiotensin II antagonist, provides dose dependent antihypertensive effect. *J Hum Hypertens* 1997; (11 Suppl. 2): s49–53.
6. Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P et al. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *J Hypertens* 2003; 21 (8): 1563–74.
7. Asmar R, Nisse-Durgeat S. A large scale study of angiotensin II inhibition therapy in an elderly population: the CHANCE study. *Vasc Health Risk Manag* 2006; 2 (3): 317–23.
8. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function intolerant to angiotensin converting enzyme inhibitors: the CHARM. *Alternative Trial. Lancet* 2003; 362: 772–6.
9. Мареев ВЮ, Азеев ФТ и др. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (2-й пересмотр). Сердечная недостаточность. 2006; 8 (2).
10. Litbell H, Hansson L, Skoog I et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875–86.
11. Rakugi H et al. Comparison of the efficacy and safety of azilsartan with that of candesartan cilexetil in Japanese patients with grade 1–II essential hypertension: a randomized, double-blind clinical study. *Hypertens Res* 2012; 35 (5): 552–8.
12. Инструкция по медицинскому применению препарата Эдарби®. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View.aspx?idReg=146017&isOld=0&t
13. Инструкция по медицинскому применению препарата Амакан®. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/ImgInstr.aspx?folder=ScanVavilova&Filepath=/Ne_trebuets_vneseniya/Net_ND_IJM/439736/IP_IJM&idReg=106933&isOld=0&fileType=jpg&pfolder=2
14. Reiff M et al. Effects of candesartan cilexetil in patients with systemic hypertension. Candesartan Cilexetil Study Investigators. *Am J Cardiol* 1998; 82: 961–5.
15. Bönnner G, Bakris G, Sica D et al. Antihypertensive efficacy of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil compared with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. *J Hum Hypertens* 2013; 27: 479–86.
16. Sica D et al. Comparison of the novel angiotensin II receptor blocker azilsartan medoxomil vs valsartan by ambulatory blood pressure monitoring. *Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13 (7): 467–72.