

Системные Гипертензии

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ



Винсент Ван Гог, 1890

Том 12 | №2 | 2015

В номере

Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания

Злокачественная реноваскулярная гипертензия у младенца

Фиксированные комбинации в лечении артериальной гипертензии

Патогенетическая терапия легочной гипертензии

Профилактика сосудистого старения

Лечение женщин с гипертонией после родов

Неотложная антигипертензивная терапия



Системные Гипертензии

2015, Том 12, №2

**Sistemnye gipertenzii =
Systemic Hypertension**

2015, Vol. 12, No. 2

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



**объединённая
редакция**

«Объединённая редакция»

«Ob'edinyonnaya redaktsia»

Телефон/факс: +7 (499) 500-38-83

E-mail: or@hpmr.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»

ММА «MediaMedica»

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

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7(495) 926-29-83

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. Барина

Работа с подписчиками:

Телефон: +7 (495) 926-29-83 (доб. 125)

E-mail: subscribe@con-med.ru

Журнал зарегистрирован в Государственном комитете
Российской Федерации по печати.
Рег. номер: ПИ № ФС77-43440
Общий тираж 20 тыс. экз.

Учредитель ЗАО «Медицинские издания».

Издание распространяется бесплатно.

Каталог «Пресса России» 39212.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны
быть ознакомлены с инструкциями для авторов
и публичным авторским договором.

Информация на сайте www.hpmr.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. 2015 г.
Научное производственно-практическое издание
для профессионалов в области здравоохранения.
Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск
и распространение данного производственно-
практического издания допускается без размещения
знака информационной продукции.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР		EDITOR-IN-CHIEF
Чазова И.Е. (Москва)	Чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.	Irina E. Chazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА		DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF
Бойцов С.А. (Москва)	Профессор, д.м.н.	Sergey A. Boytsov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Остроумова О.Д. (Москва)	Профессор, д.м.н.	Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Карпов Ю.А. (Москва)	Профессор, д.м.н.	Yury A. Karpov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ		RESPONSIBLE SECRETARY
Жернакова Ю.В. (Москва)	Д.м.н.	Yulia V. Zhernakova, MD, PhD (Moscow, Russia)
РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ		EDITORIAL BOARD
Галивич А.С. (Казань)	Профессор, д.м.н.	Albert S. Galjovich, prof., MD, PhD (Kazan, Russia)
Кобалава Ж.Д. (Москва)	Профессор, д.м.н.	Jeanna D. Kobalava, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Кухарчук В.В. (Москва)	Чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.	Valery V. Kukharchuk, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Мартынов А.И. (Москва)	Чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.	Anatoly I. Martynov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Медведева И.В. (Тюмень)	Чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.	Irina V. Medvedeva, prof., MD, PhD (Tyumen, Russia)
Наконечников С.Н. (Москва)	Профессор, д.м.н.	Sergey N. Nakonechnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Недогода С.В. (Волгоград)	Профессор, д.м.н.	Sergey V. Nedogoda, prof., MD, PhD (Volgograd, Russia)
Небиеридзе Д.В. (Москва)	Профессор, д.м.н.	David V. Nebieridze, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Ощепкова Е.В. (Москва)	Профессор, д.м.н.	Elena V. Oshchepkova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Подзолков В.И. (Москва)	Профессор, д.м.н.	Valery I. Podzolkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Чихладзе Н.М. (Москва)	Профессор, д.м.н.	Novella M. Chikhladze, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Чукаева И.И. (Москва)	Профессор, д.м.н.	Irina I. Chukaeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Виигимаа М. (Таллинн, Эстония)	Профессор	Margus Viigimaa, prof. (Tallinn, Estonia)
Доминичак Анна Ф. (Глазго, Шотландия)	Профессор	Anna F. Dominiczak, prof. (Glasgow, Scotland)
Манчиа Дж. (Милан, Италия)	Профессор	Giuseppe Mancia, prof. (Milan, Italy)
Нилссон Петер М. (Мальме, Швеция)	Профессор	Peter M. Nilsson, prof. (Malmö, Sweden)
РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ		EDITORIAL COUNCIL
Карпов Р.С. (Томск)	Академик РАН, профессор, д.м.н.	Rostislav S. Karpov, prof., MD, PhD (Tomsk, Russia)
Кисляк О.А. (Москва)	Профессор, д.м.н.	Oksana A. Kislyak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Леонова М.В. (Москва)	Чл.-кор. РАЕН, профессор, д.м.н.	Marina V. Leonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Литвин А.Ю. (Москва)	Д.м.н.	Alexander Yu. Litvin, MD, PhD (Moscow, Russia)
Мартынюк Т.В. (Москва)	Д.м.н.	Tamila V. Martynyuk, MD, PhD (Moscow, Russia)
Невзорова В.А. (Владивосток)	Профессор, д.м.н.	Vera A. Nevzorova, prof., MD, PhD (Vladivostok, Russia)
Никитин Ю.П. (Новосибирск)	Академик РАН, профессор, д.м.н.	Yury P. Nikitin, prof., MD, PhD (Novosibirsk, Russia)
Огарков М.Ю. (Кемерово)	Профессор, д.м.н.	Mikhail Yu. Ogarkov, prof., MD, PhD (Kemerovo, Russia)
Перепеч Н.Б. (Санкт-Петербург)	Профессор, д.м.н.	Nikita B. Perepech, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)
Петричко Т.А. (Хабаровск)	Профессор, д.м.н.	Tatyana A. Petrichko, prof., MD, PhD (Khabarovsk, Russia)
Поздняков Ю.М. (Жуковский)	Профессор, д.м.н.	Yury M. Pozdnyakov, prof., MD, PhD (Zhukovsky, Russia)
Рогоза А.Н. (Москва)	Профессор, д.б.н.	Anatoliy N. Rogoza, prof., PhD (Moscow, Russia)
Симонова Г.И. (Новосибирск)	Профессор, д.м.н.	Galina I. Simonova, prof., MD, PhD (Novosibirsk, Russia)
Сиренко Ю.Н. (Киев)	Профессор, д.м.н.	Yury N. Sirenko, prof., MD, PhD (Kiev, Ukraine)
Скибицкий В.В. (Краснодар)	Профессор, д.м.н.	Vitaliy V. Skibitskiy, prof., MD, PhD (Krasnodar, Russia)
Скворцова В.И. (Москва)	Чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.	Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Терещенко С.Н. (Москва)	Профессор, д.м.н.	Sergey N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Тувев А.В. (Пермь)	Академик РАЕН, профессор, д.м.н.	Alexander V. Tuv, prof., MD, PhD (Perm, Russia)
Тюрин Т.В. (Ленинградская область)	Профессор, д.м.н.	Tatyana V. Tyurina, prof., MD, PhD (Leningrad region, Russia)
Шальнова С.А. (Москва)	Профессор, д.м.н.	Svetlana A. Shalnova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Шестакова М.В. (Москва)	Чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.	Marina V. Shestakova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Якушин С.С. (Рязань)	Профессор, д.м.н.	Sergey S. Yakushin, prof., MD, PhD (Ryazan, Russia)

СОДЕРЖАНИЕ

■ МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ

Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания: поиск решений новых проблем

И.Е.Чазова, Е.В.Ощепкова, М.Ю.Кириллова, Г.Х.Шарипова

6

■ КАРДИОЛОГИЯ

Сравнение эффективности препаратов, содержащих моксонидин, при проведении неотложной антигипертензивной терапии

В.В.Руксин, О.В.Гришин, М.В.Онучин

8

Частота сердечных сокращений у больных артериальной гипертензией: возможный маркер повышенного риска или самостоятельная терапевтическая мишень?

Ж.Д.Кобалава, Е.К.Шаварова

13

Ауторегуляция гемодинамики при беременности, осложненной гипертензивными расстройствами

Р.А.Макаров, С.В.Кинжалова, Н.С.Давыдова

19

Эффективность и безопасность ретардного индапамида в лечении женщин с гипертензией после родов

И.Р.Гайсин, А.С.Исхакова, Л.В.Шилина, Н.И.Максимов, Ж.В.Вавилкина, Н.П.Сава

24

Фиброзно-мышечная дисплазия как причина злокачественной реноваскулярной гипертензии у младенца

В.В.Альбот, В.В.Долгих, Г.В.Гвак, А.В.Погодина

29

Эффективность и безопасность разных режимов назначения фиксированной комбинации периндоприла 10 мг и индапамида 2,5 мг у пациентов с артериальной гипертензией

Е.М.Елфимова, А.В.Аксенова, А.Ю.Литвин, И.Е.Чазова

33

Ассоциации полиморфных маркеров Ser49Gly гена ADRB1 и 4a/4b гена eNOS с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца в популяции коренных жителей Горной Шории

Т.А.Мулерова, Е.В.Рубцова, А.А.Кузьмина, Н.П.Татарникова, В.Н.Максимов, М.И.Воевода, М.Ю.Огарков

38

Жесткость сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертензией

О.Д.Остроумова, А.И.Кочетков, И.И.Копченков, Т.Ф.Гусева, О.В.Бондарец

43

■ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Блокаторы кальциевых каналов: более 50 лет на страже здоровья

И.Е.Чазова, Ю.В.Жернакова

49

■ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Влияние компонентов метаболического синдрома на уровень стабильных метаболитов оксида азота у больных эссенциальной гипертензией

В.И.Подзолков, А.Е.Брагина, Г.И.Брагина, Н.А.Мурашко

57

■ КАРДИОПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Возможности электрокардиографических и эхокардиографических параметров в диагностике перегрузки правого желудочка у больных артериальной легочной гипертензией

Т.А.Сахнова, Е.В.Блинова, М.А.Саидова, Е.С.Юрасова, О.А.Архипова, Т.В.Мартынюк, В.Г.Трунов, Э.А.Айду, И.Е.Чазова

62

Клинический случай: применение комбинированной патогенетической терапии ингаляционным илопростом в сочетании с ингибитором фосфодиэстеразы 5-го типа силденафилом при идиопатической легочной гипертензии

И.Н.Завырылина, О.А.Архипова, М.А.Саидова, Н.М.Данилов, Т.В.Мартынюк, И.Е.Чазова

66

■ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Первые результаты международного клинического исследования VICTORY: эффективность и безопасность антигипертензивной монотерапии валсартаном и его фиксированной комбинации с гидрохлоротиазидом в разных дозовых режимах у пациентов с артериальной гипертензией 1–2-й степени

И.Е.Чазова, Т.В.Мартынюк от имени группы российских исследователей

71

■ ОБЗОРЫ

Обзор рекомендаций по ведению больных артериальной гипертензией: доказательства и экспертные мнения

И.В.Самородская, С.А.Бойцов

83

Ограничение калорийности пищи – ключ к профилактике сосудистого старения

Я.А.Орлова

89

Соотношение эффективности и безопасности применения статинов с целью первичной и вторичной профилактики: мифы и реальность

С.Р.Гиляревский, М.В.Голшмид, И.М.Кузьмина

96

CONTENTS

■ EXPERT OPINION

Cardioncology: management of arterial hypertension in patients with cancer on chemotherapy

I.E.Chazova, E.V.Oschepkova, M.Yu.Kirillova, G.Ch.Sharipova

6

■ CARDIOLOGY

Comparison of the effectiveness of preparations containing moxonidine during emergency antihypertensive therapy

V.V.Ruksin, O.V.Grishin, M.V.Onuchin

8

Heart rate in patients with arterial hypertension: a possible marker of high risk or independent therapeutic target?

Zh.D.Kobalava, E.K.Shavaroova

13

Autoregulation hemodynamics in pregnancies complicated by hypertensive disorders

R.A.Makarov, S.V.Kinzhalova, N.S.Davydova

19

Effectiveness and safety of indapamide sustained-release in the treatment of post partial hypertension

I.R.Gaisin, A.S.Iskchakova, L.V.Shilina, N.I.Maksimov, Zh.V.Vavilkina, N.P.Sava

24

Fibromuscular dysplasia as the cause of malignant renovascular hypertension in a newborn

V.V.Albot, V.V.Dolgikh, G.V.Gvak, A.V.Pogodina

29

Efficacy and safety of different regimens of fixed combination of perindopril 10 mg/indapamide 2.5 mg in patients with arterial hypertension

E.M.Elfinova, A.V.Aksenova, A.Yu.Litvin, I.E.Chazova

33

Ser49Gly polymorphic markers associations of ADRB1 gene and 4a/4b eNOS gene with hypertension and ischemic heart disease among the population of mountain shoria natives

T.A.Muleroova, E.V.Rubtsova, A.A.Kuz'mina, N.P.Tatarnikova, V.N.Maksimov, M.I.Voevoda, M.Iu.Ogarkov

38

The hardness of the vessel wall in patients with arterial hypertension

O.D.Ostroumova, A.I.Kochetkov, I.I.Kopchenov, T.F.Guseva, O.V.Bondarec

43

■ ANTIHYPERTENSIVE THERAPY

Calcium channel blockers: more than 50 years on guard of health

I.E.Chazova, Yu.V.Zhernakova

49

■ METABOLIC DISTURBANCES

Influence of metabolic syndrome components on the level of nitric oxide stable metabolites in patients with essential hypertension

V.I.Podzolkov, A.E.Bragina, G.I.Bragina, N.A.Murashko

57

■ CARDIOPULMONOLOGY

Possibilities of electrocardiographic and decartographic parameters in the diagnosis of right ventricular overload in patients with pulmonary arterial hypertension

T.A.Sakhnova, E.V.Blinova, M.A.Saidova, E.S.Yurasova, O.A.Arkipova, T.V.Martynyuk,

V.G.Trunov, E.A.Aydu, I.E.Chazova

62

Clinical case: combination therapy with iloprost and sildenafil in the treatment of idiopathic pulmonary hypertension

I.N.Zavyrylina, O.A.Arkipova, M.A.Saidova, N.M.Danylov, T.V.Martynyuk, I.E.Chazova

66

■ RESULTS OF STUDIES

The first results of an international clinical trial VICTORY: the efficacy and safety of antihypertensive valsartan monotherapy and the fixed combination of valsartan and hydrochlorothiazide using different dosage regimens in patients with 1–2 degree arterial hypertension

I.E.Chazova, T.V.Martynyuk on behalf of the group of russian researchers

71

■ REVIEWS

The recommendations review concerning the maintenance of patients with arterial hypertension: evidence and expert opinions

I.V.Samorodskaya, S.A.Boitsov

83

Restriction of caloric intake is a key to prevention of vascular ageing

Ya.A.Orlova

89

The correlation of the efficacy and safety of statins with the aim of primary and secondary prevention: myths and reality

S.R.Gilyarevsky, M.V.Golshmid, I.M.Kuzmina

96

Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания: поиск решений новых проблем

И.Е.Чазова, Е.В.Ощепкова, М.Ю.Кириллова, Г.Х.Шарипова[✉]

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

[✉]register.ihd.rus@gmail.com

Для цитирования: Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Кириллова М.Ю., Шарипова Г.Х. Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания: поиск решений новых проблем. Системные гипертензии. 2015; 12 (2): 6–7.

Cardioncology: management of arterial hypertension in patients with cancer on chemotherapy

I.E.Chazova, E.V.Oschepkova, M.Yu.Kirillova, G.Ch.Sharipova[✉]

A.L.Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiological Scientific-Industrial Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a

[✉]register.ihd.rus@gmail.com

For citation: Chazova I.E., Oschepkova E.V., Kirillova M.Yu., Sharipova G.Ch. Cardioncology: management of arterial hypertension in patients with cancer on chemotherapy. Systemic Hypertension. 2015; 12 (2): 6–7.

Высокая частота сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний среди населения, их сочетание, взаимное отягощение прогноза, в том числе противоопухолевое лечение, потребовали создания специального междисциплинарного направления – кардиоонкологии, активно развивающейся в последние годы в мире. Одним из серьезных побочных эффектов специфической терапии рака является кардиотоксичность, влияющая на смертность этой категории больных вследствие тяжелой сердечной недостаточности, стенокардии, аритмии, артериальной гипертензии (АГ) и тромбоэмболических осложнений. В настоящее время основными направлениями исследований, посвященных решению проблемы кардиотоксического действия противоопухолевой терапии, являются создание новых препаратов с меньшей кардиотоксичностью и разработка алгоритмов своевременного выявления побочных эффектов терапии онкологических заболеваний с использованием ранних маркеров кардиотоксичности [1]. В последние годы появились данные о высокочувствительных маркерах дисфункции левого желудочка, таких как оценка функции с помощью ультразвуковых индексов деформации миокарда (strain, strain rate, speckle tracking) [2]. В отличие от кардиотоксических эффектов противоопухолевой терапии доказательства токсического воздействия химиотерапии на сосудистую стенку только появляются. Представленные в литературе результаты единичных небольших работ демонстрируют структурно-функциональные изменения сосудов на доклинических стадиях развития сердечно-сосудистых заболеваний (увеличение толщины комплекса интима–медиа, повышение скорости пульсовой волны) в ответ на терапию антрациклинами [3–7]. Продemonстрирована значимость ряда биомаркеров, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом при сердечно-сосудистых заболеваниях (высокочувствительный тропонин I, миелопероксидаза и др.), в выявлении пациентов с высоким риском развития кардиотоксического действия противоопухолевой терапии [8, 9].

АГ является важнейшим фактором риска развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, и ее распространенность в общей популяции за последние 10–15 лет существенно не изменилась и составляет около 40% [10, 11]. Распространенность АГ среди пациентов с онкологическими заболеваниями различается, по некоторым данным, от 8 до 80%, однако оценить истинную частоту вновь возникшей АГ, индуцированной химиотерапией, представляется довольно сложным в связи с большой вариабельностью используемых курсовых схем и ввиду недостаточного времени наблюдения за пациента-

ми [12, 13]. Наиболее часто (от 17 до 80%), по данным зарубежной литературы, АГ развивается при применении в схемах противоопухолевой терапии как моноклональных антител, так и ингибиторов тирозинкиназы С, мишенью которых является рецептор эпидермального фактора роста [14]. При применении алкилирующих препаратов частота развития АГ составляет 36%, ингибиторов ДНК-метилтрансферазы – 8–9% [15]. При использовании бевацизумаба у 20–30% регистрируется впервые повышенное преимущественно систолическое артериальное давление, и 11–16% больных впервые требуется назначение антигипертензивной терапии, а у 1% происходит гипертонический криз [16]. Следует отметить, что при назначении сунитиниба у 47% пациентов развивается АГ [17], при приеме сорафениба у 16% больных артериальное давление повышается более чем на 20 мм рт. ст. [18].

Первостепенными задачами антигипертензивной терапии являются предотвращение сердечно-сосудистых осложнений и возможность продолжения курсовой противоопухолевой терапии, так как повышенный уровень артериального давления может служить причиной прерывания приема химиопрепаратов. Однако целесообразным представляется верифицировать потенциальный риск возникновения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы еще до назначения противоопухолевой терапии, а также следует учитывать, что большинство пациентов вероятнее имеют гипертоническую болезнь, чем АГ, индуцированную приемом химиотерапии. В доступной литературе имеются данные исследований, в которых изучались механизмы развития АГ при лечении больных с онкологическими заболеваниями различными химиотерапевтическими препаратами и эффективность назначения при этом разных классов антигипертензивных препаратов. Таким образом, в зависимости от вида применяемой химиотерапии возможен выбор антигипертензивной терапии: есть данные, что для лечения АГ, вызванной ингибиторами фактора роста сосудистого эндотелия, и при циклоспорининдуцированной АГ эффективны ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и/или антагонисты кальция (амлодипин, фелодипин) [19–22]; при применении иммунодепрессантов (микофенолата мофетил) эффективны блокаторы рецепторов ангиотензина 1-го типа (лозартан) [23]; при использовании глюкокортикостероидов оправдано назначение диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, спиронолактона [24]; при применении рекомбинантного эритропоэтина имеется небольшой опыт применения разных классов антигипертензивных препаратов [25].

Назначение таргетной терапии и наблюдение кардиолога должны стать неотъемлемыми составляющими при лечении каждого онкологического больного. В связи с этим появляются медицинские организации с онкокардиологической направленностью и междисциплинарным подходом для наблюдения за этой категорией пациентов (Oncocardiology Clinic/Multidisciplinary Approach). В их сферу деятельности входит лечение пациентов с онкологическими заболеваниями и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений до, во время и в течение длительного времени после проведения специфического лечения. Так, например, в настоящее время в соответствии с базой данных www.clinicaltrials.gov инициировано исследование TITAN (Multidisciplinary Team

Intervention in Cardio-Oncology), в котором планируется сравнить эффективность междисциплинарного подхода по наблюдению за больными раком и стандартного лечения.

Понимание взаимного влияния онкологических и кардиологических заболеваний при их коморбидности имеет важное значение для эффективного лечения данной категории пациентов. Появление новых химиотерапевтических методов лечения, увеличение частоты сердечно-сосудистых заболеваний и рост численности населения делают необходимой выработку единой стратегии лечения таких пациентов кардиологами и онкологами для получения оптимальных результатов лечения и предотвращения их нежелательных последствий.

Литература/References

- Carver JR, Szalda D, Ky B. Asymptomatic cardiac toxicity in long-term cancer survivors: defining the population and recommendations for surveillance. *Semin Oncol* 2013; 40: 229–38.
- Sawaya H, Sebag I, Plana J et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012; 5: 596–603.
- Bar-Joseph H, Ben-Aharon I, Tzabari M et al. In vivo bioimaging as a novel strategy to detect doxorubicin-induced damage to gonadal blood vessels. *PLoS One* 2011; 6: e23492.
- Chaosuwanakit N, D'Agostino R, Hamilton CA et al. Aortic stiffness increases upon receipt of anthracycline chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010; 28: 166–72.
- Drafts BC, Twomey KM, D'Agostino R Jr et al. Low to moderate dose anthracycline-based chemotherapy is associated with early noninvasive imaging evidence of subclinical cardiovascular disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 877–85.
- Kalabova H, Melichar B, Ungermann L et al. Intima-media thickness, myocardial perfusion and laboratory risk factors of atherosclerosis in patients with breast cancer treated with anthracycline-based chemotherapy. *Med Oncol* 2011; 28: 1281–7.
- Mizia-Stec K, Goscińska A, Mizia M et al. Anthracycline chemotherapy impairs the structure and diastolic function of the left ventricle and induces negative arterial remodeling. *Kardiologia* 2013; 71: 681–90.
- Cardinale D, Colombo A, Torrisi R et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3910–6.
- Ky B, Putt M, Sawaya H. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes and trastuzumab. *JACC* 2014; 63 (8): 809–16.
- Чазова И.Е., Ощепкова Е.В. Итоги реализации Федеральной целевой программы по профилактике и лечению артериальной гипертензии в России в 2002–2012 гг. *Вестн. РАМН*. 2013; 2: 4–11. / Chazova I.E., Oshchepkova E.V. Itogi realizatsii Federal'noi tselevoi programmy po profilaktike i lecheniiu arterial'noi gipertenzii v Rossii v 2002–2012 gg. *Vestn. RAMN*. 2013; 2: 4–11. [in Russian]
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2014; 54 (10): 4–12. / Chazova I.E., Zhernakova Yu.V., Oshchepkova E.V. i dr. Rasprostranennost' faktorov riska serdечно-sosudistykh zabolevaniy v rossiiskoi populatsii bol'nykh arterial'noi gipertoniei. *Kardiologiya*. 2014; 54 (10): 4–12. [in Russian]
- Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet* 2007; 370: 2011–9.
- Brookes L. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) data on hypertension. In: American Society of Hypertension 18th Annual Scientific Session. 2003.
- Rini BI, Cohen DP, Lu DR et al. Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 763–73.
- Wijermans PW, Lubbert M, Verhoef G et al. An epigenetic approach to the treatment of advanced MDS: the experience with the DNA demethylating agent 5-aza-2-deoxycytidine (decitabine) in 177 patients. *Ann Hematol* 2005; 84 (Suppl. 1): 9–17.
- Sane DC, Anton L, Brosnihan KB. Angiogenic growth factors and hypertension. *Angiogenesis* 2004; 7: 193–201.
- Chu TF, Rupnick MA. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet* 2007; 370: 2011–9.
- Veronese ML, Mosenkis A, Flaherty KT et al. Mechanisms of hypertension associated with BAY 43-9006. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1363–9.
- Maitland ML, Bakris GL, Black HR et al. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 596–604.
- Copur MS, Obermiller A. An algorithm for the management of hypertension in the setting of vascular endothelial growth factor signaling inhibition. *Clin Colorectal Cancer* 2011; 10: 151–6.
- Nazer B, Humphreys BD, Moslehi J. Effects of novel angiogenesis inhibitors for the treatment of cancer on the cardiovascular system: focus on hypertension. *Circulation* 2011; 124: 1687–91.
- Schmidt A, Gruber U, Bohmig G et al. The effect of ACE inhibitor and angiotensin II receptor antagonist therapy on serum uric acid levels and potassium homeostasis in hypertensive renal transplant recipients treated with CsA. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1034–7.
- Fujihara CK, Noronha IL, Malheiros Antunes GR et al. Combined mycophenolate mofetil and losartan therapy arrests established injury in the remnant kidney. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 283–90.
- Grossman EME. Management of drug-induced and iatrogenic hypertension. In: Hypertension primer. 3rd ed. Dallas, TX: Lippincott Williams & Wilkins, 2003; p. 516–9.
- Luft FC. Erythropoietin and arterial hypertension. *Clin Nephrol* 2000; 53: S61–4.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

Кириллова Мария Юрьевна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отд. регистров сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ РКНПК

Шарипова Гулалом Холмуродовна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд. координации и мониторинга научных программ ФГБУ РКНПК. E-mail: register.ihd.rus@gmail.com

Сравнение эффективности препаратов, содержащих моксонидин, при проведении неотложной антигипертензивной терапии

В.В.Руксин¹, О.В.Гришин², М.В.Онучин³

¹ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова Минздрава России. 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41;

²Отделение скорой медицинской помощи ГБУЗ Городская поликлиника №17. 195176, Россия, Санкт-Петербург, пр. Metallistov, д. 56;

³Отделение скорой медицинской помощи ГБУЗ Городская поликлиника №8. 191023, Россия, Санкт-Петербург, Малая Садовая ул., д. 1

У 163 больных сравнивали терапевтическую эффективность и безопасность однократного сублингвального приема оригинального моксонидина (Физиотенз, «Эбботт») и генерика моксонидина (Тензотран, «Актавис Групп») при оказании скорой медицинской помощи (СМП) в случае повышения артериального давления (АД). Установлено, что оригинальный моксонидин (Физиотенз) и генерик моксонидина (Тензотран) эффективны для оказания СМП при повышении АД, особенно у пациентов с гиперсимпатикотонией. При этом генерик Тензотран снижает АД меньше и позже, чем оригинальный препарат Физиотенз. Нежелательные явления после применения Физиотенза и Тензотрана были не выражены и встречались редко.

Ключевые слова: повышение артериального давления, скорая медицинская помощь, Физиотенз, Тензотран.

✉ruksin@mail.ru

Для цитирования: Руксин В.В., Гришин О.В., Онучин М.В. Сравнение эффективности препаратов, содержащих моксонидин, при проведении неотложной антигипертензивной терапии. Системные гипертензии. 2015; 12 (2): 8–12.

Comparison of the effectiveness of preparations containing moxonidine during emergency antihypertensive therapy

V.V.Ruksin¹, O.V.Grishin², M.V.Onuchin³

¹I.I.Mechnikov State Northwestern Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 191015, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Kirochnaya, d. 41;

²Ambulance unit of Polyclinic №17. 195176, Russian Federation, Saint Petersburg, pr. Metallistov, d. 56;

³Ambulance unit of Polyclinic №8. 191023, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Malaia Sadovaya, d. 1

In 163 patients we compared the therapeutic efficacy and safety of a single sublingual original moxonidine (Fiziotenz, Abbott) and generic moxonidine (Tenzotran, Actavis Group) in the provision of emergency medical services in the case of high blood pressure. It was found that the original moxonidine (Fiziotenz) and generic moxonidine (Tenzotran) are effective to provide emergency medical services with an increase in blood pressure, especially in patients with hypersympathicotonia. At the same time, generic Tenzotran lowers blood pressure less and later than Fiziotenz, the original drug. Adverse effects after using both drugs were not expressed and rare.

Key words: high blood pressure, ambulance, Fiziotenz, Tenzotran.

✉ruksin@mail.ru

For citation: Ruksin V.V., Grishin O.V., Onuchin M.V. Comparison of the effectiveness of preparations containing moxonidine during emergency antihypertensive therapy. Systemic Hypertension. 2015; 12 (2): 8–12.

Актуальность темы

Неотложные состояния, связанные с повышением артериального давления (АД), являются одной из самых частых причин обращения за скорой медицинской помощью (СМП). В подавляющем большинстве случаев для оказания СМП принято использовать такие антигипертензивные препараты (АГП), как нифедипин, каптоприл и клонидин, назначая их внутрь или сублингвально.

Известно, что при проведении плановой терапии моксонидин обладает выраженной терапевтической активностью и достоверно реже вызывает нежелательные явления (НЯ), чем клонидин [1].

В последнее время предложено полностью заменить таблетированную лекарственную форму клонидина селективным агонистом имидазолиновых рецепторов моксонидином для оказания СМП при повышении АД и неосложненных гипертензивных кризах [2].

Впоследствии эффективность и безопасность применения моксонидина при неосложненных гипертензивных кризах были подтверждены в исследовании AVES [3].

На российском фармацевтическом рынке доля генерических препаратов крайне велика и составляет от 78 до 95%, причем у подавляющего большинства генериков данные о терапевтической эквивалентности с оригинальным препаратом отсутствуют. Очевидно, что последнее обстоятельство имеет особое значение при применении генериков для оказания СМП.

Помимо оригинального моксонидина (Физиотенз, «Эбботт»), с которым проводились указанные выше исследования, в Российской Федерации зарегистрировано

Таблица 1. Характеристика больных (n=163)

Показатель	Физиотенз		Тензотран		p<0,05
	АГсимп+ (n=68)	АГсимп- (n=58)	АГсимп+ (n=14)	АГсимп- (n=23)	
Длительность АГ, годы	22,3±1 (20,2–24,4)	19,2±1,3 (16,6–21,7)	21,6±3,3 (14,5–28,7)	22,9±1,9 (18,8–27)	Н/д
Возраст, лет	67,8±1,4 (65–70,6)	64,8±1,6 (61,5–68,1)	67,8±3,5 (60,2–75,5)	68,1±2,2 (63,5–72,7)	Н/д
Женщины	57 (83,8%)	46 (81%)	11 (78,6%)	18 (78,3%)	Н/д
АГ 2-й степени	41 (60,3%)	36 (62,1%)	10 (71,4%)	15 (65,2%)	Н/д
АГ 3-й степени	27 (39,7%)	22 (37,9%)	4 (28,6%)	8 (34,8%)	Н/д
ИБС	61 (89,7%)	45 (77,6%)	11 (78,6%)	20 (86,9%)	Н/д
ХСН	43 (63,2%)	28 (48,3%)	6 (42,9%)	9 (39,1%)	Н/д

Здесь и в табл. 2, 3: АГсимп+ – АГ с гиперсимпатикотонией; АГсимп- – АГ без признаков повышения симпатической активности; ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность; здесь и в табл. 4 н/д – недостаточно.

несколько генериков. Одним из популярных генериков моксонидина является Тензотран («Актавис Групп»).

Цель исследования: сравнить терапевтическую эффективность генерика моксонидина Тензотрана и оригинального моксонидина Физиотенза при проведении неотложной антигипертензивной терапии (АГТ).

Задачи исследования:

1. Сравнить выраженность снижения АД после однократного сублингвального применения Физиотенза и Тензотрана.
2. Сравнить частоту получения терапевтического эффекта Физиотенза и Тензотрана.
3. Сравнить время наступления полного антигипертензивного эффекта Физиотенза и Тензотрана.
4. Сравнить частоту НЯ после однократного применения Физиотенза и Тензотрана.

Материалы и методы исследования

В исследование включали пациентов, обратившихся за СМП в связи с повышением АД, не угрожающим жизни.

В исследование не включали пациентов с неотложными состояниями, угрожающими жизни, которые имели противопоказания к приему моксонидина, и пациентов, которые приняли любые АГП перед прибытием бригады СМП.

Моксонидин в дозе 0,4 мг назначали сублингвально однократно. Использовали оригинальный моксонидин Физиотенз («Эбботт») и генерик моксонидина Тензотран («Актавис Групп»).

В исследование включены 163 пациента, средний возраст составил $66,8 \pm 0,9$ года. Длительность артериальной гипертензии (АГ) – $21,3 \pm 0,7$ года. Исходное систолическое АД (САД) – $195,6 \pm 1,5$, диастолическое (ДАД) – $104,8 \pm 1,2$ мм рт. ст.

В зависимости от назначенного АГП пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли больные, получившие Физиотенз, во 2-ю – Тензотран. Каждую группу подразделяли на 2 подгруппы. В одну подгруппу включали пациентов с клиническими признаками гиперсимпатикотонии, в другую – пациентов без признаков повышения симпатической активности.

Характеристика пациентов в группах и подгруппах представлена в табл. 1.

Как видно из табл. 1, группы и подгруппы были сопоставимы по представленным показателям. Большая часть пациентов имели в анамнезе АГ 2 или 3-й степени, страдали сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Всем больным проводили традиционное клиническое обследование до оказания СМП и в процессе лечения. Определяли частоту сердечных сокращений (ЧСС), проводили электрокардиографию, АД измеряли методом Короткова дважды (учитывали минимальные значения).

Повышение симпатической активности диагностировали по таким клиническим признакам вегетативной бури, как возбуждение, гиперемия лица, сердцебиение, преимущественное повышение САД с большой пульсовой разницей, увеличение ЧСС >85 уд/мин.

Эффективным и безопасным считали снижение АД не менее чем на 15%, но не более чем на 25% от исходной величины при условии полного исчезновения или значительного уменьшения выраженности жалоб [4, 5].

Статистическая обработка

Статистическую обработку полученного материала проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows 8.0.550. Проверка эмпирического закона распределения переменных показала согласие с теоретическим законом нормального распределения по Шапиро–Уилку ($p > 0,05$), поэтому для описания числовых характеристик и количественных признаков использовали среднее арифметическое и среднюю квадратическую ошибку. В качестве порогового уровня статистической значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Изменения основных показателей гемодинамики после приема препаратов представлены в табл. 2. Из

Таблица 2. Изменения основных показателей гемодинамики

Показатель	Время	Физиотенз		Тензотран		Различия достоверны между подгруппами
		АГсимп+ (n=68)	АГсимп- (n=58)	АГсимп+ (n=14)	АГсимп- (n=23)	
		1	2	3	4	
САД, мм рт. ст.	а) до лечения	195,7±2,5 (190,8–200,7)	191,7±2,9 (185,6–197,6)	200,8±4,2 (196,7–201,8)	199,6±2,5 (194,4–204,7)	а–б; а–в; б–в
	б) через 30 мин	151,9±2,6 (146,8–157)	158±2,5 (153,1–162,9)	170±3,9 (161,4–178,6)	167,8±2,1 (163,5–172,1)	1–3; 1–4; 2–3; 2–4; б–а; б–в
	в) через 60 мин	140±1,3 (137,3–142,7)	129,8±1,8 (126,1–133,5)	156,4±3,1 (149,5–163,3)	155±1,9 (150,9–159)	1–2; 1–3; 1–4; 2–3; 2–4; в–а; в–б
ДАД, мм рт. ст.	а) до лечения	101,2±1,5 (98,2–104,3)	103,7±2,4 (98,9–108,5)	102,9±2,3 (99,2–109,1)	104,8±2 (99,6–110,2)	а–б; а–в; б–в
	б) через 30 мин	82,3±1 (80,2–84,3)	89,5±1,7 (85,9–92,9)	95,8±1,9 (91,6–100,1)	93,3±1,7 (89,7–96,9)	1–2; 1–3; 1–4; б–а; б–в
	в) через 60 мин	83,6±0,7 (82,2–84,9)	78,8±0,7 (77,4–80,2)	87,7±1,4 (84,6–90,9)	85,3±1,2 (82,8–87,7)	1–2; 1–3; 2–3; 2–4; в–а
ЧСС, уд/мин	а) до лечения	92,5±0,7 (91–94)	74,5±1 (72,4–76,6)	95,2±2,9 (88,8–101,5)	81,2±0,9 (79,2–83,2)	1–2; 1–4; 2–3; 2–4; 3–4; а–б; а–в; б–в
	б) через 30 мин	81,9±0,4 (81–82,8)	69,9±0,8 (68,5–71,5)	87,2±1,6 (83,6–90,7)	77,7±0,7 (76,1–79,2)	1–2; 1–3; 1–4; 2–3; 2–4; 3–4; б–а; б–в
	в) через 60 мин	77,5±0,5 (76,5–78,5)	67,3±1,2 (64,8–69,9)	82,5±2,2 (77,7–87,4)	75,8±0,8 (74,2–77,5)	1–2; 1–3; 2–3; 2–4; 3–4; в–а; в–б

Таблица 3. Эффективность АГТ (n=163)

Показатель		Физиотенз		Тензотран		p<0,05
		АГсимп+ (n=68)	АГсимп- (n=58)	АГсимп+ (n=14)	АГсимп- (n=23)	
		1	2	3	4	
Эффективность, %	Через 30 мин	91,2	56,8	64,2	60,9	1–2; 1–3; 1–4
	Через 60 мин	91,2	56,8	87,5	60,9	1–2; 1–4; 2–3

Рис. 1. Изменения САД (%) после однократного сублингвального приема Физиотенза и Тензотрана у пациентов: а – с гиперсимпатикотонией; б – без признаков повышения симпатической активности.

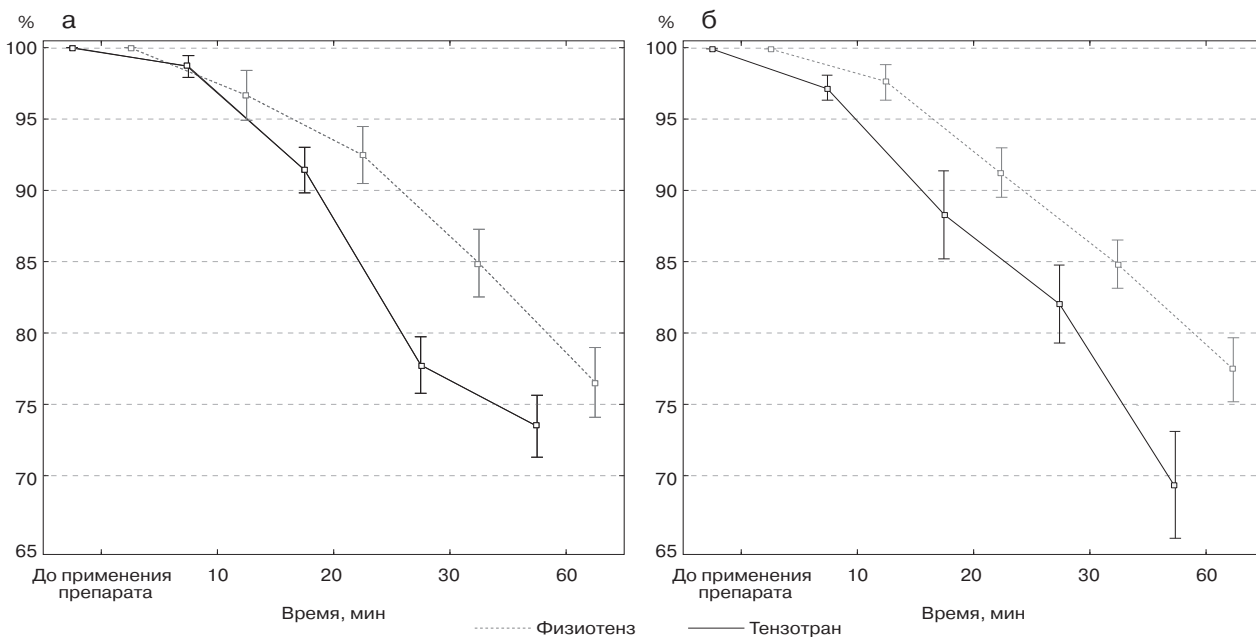
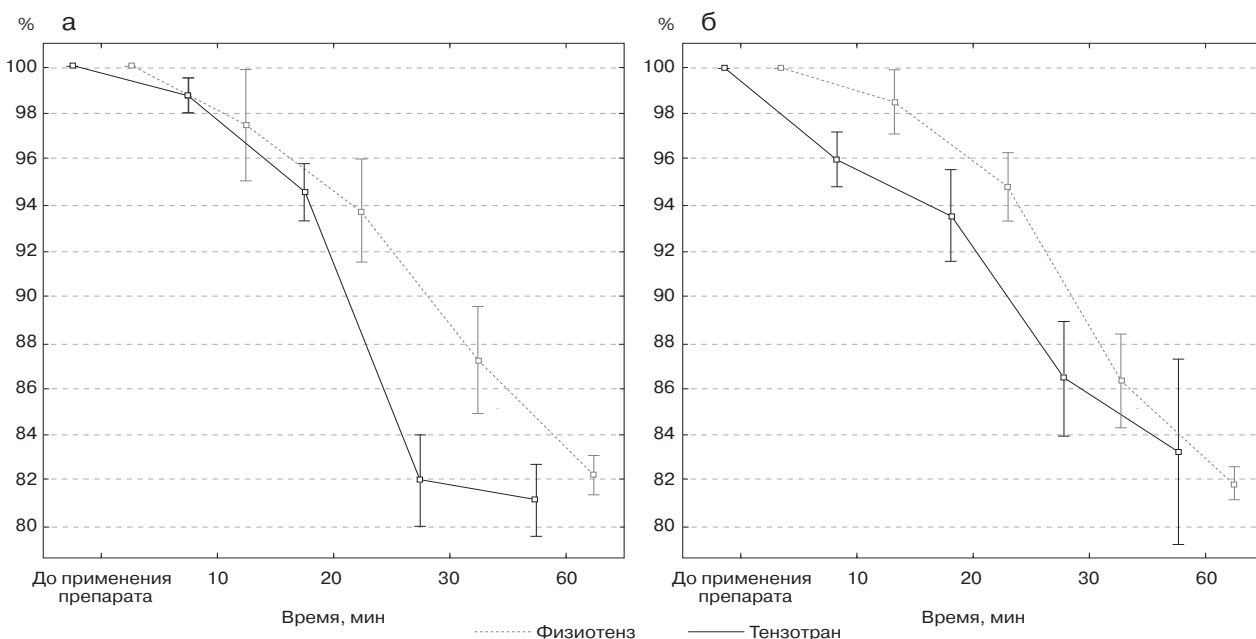


Рис. 2. Изменения ДАД (%) после однократного сублингвального приема Физиотенза и Тензотрана у пациентов: а – с гиперсимпатикотонией; б – без признаков повышения симпатической активности.



нее следует, что и у пациентов с гиперсимпатикотонией, и у пациентов без признаков повышения симпатической активности через 30 и 60 мин САД, ДАД и ЧСС Физиотенз снижал достоверно сильнее, чем Тензотран.

Эффективность неотложной АГТ представлена в табл. 3. В ней показано, что частота достижения положительного результата лечения при применении Физиотенза через 30 мин была достоверно выше, чем при применении Тензотрана.

Через 60 мин после сублингвального применения Физиотенза или Тензотрана по частоте достижения положительного терапевтического эффекта препараты достоверно не различались.

На рис. 1 и 2 представлены изменения САД и ДАД после однократного сублингвального приема Физиотенза и Тензотрана.

На рис. 1 видны временные различия в изменении САД после приема Физиотенза и Тензотрана, на рис. 2 – в изменении ДАД.

На рис. 3 представлены изменения ЧСС после однократного сублингвального назначения Физиотенза и Тензотрана.

На рис. 3 отчетливо видно отставание терапевтического эффекта генерика Тензотрана от эффектов оригинального моксонидина Физиотенза.

В табл. 4 представлены НЯ, отмеченные после однократного сублингвального приема изучаемых АГП.

Как видно из табл. 4, НЯ при применении как оригинального моксонидина (Физиотенза), так и генерика (Тензотрана) встречаются редко.

Чрезмерное снижение АД не наблюдалось ни у одного пациента из 163.

Таким образом, показано, что препараты, имеющие одно и то же международное непатентованное название,

Рис. 3. Изменения ЧСС (%) после однократного сублингвального приема Физиотенза и Тензотрана у пациентов: а – с гиперсимпатикотонией; б – без признаков повышения симпатической активности.

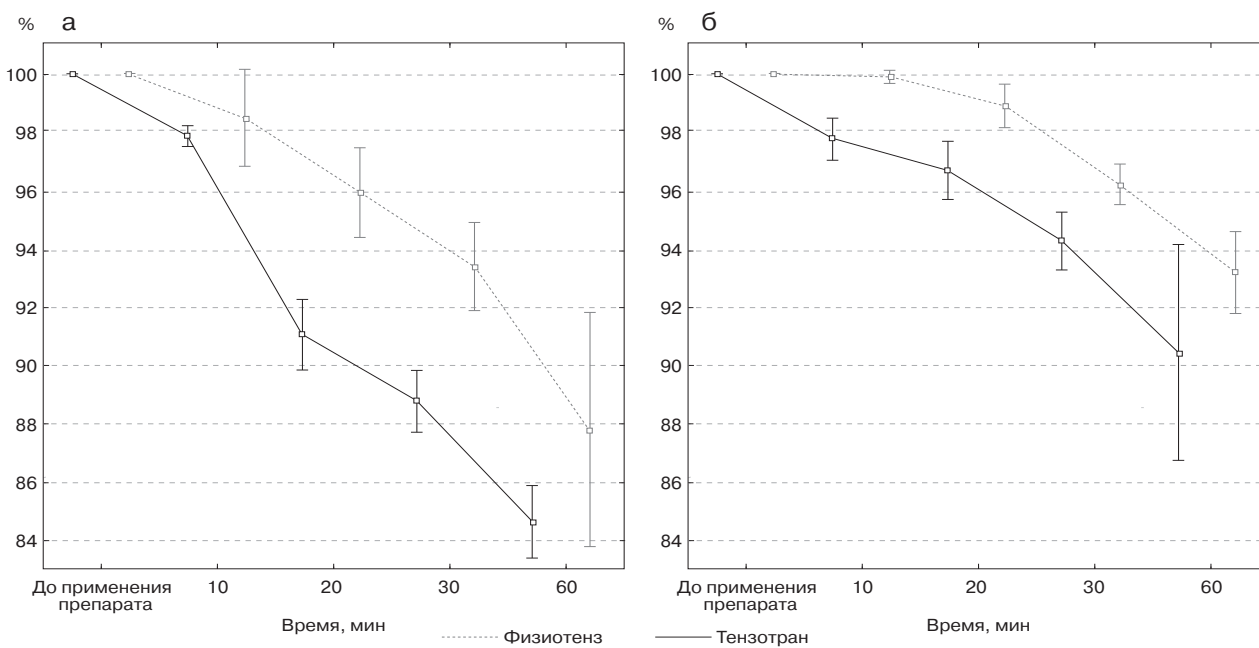


Таблица 4. НЯ после приема Физиотенза и Тензотрана (n=163)

НЯ	Физиотенз (n=126)		Тензотран (n=37)		p<0,05
	абс.	%	абс.	%	
Головокружение	9	7,1	0	0	Н/д
Усиление головной боли	5	3,9	1	2,7	Н/д
Ощущение жара	5	3,9	1	2,7	Н/д
Сонливость	16	12,7	2	5,4	Н/д
Сухость во рту	12	9,5	2	5,4	Н/д

при оказании СМП могут значимо различаться как по терапевтической активности, так и по времени, необходимому для получения полного эффекта.

Очевидно, что для оказания СМП предпочтительно использование оригинальных лекарственных средств. При отсутствии оригинальных лекарственных средств в первую очередь следует применять те генерики, эффективность, безопасность и особенности применения которых изучены в urgentных ситуациях.

Выводы

1. Оригинальный моксонидин (Физиотенз) и генерик моксонидина (Тензотран) эффективны для оказания

СМП при повышении АД. Эффективность Физиотенза и эффективность Тензотрана у пациентов с гиперсимпатикотонией выше, чем у пациентов без признаков повышения симпатической активности.

2. Оригинальный моксонидин Физиотенз снижает АД сильнее и быстрее, чем генерик моксонидина Тензотран.
3. Применение генерика моксонидина Тензотрана для оказания СМП эффективно, однако снижение АД с помощью Тензотрана занимает больше времени, чем при использовании оригинального препарата Физиотенза.
4. НЯ после применения Физиотенза и Тензотрана встречаются редко и выражены умеренно.

Литература/References

1. Udvary F et al. Haemodynamic effects of a new centrally acting antihypertensive agent moxonidine as compared to clonidine. Eur J Pharmacol 1990; 183: 2064.
2. Рукин В.В., Гришин О.В., Кузнецов А.В. и др. Сравнение эффективности и безопасности клонидина и моксонидина, для оказания неотложной помощи. Скорая мед. помощь. 2009; 10 (4): 13–20. / Ruksin V.V., Grishin O.V., Kuznetsov A.V. i dr. Sravnenie effektivnosti i bezopasnosti klonidina i moksonidina, dlya okazaniya neotlozhnoy pomoshchi. Skoraya med. pomoshch'. 2009; 10 (4): 13–20. [in Russian]
3. Терещенко С.Н., Гапонова Н.И., Абдрахманов В.Р. и др. Рандомизированное многоцентровое сравнительное исследование эффективности моксонидина у больных с неосложненным гипертоническим кризом (AVES). Артериальная гипертензия. 2011; 17 (4): 316–24. / Tereshchenko S.N., Gaponova N.I., Abdrakhmanov V.R. i dr. Randomizirovannoe mnogotsentrovoye sravnitel'noye issledovanie effektivnosti moksonidina u bol'nykh s neoslozhnennym gipertonicheskim krizom (AVES). Arterial'naya gipertenziya. 2011; 17 (4): 316–24. [in Russian]
4. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. Системные гипертензии. 2010; 3: 5–27. / Chazova I.E., Ratova L.G., Boytsov S.A. i dr. Diagnostika i lechenie arterial'noy gipertenzii. Rekomendatsii Rossiyskogo meditsinskogo obshchestva po arterial'noy gipertonii i Vserossiyskogo nauchnogo obshchestva kardiologov. Sistemic Hypertension. 2010; 3: 5–27. [in Russian]
5. Battegay E, Lip G, Bakris G. Hypertensive emergencies and urgencies: Uncontrolled severe hypertension. In: Hypertension – Principles and Practice. 2005; p. 651–69.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Рукин Виктор Викторович – д-р мед. наук, проф. каф. скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова. E-mail: ruksin@mail.ru

Гришин Олег Валерьевич – врач отд-ния скорой медицинской помощи ГБУЗ Городская поликлиника №17

Онучин Михаил Вячеславович – врач отд-ния скорой медицинской помощи ГБУЗ Городская поликлиника №8

Частота сердечных сокращений у больных артериальной гипертонией: возможный маркер повышенного риска или самостоятельная терапевтическая мишень?

Ж.Д.Кобалава, Е.К.Шаварова[✉]

ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов. 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

В статье приведены данные по влиянию снижения частоты сердечных сокращений (ЧСС) у лиц с артериальной гипертонией (АГ) в отношении снижения сердечно-сосудистого риска у данной категории пациентов. В рутинной практике можно рассматривать повышенную ЧСС как возможный фактор сердечно-сосудистого риска, однако ЧСС не включена в основные калькуляторы риска в рамках первичной профилактики. Европейские эксперты по АГ советуют назначать ритмурежающие препараты лицам с субъективно плохой переносимостью тахикардии. Пациенты должны быть информированы о благотворном влиянии регулярных аэробных физических нагрузок в отношении контроля ЧСС и АД. Достижение целевых цифр АД остается непревзойденным приоритетом в ведении больного с гипертонической болезнью.

Ключевые слова: артериальная гипертония, частота сердечных сокращений, риск сердечно-сосудистых осложнений.

[✉]eshavarova@university-cacp.com

Для цитирования: Кобалава Ж.Д., Шаварова Е.К. Частота сердечных сокращений у больных с артериальной гипертонией: возможный маркер повышенного риска или самостоятельная терапевтическая мишень? Системные гипертензии. 2015; 12 (2): 13–18.

Heart rate in patients with arterial hypertension: a possible marker of high risk or independent therapeutic target?

Zh.D. Kobalava, E.K. Shavarova[✉]

Peoples' Friendship University of Russia. 117198, Russian Federation, Moscow, ul. Miklukho-Maklaya, d. 6

The article shows the data concerning the effect of lowering the heart rate (HR) in patients with arterial hypertension (AH), in case of cardiovascular risk reduction in this category of patients. In the routine practice, the high HR can be considered as a possible cardiovascular risk factor, but HR is not included in the basic risk calculators as part of primary prevention. The European AH experts advise to prescribe the drugs with the effect of lowering the heart rate in people with subjective poor tolerance to the tachycardia. The patients should be informed about the beneficial effects of the regular aerobic physical activity concerning the management of HR and BP. The Achieving target BP levels is remained the main priority in the management of patient with hypertensive disease.

Key words: arterial hypertension, heart rate, the risk of cardiovascular complications.

[✉]eshavarova@university-cacp.com

For citation: Kobalava Zh.D., Shavarova E.K. Heart rate in patients with arterial hypertension: a possible marker of high risk or independent therapeutic target? Systemic Hypertension. 2015; 12 (2): 13–18.

Частота сердечных сокращений (ЧСС) является одним из самых простых параметров, анализируемых кардиологом, и составляет обычно от 60 до 80 уд/мин, но может превышать 100 уд/мин у детренированных лиц, ведущих малоподвижный образ жизни, или составлять менее 30 уд/мин у профессиональных спортсменов. В опубликованных в последние десятилетия научных работах внимание исследователей неоднократно фокусировалось на роли ЧСС в прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Данные эпидемиологических исследований позволили предположить, что ЧСС покоя и особенности восстановления ЧСС после физических нагрузок, отражающие преимущественно тонус парасимпатической нервной системы, а также вариабельность сердечного ритма коррелируют с риском сердечно-сосудистой смертности (ССС) и могут отчасти определять продолжительность жизни.

ЧСС как независимый фактор риска повышенной смертности

Впервые результаты исследования, продемонстрировавшие взаимосвязь между повышенной ЧСС и сердечно-сосудистой заболеваемостью, были опубликованы в 1940 г. [1]. Достоверная взаимосвязь тахикардии с повышенной общей смертностью и СССР подтверждена в дальнейшем в целом ряде наблюдений [2–5].

Двадцатитрехлетнее наблюдение за мужчинами среднего возраста (n=5713) исходно без клинических про-

явлений ССЗ показало, что среди лиц с ЧСС покоя более 75 уд/мин риск внезапной смерти от инфаркта миокарда повышен в 3,5 раза, среди лиц с недостаточным приростом ЧСС во время физической нагрузки (менее 89 уд/мин) – в 4 раза после поправки по возрасту, курению, уровню физической активности, наличию сахарного диабета (СД), индексу массы тела, уровню артериального давления (АД), холестерина [6].

Предсказательная прогностическая ценность повышенной ЧСС в покое в отношении общей смертности подтверждена в 18-летнем исследовании японской мужской популяции среднего возраста (n=573). Пациенты были разделены на 5 групп в зависимости от ЧСС покоя, и после поправки по возрасту, уровню АД, мочевой кислоты и холестерина наиболее низкий риск смерти (14,3%) отмечен в группе с ЧСС 60–69 уд/мин, а наиболее высокий (38,2%) – с ЧСС более 90 уд/мин, таким образом, относительный риск (ОР) в последней группе был более чем в 2,5 раза выше [7].

В исследовании FINE изучено влияние сердечно-сосудистых факторов, таких как возраст, систолическое АД, уровень липопротеинов высокой и низкой плотности, индекс массы тела, ЧСС и курения, на 10-летний риск общей смертности у пожилых людей европейской популяции (n=2285). Из перечисленных факторов риска только возраст, ЧСС и курение являлись независимыми предикторами общей смертности у пожилых [8].

Суммарно более 30 исследований были посвящены проблеме взаимосвязи ЧСС и смертности у исходно здо-

ровых лиц, среди них ассоциация с общей смертностью не доказана лишь в 2, а ССС – в 6 работах. В большинстве же ЧСС расценена как самостоятельный фактор повышенного риска.

Изучение независимой предсказательной ценности ЧСС в отношении ССС у лиц с АГ представляет особую задачу. Нередко увеличение ЧСС сопровождается повышенным АД, особенно у лиц с усиленным симпатическим тонусом [9–12]. Это может быть связано с тем, что и в патогенезе артериальной гипертензии (АГ), и тахикардии особое место занимает активация симпатической нервной системы. В 1980-е годы впервые выполнен анализ этих взаимосвязей в крупных эпидемиологических исследованиях, таких как Чикагское и Фремингемское, в том числе и у пациентов с АГ [2, 13, 14].

Результаты 36-летнего Фремингемского наблюдения позволили высказать предположение о том, что ЧСС может считаться независимым предиктором ССС у лиц с нелеченой АГ ($n=4530$, возраст от 35 до 74 лет), поскольку с увеличением ЧСС на 40 уд/мин с поправкой на возраст и систолическое АД ОР общей смертности повышался в 2,18 и 2,14 раза для мужчин и женщин соответственно; ОР ССС – в 1,68 и 1,70 раза для мужчин и женщин соответственно [15]. Дополнительно проводился анализ серий наблюдений, когда весь период исследования делился на 6-летние интервалы, в каждом из которых отдельно оценивался риск общей и ССС в зависимости от исходных значений ЧСС за 6 лет, 4 и 2 года каждого периода. Отсутствие достоверных различий в результатах по каждому из этих отдельных периодов подтвердило гипотезу о том, что ЧСС не может рассматриваться только как индикатор уже имеющейся у пациента хронической сердечно-сосудистой патологии, а обладает собственной прогностической ценностью.

В исследовании Syst-Eur у нелеченых (группа плацебо) пожилых больных с изолированной АГ и ЧСС >79 уд/мин (верхний квинтиль) риск общей смертности был выше в 1,89 раза, ССС – в 1,6 раза по сравнению с пациентами с ЧСС <79 уд/мин. Регрессионный анализ продемонстрировал, что предиктором смерти были ЧСС ($p<0,01$), возраст ($p<0,01$), уровень креатинина ($p=0,01$), наличие СД ($p=0,02$), ССЗ в анамнезе ($p=0,01$), уровень триглицеридов ($p=0,02$), курение ($p=0,04$). Амбулаторное измерение ЧСС по сравнению с измеренной в клинике ЧСС не добавляло прогностической информации. Среди пациентов, получавших активное лечение, слабая взаимосвязь ЧСС и смертности исчезала после поправки по прочим факторам риска [16].

В другом крупном популяционном исследовании подтверждена значимая взаимосвязь учащения ЧСС (>80 уд/мин) и ССС среди мужчин – ее ОР с поправкой по другим факторам риска составил 1,48 среди лиц моложе 55 лет и 1,32 среди лиц старше 55 лет [17].

Однако некоторые вопросы, в частности сложное взаимодействие между ЧСС, АД, дислипидемией, другими факторами риска, остаются открытыми [9, 18]. Механизмы, лежащие в основе взаимосвязи АД и ЧСС с ССС, мало изучены. В экспериментальных работах показано, что слабость и повреждения эластических волокон артериальной стенки связаны с их способностью к деформации. В работах *in vivo* показано, что повреждение эластических волокон артериальной стенки в первую очередь зависит от среднего АД, в то время как способность к деформации наиболее связана с амплитудой пульсового давления, а также цикличностью, обусловленной ЧСС. У обезьян формирование атеросклеротической бляшки в сонных артериях прямо коррелирует с ЧСС, в то время как снижение последней замедляет прогрессирование атеросклероза [19, 20]. В клинических исследованиях высокая жесткость артериальной стенки, основная детерминанта ударного давления, достоверно взаимосвязана с повышенной ЧСС даже после поправки по возрасту и уровню АД [21]. Поэтому, анализируя взаимосвязи АД и ЧСС,

важно оценить возможность кумулятивного эффекта пульсового давления и ЧСС на ССС. Эта задача была реализована в крупном французском популяционном исследовании, выполненном A.Benetos и соавт. в стране с относительно низким сердечно-сосудистым риском [22]. Целью исследования было изучение влияния повышенной ЧСС на смертность в подгруппах в зависимости от возраста, пола и уровня АД, для чего 19 386 лиц (63% – мужчины) в возрасте от 40 до 69 лет, обратившихся с целью профилактического осмотра, разделили на 4 группы в зависимости от ЧСС и наблюдали на протяжении 20 лет. Как среди мужчин, так и среди женщин ЧСС являлась достоверным предиктором несердечно-сосудистой смертности. ОР ССС у мужчин после поправки по возрасту и другим факторам риска в группах с ЧСС 60–80, 81–100, более 100 уд/мин составил соответственно 1,35, 1,44, 2,18 по сравнению с группой с ЧСС <60 уд/мин, причем данная закономерность отмечена как среди лиц с нормальным АД, так и среди лиц с АГ. Интересно, что смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) повышалась с увеличением ЧСС достоверно только у пациентов с АГ, нормотензивные лица имели аналогичную тенденцию, которая не являлась статистически значимой. Влияния ЧСС на ССС у женщин отмечено не было. Таким образом, были сделаны выводы о том, что взаимосвязь ЧСС с ССС у мужчин, во-первых, обусловлена преимущественно повышением смертности от коронарных событий, во-вторых, не зависит от возраста и уровня АД, в-третьих, ассоциирована с уровнем пульсового давления – у пациентов с высоким пульсовым давлением (выше 65 мм рт. ст.) повышение ЧСС не сопровождалось увеличением ССС.

Суммируя результаты опубликованных на сегодняшний день исследований, можно сказать, что ни в одном из них не было опровергнуто отрицательное влияние повышенной ЧСС на ССС. Однако всегда ли это влияние абсолютно независимо от прочих факторов риска? Так, в работе A.Reunanen и соавт., наблюдавших более 10 тыс. человек около 23 лет, включение в расчетную модель АД меняло статистическую значимость взаимосвязи ЧСС с ССС на недостоверную [23]. Исследователи сделали вывод о том, что высокая ЧСС является достоверным неспецифическим предиктором смертности, однако повышенный риск ССС должен объясняться взаимосвязью ЧСС с повышенным АД.

Сходные выводы об исчезновении взаимосвязи повышенной ЧСС и смертности после поправки по другим факторам риска первоначально были сделаны в Чикагском и Парижском популяционных исследованиях [2, 4], однако дополнительный анализ, включавший более длительный период наблюдения, опроверг эти заключения. Повторное обследование чикагской когорты спустя 20 лет подтвердило, что для мужчин и женщин в возрасте 40–59 лет ЧСС является независимым предиктором ССС после поправки по факторам риска [24]. Аналогично пересмотр данных Парижского проспективного исследования по результатам более длительного наблюдения обнаружил достоверную взаимосвязь ЧСС с внезапной смертью и фатальным инфарктом миокарда даже после поправки по возрасту, индексу массы тела, курению, уровню АД, липидов, наличию СД и анамнеза внезапной смерти или инфаркта миокарда у родственников [25].

Сходные закономерности подтвердили результаты опубликованного в 2013 г. 6-летнего исследования Copenhagen Holter Study, в которое включали пациентов без предшествующего анамнеза кардиальной патологии. Частота сердечно-сосудистых событий и общей смертности оценивалась в зависимости от исходных значений ЧСС (см. рисунок). Повышение риска отмечено начиная с 70 уд/мин ЧСС покоя и среднесуточной ЧСС, однако для средней ночной ЧСС отрезной точкой можно считать 60 уд/мин [26].

Таким образом, в большинстве исследований с участием исходно здоровых лиц взаимосвязь ЧСС и общей

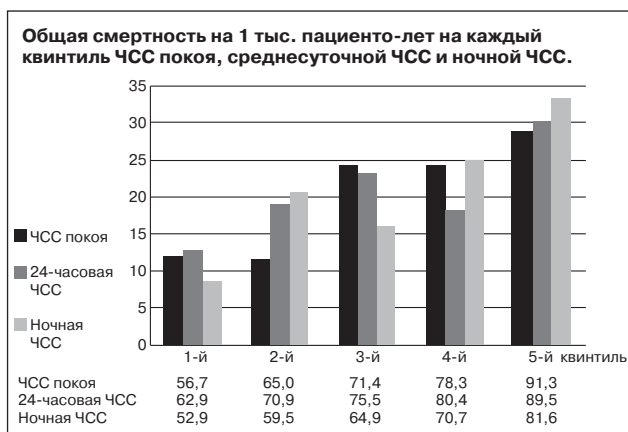
смертности и/или ССС являлась достоверной даже после поправки по другим традиционным факторам риска атеросклероза. Подобная же ассоциация справедлива для лиц с АГ, ИБС [27–32], сердечной недостаточностью [33], СД [34].

В опубликованном в 2006 г. согласительном документе Европейского гипертензивного общества проанализированы результаты 51 исследования, что позволило сделать заключение о несомненной взаимосвязи учащения ЧСС и повышенного риска общей и ССС, которая не зависит от сопутствующих факторов риска [35]. Предсказательная ценность повышенной ЧСС в отношении смертности сохранялась даже после включения в статистическую модель таких факторов, как физическая активность, легочные объемы, применение β -адреноблокаторов (β -АБ) или антигипертензивная терапия, уровень гемоглобина, вариабельность сердечного ритма, лодыжечно-плечевой индекс, гипертрофия левого желудочка. Предсказательная ценность ЧСС в отношении повышения смертности справедлива для всех возрастных групп, воспроизводима в большинстве исследований у мужчин и менее постоянно – у женщин. Прогностическое значение ЧСС сохранялось даже после исключения из анализа первых лет наблюдения.

Повышенная ЧСС: роль генетических и внешних факторов

Механизмы, обуславливающие ускорение ЧСС, многообразны. В работе B.Singh подчеркивается вклад генетических факторов как основной детерминанты ЧСС покоя. В Фремингемском исследовании наследуемость ЧСС анализировалась при помощи оценки корреляции между братьями и сестрами после поправки по основным влияющим факторам и составила 21%, в работе L.Martin и соавт. получены сходные значения – 26% [36, 37]. K.Rana-de и соавт., анализируя кандидатные гены, выявили взаимосвязь повышенной ЧСС и сер49-гли полиморфизма β_1 -адренорецепторов [38]. У лиц, гомозиготных по серину, отмечалась самая высокая ЧСС покоя. J.Wilk и соавт. описали связь повышенной ЧСС с особенностями полиморфизма генов четвертой хромосомы [39]. Тем не менее выявленные генетические особенности не могут быть единственными детерминантами, определяющими частоту сердечного ритма. B.Singh показал, что факторы внешней среды, такие как индекс массы тела, систолическое и диастолическое АД, курение, потребление алкоголя, играют как минимум не менее значимую роль в поддержании ЧСС и вариабельности сердечного ритма (13–40% против 12–23%). L.Martin и соавт. сообщают, что у лиц (особенно женщин) с повышенной ЧСС отмечаются достоверно более высокие значения уровней инсулина и глюкозы, окружности талии, индекса массы тела, диастолического АД, основных компонентов метаболического синдрома. Это позволило S.Cook и соавт. поднять вопрос о возможной патогенетической связи повышенной ЧСС покоя и синдрома инсулинорезистентности [40]. Недостающим звеном в этой цепочке может стать дефект биодоступности оксида азота (NO), который вовлечен в автономную регуляцию сердечно-сосудистой системы [41]. В коронарных артериях NO участвует в парасимпатической вазодилатации и подавляет симпатическую вазоконстрикцию, NO также модулирует миокардиальную сократительную способность в ответ как на холинергическую, так и β -адренергическую стимуляцию [42–46]. Особенно важно, что NO влияет на автономную регуляцию ЧСС, усиливая парасимпатический тонус как у здоровых лиц, так и у больных с сердечной недостаточностью [47]. ЧСС может рассматриваться как интегральный показатель влияния вегетативной нервной системы на регуляцию функции сердца.

Европейские эксперты склоняются к необходимости дальнейших исследований в этой области при непрерывном соблюдении требований к корректному измерению ЧСС.



Проблема измерения ЧСС в клинических исследованиях

ЧСС зависит от множества внешних и внутренних факторов, таких как физическая активность, положение тела, курение, употребление алкоголя, кофеинсодержащих напитков, а также от методологии ее измерения (пальпаторно или с помощью электрокардиографии, число измерений, опыт исследователя). В обзоре 56 исследований, опубликованных в ведущих кардиологических журналах, в подавляющем большинстве работ, даже тогда когда ЧСС является одной из основных определяемых детерминант, метод и условия измерения ЧСС не находят строгого научного описания [48]. Европейские эксперты рекомендуют определять ЧСС при помощи пальпации пульса двукратно в течение 30 с (не менее 30–40 сердечных циклов, таким образом, у лиц с брадикардией может потребоваться измерение ЧСС за 1 мин) у удобно сидящего на стуле пациента, не скрещивающего ноги, после 5-минутного отдыха. При наличии гипертонии «белого халата» отдых должен длиться более 5 мин. Измерение АД в положении сидя приемлемо для эпидемиологических исследований и рутинной клинической практики, в экспериментальных исследованиях, требующих более длительного покоя для достижения стабильной гемодинамики, возможно измерение ЧСС в положении лежа. Желательно позаботиться о том, чтобы в комнате была комфортная температура воздуха, недопустим резкий шум [16]. У лиц с ортостатической гипертонией ЧСС следует измерять после каждого измерения АД, в том числе в положении стоя.

Значения ЧСС могут быть выше при измерении доктором, чуть ниже при измерении медсестрой и самыми низкими при контроле АД при помощи автоматического устройства без участия медицинского персонала [49].

Основные доказательства прогностической ценности ЧСС были получены в исследованиях, где ЧСС измеряли в условиях покоя. Однако ЧСС покоя имеет крайне высокую вариабельность и зависит от многих факторов. G.Mancia и соавт. выявили влияние пребывания в кабинете врача на изменение ЧСС пациента, отметив прирост в среднем на 16, а максимально – на 45 уд/мин [50]. Это позволило предположить, что измерение ЧСС амбулаторно при суточном мониторинге или самоконтроле в домашних условиях отражает истинные значения ЧСС пациента. Так, при анализе ЧСС исходно и через 3 мес лучшую воспроизводимость подтвердил амбулаторный метод по сравнению с офисным измерением ЧСС [51]. Особенно низкой воспроизводимостью при офисном измерении отличалась ЧСС, превышающая 85 уд/мин.

Возможно, амбулаторное измерение ЧСС обладает большей ценностью в отношении прогноза сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности? Отрицательный ответ на этот вопрос получен в японском исследовании, где ни средненочные, ни средненочные значения ЧСС не были взаимосвязаны с ССС, но обладали предсказательной ценностью в отношении несердечной смертности [52]. Следует отметить, что в данной группе преоблада-

дали женщины (64%), что могло повлиять на результаты. Тем не менее аналогичные результаты получены при анализе 6 популяционных исследований, в которых также использовали суточное мониторирование ЧСС [53]. Результаты исследования Syst-Eur продемонстрировали, что суточное мониторирование ЧСС также не добавляет ценной информации для стратификации сердечно-сосудистого риска в популяции пожилых больных с систолической гипертонией [16].

К сожалению, еще меньше сведений накоплено в отношении самоконтроля ЧСС. В упомянутом японском исследовании отмечено увеличение риска смертности на 17% при увеличении ЧСС на 5 уд/мин, измеренного больным в домашних условиях. В то время как в исследовании PAMELA взаимосвязи измеренной дома ЧСС и смертности получено не было [54].

ЧСС может снижаться при повторных измерениях, это обусловлено адаптацией к незнакомым условиям медицинского помещения. В исследовании HARVEST ЧСС уменьшалась на 2 уд/мин в течение 2 мес наблюдения [55]. Однако эта вариабельность очень индивидуальна и может быть значимо выше в ряде случаев. Исследование CASTEL подтвердило прогностическую значимость исходного уровня ЧСС в отношении ССС, при том что расчет среднего из трех измерений ЧСС существенно не изменял картину [56]. Для адекватной оценки ЧСС покоя у большинства пациентов достаточными представляются два последовательных измерения.

Является ли повышенная ЧСС терапевтической мишенью у лиц с АГ?

На сегодняшний день большинство данных, подтверждающих важность снижения ЧСС, являются ретроспективными и получены для пациентов, перенесших инфаркт миокарда или страдающих сердечной недостаточностью [49]. У этих категорий пациентов доказан эффект β-АБ в отношении снижения смертности, в то время как недигидропиридиновые антагонисты кальция оказывают положительный эффект после перенесенного инфаркта миокарда и противопоказаны при сердечной недостаточности. Это позволяет предположить, что данные препараты реализуют свое влияние посредством механизмов, не связанных с урежением ЧСС. Проспективные исследования, ставившие бы своей основной целью оценку влияния снижения ЧСС на сердечно-сосудистые исходы у лиц без ИБС и сердечной недостаточности, а особенно у лиц с АГ, не проводились. Косвенная оценка возможна по результатам исследований, в которых изучались препараты, меняющие ЧСС, в сравнении с нейтральными в отношении ЧСС агентами, однако такой подход условен в силу возможного параллельного или дивергентного изменения других показателей, начиная от АД и заканчивая метаболическими параметрами.

Дополнительный анализ базы данных исследования ASCOT-BPLA, в котором более 19 тыс. пациентов с АГ без сопутствующей ИБС были рандомизированы в 2 группы: ателолол ± бендрофлуметиазид (терапия на основе ателолола) или амлодипин ± периндоприл (терапия на основе амлодипина), – позволил оценить, возможно ли объяснить некоторое «размывание» положительного терапевтического эффекта режима на основе амлодипина в отношении сердечно-сосудистых событий у лиц с более высокой исходной ЧСС [57]. В исследование включались больные с нелеченой или неэффективно леченой АГ в возрасте от 40 до 79 лет с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском. ЧСС и АД измерялись полуавтоматическим прибором в положении сидя после 5-минутного отдыха трехкратно с вычислением среднего из двух последних измерений. В данный анализ не включались пациенты с фибрилляцией предсердий или получавшие на момент скрининга препараты, способные оказывать влияние на ЧСС (n=12 759). Исходные характеристики пациентов в группе амлодипина и ателолола до-

стоверно не отличались. Средний возраст – 63 года, 1/3 составили курильщики, 1/4 – пациенты, страдающие СД. Исходно ЧСС была выше у женщин по сравнению с мужчинами, у курильщиков – по сравнению с некурящими, у пациентов с СД – по сравнению с лицами с нормальным гликемическим профилем.

К концу периода наблюдения ЧСС снизилась в среднем на 12,0 и 1,3 уд/мин в группе атенолола и амлодипина соответственно. Назначение атенолола сопровождалось снижением ЧСС вне зависимости от ее исходных значений, в то время как терапия амлодипином сопровождалась приростом ЧСС в нижнем тертиле исходной ЧСС, снижением – в верхнем тертиле ЧСС и оставалась без изменений в средней группе. Регрессионный анализ после приведения по основным исходным предикторам не выявил значимого влияния исходной ЧСС на конечные точки – общую частоту сердечно-сосудистых событий и вмешательств, нефатальных инфарктов миокарда или фатальной хронической сердечной недостаточности, общую частоту инсультов. В то же время рандомизация в группу амлодипина сопровождалась достоверным снижением частоты развития сердечно-сосудистых событий и вмешательств в целом (ОР 0,80; 95% доверительный интервал – ДИ 0,72–0,87; $p < 0,001$) и общей частоты инсультов (ОР 0,75; 95% ДИ 0,62–0,91; $p = 0,003$) по сравнению с группой атенолола, отмечена тенденция к снижению коронарных событий (ОР 0,86; 95% ДИ 0,73–1,02; $p = 0,09$). Доказательств того, что у лиц с исходно более высокой ЧСС отмечалось ускользание положительного эффекта терапии на основе амлодипина в отношении всех трех конечных точек, получено не было. В последующем пациенты были поделены в зависимости от ЧСС на 5 подгрупп с интервалом исходной ЧСС 10 уд/мин, но и такой подход не выявил преимуществ терапии атенололом даже в подгруппе лиц с тахикардией (ЧСС > 90 уд/мин). Результаты не претерпели изменений после пересчета при помощи разных статистических подходов, а также после последовательного исключения из анализа пациентов, перенесших ранее инсульт, транзиторную ишемическую атаку, имеющих анамнез заболеваний периферических артерий, других ССЗ, СД.

Сочетание ускоренного ритма сердца и АГ зачастую является основанием к предпочтению терапии β-АБ в качестве начальной антигипертензивной терапии, однако результаты исследования ASCOT-BPLA опровергают оправданность такого подхода: несмотря на отчетливое снижение ЧСС в группе атенолола именно терапия на основе амлодипина сопровождалась достоверным уменьшением общей частоты сердечно-сосудистых событий и вмешательств. Это позволяет предполагать, что терапия β-АБ

обладает неоспоримой ценностью у пациентов с ИБС и хронической сердечной недостаточностью, но не у лиц с неосложненной АГ.

Следует отметить, что ограничением исследования является необходимость исключения из анализа пациентов, которые исходно получали ритмурежающую терапию и теоретически возможно, что именно у них были бы выявлены преимущества назначения атенолола. Однако в общей популяции исследования ASCOT «размывания» эффекта терапии на основе амлодипина не отмечено. Другим ограничением можно считать, что в качестве исходной ЧСС рассматривалась ЧСС на первом визите в клинику, а, как обсуждалось выше, это может не вполне корректно отражать истинную ЧСС у ряда пациентов.

В исследовании INVEST, несмотря на положительную предсказательную ценность в отношении сердечно-сосудистых событий и исходной ЧСС, и ЧСС, достигнутой в процессе лечения у больных категории высокого риска, более выраженное снижение ЧСС в группе атенолола по сравнению с группой верапамила не реализовалось в улучшении прогноза у лиц с ИБС и АГ [58]. β-АБ остаются препаратами 1-й линии у лиц с ИБС, особенно после перенесенного инфаркта миокарда и при наличии симптомов недостаточности кровообращения – именно у данной категории лиц значима роль снижения потребности миокарда в кислороде и антиаритмические свойства β-АБ в улучшении сердечно-сосудистых исходов. У пациентов с неосложненной АГ, по-видимому, более мощное влияние на исходы оказывают значимое и быстрое снижение АД и нормализация метаболических расстройств [59].

Заключение

Четкие рекомендации по необходимости снижения ЧСС у лиц с АГ не сформулированы, поскольку отсутствуют доказательства его положительного влияния в отношении снижения сердечно-сосудистого риска у данной категории пациентов, полученные в проспективных исследованиях. Европейские эксперты по АГ советуют назначать ритмурежающие препараты лицам с субъективно плохой переносимостью тахикардии. Пациенты должны быть информированы о благотворном влиянии регулярных аэробных физических нагрузок в отношении контроля ЧСС и АД. В рутинной практике можно рассматривать повышенную ЧСС как возможный фактор сердечно-сосудистого риска, однако ЧСС не включена в основные калькуляторы риска в рамках первичной профилактики. Достижение целевых цифр АД остается непревзойденным приоритетом в ведении больного с гипертонической болезнью.

Литература/References

- Levy RL, White PD, Stroud WD et al. Transient tachycardia: Prognostic significance alone and in association with transient hypertension. *JAMA* 1945; 129: 585–8.
- Dyer AR, Persky V, Stamler J et al. Heart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality findings in three Chicago epidemiological studies. *Am J Epidemiol* 1980; 112: 736–49.
- Gillum RF, Makuc DM, Feldman JJ. Pulse rate, coronary heart disease, and death: the NHANES I Epidemiologic Follow-Up Study. *Am Heart J* 1991; 121: 171–7.
- Filipovski J, Ducimetiere P, Safar ME. Prognostic significance of exercise: blood pressure and heart rate in middle-aged men. *Hypertension* 1992; 20: 333–9.
- Willich SN, Maclure M, Mittleman M et al. Sudden cardiac death: support for a role of triggering in causation. *Circulation* 1993; 87: 1442–50.
- Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ et al. Heart-Rate Profile during Exercise as a Predictor of Sudden Death. *N Engl J Med* 2005; 352: 1951–8.
- Fujiura Y. Heart rate and mortality in a Japanese general population. An 18-year follow-up study. *J Clin Epidemiol* 2001; 54: 495–500.
- Menotti A, Mulder I, Nissinen A et al. Cardiovascular risk factors and 10-year all-cause mortality in elderly European male populations. The FINE study. *Eur Heart J* 2001; 22: 573–9.
- Palatini P, Julius S. Review article: heart rate and the cardiovascular risk. *J Hypertens* 1997; 15: 3–17.
- Reed D, McGee D, Yano K. Biological and social correlates of blood pressure among Japanese men in Hawaii. *Hypertension* 1982; 4: 406–14.
- Cirillo M, Laurenzi M, Trevisan M et al. Haematocrit, blood pressure, and hypertension. The Gubbio Population Study. *Hypertension* 1992; 20: 319–26.
- Narkiewicz K, Somers VK. Interactive effect of heart rate and muscle sympathetic nerve activity on blood pressure. *Circulation* 1999; 100: 2514–8.
- Kannel WB, Wilson P, Blair SN. Epidemiologic assessment of the role of physical activity and fitness in development of cardiovascular disease. *Am Heart J* 1985; 109: 876–85.
- Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS et al. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J* 1987; 113: 1489–94.
- Gillmann MW, Kannel WB, Belanger A et al. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: The Framingham study. *Am Heart J* 1993; 125: 1148–54.
- Palatini P, Thijs L, Staessen JA et al. Predictive value of clinic and ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension. *Arch Intern Med* 2002; 162 (20): 2313–21.
- Thomas F, Rudnicki A, Bacri AM et al. Cardiovascular mortality in hypertensive men according to presence of associated risk factors. *Hypertension* 2001; 37: 1256–61.
- Mensink GBM, Hoffmeister H. The relationship between resting heart rate and all-cause, cardiovascular and cancer mortality. *Eur Heart J* 1997; 18: 1404–10.
- Beere PA, Glacov S, Zarins CK. Experimental atherosclerosis at the carotid bifurcation of the cynomolgus monkey: localization, compensatory enlargement, and the sparing effect of lowered heart rate. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 1245–53.

20. Bassiouny HS, Zarins CK, Kadowaki MH et al. Hemodynamic stress and experimental aortoiliac atherosclerosis. *J Vasc Surg* 1994; 19: 426–34.
21. Sa Cunha R, Pannier B, Benetos A et al. Association between high heart rate and high arterial rigidity in normotensive and hypertensive subjects. *J Hypertens* 1997; 15: 1423–30.
22. Benetos A, Rudnichi A, Thomas F et al. Influence of Heart Rate on Mortality in a French Population Role of Age, Gender, and Blood Pressure. *Hypertension* 1999; 33: 44–52.
23. Reunanen A, Karjalainen J, Ristola P et al. Heart rate and mortality. *J Intern Med* 2000; 247: 231–9.
24. Greenland P, Daviglius ML, Dyer AR et al. Resting heart rate is a risk factor for cardiovascular and noncardiovascular mortality. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 853–62.
25. Jouven X, Desnos M, Guerot C et al. Predicting sudden death in the population: the Paris Prospective Study 1. *Circulation* 1999; 99: 1978–83.
26. Johansen CD, Olsen RH, Pedersen LR et al. Resting, night-time, and 24 h heart rate as markers of cardiovascular risk in middle-aged and elderly men and women with no apparent heart disease. *Eur Heart J* 2013; 34: 1732–9.
27. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ et al. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41 021 patients. GUSTO-I Investigators. *Circulation* 1995; 91: 1659–68.
28. Copie X, Hnatkova K, Staunton A et al. Predictive power of increased heart rate vs. depressed left ventricular ejection fraction and heart rate variability for risk stratification after myocardial infarction. Results of a two-year follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 270–6.
29. Marchioli R, Avanzini F, Barzi F et al. Assessment of absolute risk of death after myocardial infarction by use of multiple-risk-factor assessment equations: GISSI-Prevenzione mortality risk chart. *Eur Heart J* 2001; 22: 2085–103.
30. Berton GS, Cordiano R, Palmieri R et al. Heart rate during myocardial infarction: relationship with one-year global mortality in men and women. *Can J Cardiol* 2002; 18: 495–502.
31. Abildstrom SZ, Jensen BT, Agner E et al. Heart rate vs. heart rate variability in risk prediction after myocardial infarction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 168–73.
32. Kovar D, Cannon CP, Bentley JH et al. Does initial and delayed heart rate predict mortality in patients with acute coronary syndromes? *Clin Cardiol* 2004; 27: 80–6.
33. Lechat P, Hulot JS, Escolano S et al. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II trial. *Circulation* 2001; 103: 1428–33.
34. Linnemann B, Janka HU. Prolonged QTc interval and elevated heart rate identify the type 2 diabetic patient at high risk for cardiovascular death. The Bremen Diabetes Study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003; 111: 215–22.
35. Palatini P, Benetos A, Grassi G et al. Identification and management of the hypertensive patient with elevated heart rate: statement of a European Society of Hypertension Consensus Meeting. *J Hypertens* 2006; 24: 603–10.
36. Singh BN. Increased heart rate as a risk factor for cardiovascular disease. *Eur Heart J (Suppl.)* 2003; 5: G3–G9.
37. Martin LJ, Comuzzie AG, Sonnenberg GE et al. Major quantitative trait locus for resting heart rate maps to a region on chromosome 4. *Hypertension* 2004; 43: 1146–51.
38. Ranade K, Jorgenson E, Sheu WH et al. A polymorphism in the beta1 adrenergic receptor is associated with resting heart rate. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 935–42.
39. Wilk JB, Myers RH, Zhang Y et al. Evidence for a gene influencing heart rate on chromosome 4 among hypertensives. *Hum Genet* 2002; 111: 207–13.
40. Cook S, Togni M, Schaub MC et al. High heart rate: a cardiovascular risk factor? *Eur Heart J* 2006; 27: 2387–93.
41. Sartori C, Lepori M, Scherrer U. Interaction between nitric oxide and the cholinergic and sympathetic nervous system in cardiovascular control in humans. *Pharmacol Ther* 2005; 106: 209–20.
42. Shen W, Ochoa M, Xu X et al. Role of EDRF/NO in parasympathetic coronary vasodilation following carotid chemoreflex activation in conscious dogs. *Am J Physiol* 1994; 267: H605–H613.
43. Goodson AR, Leibold J.M., Gutterman D.D. Inhibition of nitric oxide synthesis augments centrally induced sympathetic coronary vasoconstriction in cats. *Am J Physiol* 1994; 267: H1272–H1278.
44. Hare JM, Keaney JF Jr, Balligand JL et al. Role of nitric oxide in parasympathetic modulation of beta-adrenergic myocardial contractility in normal dogs. *J Clin Invest* 1995; 95: 360–6.
45. Hare JM, Kim B, Flavahan NA et al. Pertussis toxin-sensitive G proteins influence nitric oxide synthase III activity and protein levels in rat heart. *J Clin Invest* 1998; 101: 1424–31.
46. Keaney JF Jr, Hare JM, Balligand JL et al. Inhibition of nitric oxide synthase augments myocardial contractile responses to beta-adrenergic stimulation. *Am J Physiol* 1996; 271: H2646–H2652.
47. Chowdhary S, Vaile JC, Fletcher J et al. Nitric oxide and cardiac autonomic control in humans. *Hypertension* 2000; 36: 264–9.
48. Vogel CU, Wolpert C, Wehling M. How to measure heart rate? *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60: 461–6.
49. Palatini P, Benetos A, Grassi G et al. Identification and management of the hypertensive patient with elevated heart rate: statement of a European Society of Hypertension Consensus Meeting. *J Hypertens* 2006; 24: 603–10.
50. Mancia G, Bertinieri G, Grassi G et al. Effects of blood pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. *Lancet* 1983; 2: 695–7.
51. Palatini P, Winnicki M, Santonastaso M et al. Reproducibility of heart rate measured in the clinic and with 24-hour intermittent recorders. *Am J Hypertens* 2000; 13: 92–8.
52. Hozawa A, Inoue R, Ohkubo T et al. Predictive value of ambulatory heart rate in the Japanese general population: the Ohasama study. *J Hypertens* 2008; 26: 1571–6.
53. Hansen TW, Thijs L, Boggia J et al. Prognostic value of ambulatory heart rate revisited in 6928 subjects from 6 populations. *Hypertension* 2008; 52: 229–35.
54. Sega R, Facchetti R, Bombelli M et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation* 2005; 111: 1777–83.
55. Palatini P, Dorigatti F, Zaetta V et al. Heart rate as a predictor of development of sustained hypertension in subjects screened for stage 1 hypertension: the HARVEST Study. *J Hypertens* 2006; 24: 1873–80.
56. Palatini P, Casiglia E, Julius S et al. High heart rate: a risk factor for cardiovascular death in elderly men. *Arch Intern Med* 1999; 159: 585–92.
57. Poulter NR, Dobson JE, Sever PS et al. Baseline heart rate, antihypertensive treatment and prevention of cardiovascular outcomes in ASCOT. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1154–61.
58. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patient with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805–16.
59. Dahlof 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 Arm (ASCOT-BPLA): a multicenter randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кобалава Жанна Давидовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО РУДН

Шаварова Елена Курбановна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: eshavarova@university-cacp.com

Ауторегуляция гемодинамики при беременности, осложненной гипертензивными расстройствами

Р.А.Макаров¹, С.В.Кинжалова¹, Н.С.Давыдова²

¹ФГБУ Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества Минздрава России. 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 1;

²ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России. 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

В статье проведен сравнительный анализ основных параметров гемодинамики и особенностей ее ауторегуляции при физиологически протекающей беременности и беременности на фоне гипертензивных расстройств.

Проведено обследование 196 пациенток в III триместре беременности (65 – с физиологически протекающей беременностью, 66 – с хронической артериальной гипертензией и 65 – с беременностью, осложнившейся преэклампсией) с помощью неинвазивной биоимпедансной технологии с расчетом колебательной активности и спектральным анализом параметров ритма сердца, артериального давления среднего и ударного объема.

Получены достоверные отличия показателей гемодинамики во всех исследованных группах, наиболее выраженные отклонения отмечены при беременности, осложненной преэклампсией. Наличие хронической артериальной гипертензии у беременных сопровождается напряжением адаптивных реакций вегетативной нервной системы. В группе тяжелой преэклампсии наряду с напряжением регуляции артериального давления отмечалось угнетение (истощение) адаптивных механизмов регуляции сердечного ритма. Это требует дифференцированного подхода к выбору терапии и метода анестезиологической защиты при абдоминальном родоразрешении.

Ключевые слова: беременность, ауторегуляция гемодинамики, спектральный анализ, хроническая артериальная гипертензия, преэклампсия.

✉ r_makarov_ekb@mail.ru

Для цитирования: Макаров Р.А., Кинжалова С.В., Давыдова Н.С. Ауторегуляция гемодинамики при беременности, осложненной гипертензивными расстройствами. Системные гипертензии. 2015; 12 (2): 19–23.

Autoregulation hemodynamics in pregnancies complicated by hypertensive disorders

R.A.Makarov¹, S.V.Kinzhalova¹, N.S.Davydova²

¹Mother and Child Research Institute. 620028, Russian Federation, Ekaterinburg, ul. Repina, d. 1;

²Ural State Medical University. 620028, Russian Federation, Ekaterinburg, ul. Repina, d. 3

In the article the comparative analysis parameters of haemodynamics and features of autoregulation of haemodynamics in patients with uncomplicated pregnancy and pregnancy with hypertension is carried out.

Complex investigation of central haemodynamics in 196 patients in the third trimester of pregnancy (65 – with physiologically proceeding pregnancy, 66 – with chronic arterial hypertension, 65 patients with the pregnancy complicated by preeclampsia) by means of noninvasive bioimpedance technology with calculation of oscillatory activity and the spectral analysis of the three parameters of haemodynamics was carried.

Authentic differences of parameters of central haemodynamics and the data of the spectral analysis between healthy pregnant women and pregnant women with hypertensive disorders were received, the most expressed deviations are noted in preeclampsia.

Considering compromised haemodynamics regulation in patients with preeclampsia the differentiated approach to therapy and choice of anesthesiological protection is required at operative delivery in this group of pregnant women.

Key words: pregnancy, autoregulation of hemodynamics, the spectral analysis, chronic arterial hypertension, preeclampsia.

✉ r_makarov_ekb@mail.ru

For citation: Makarov R.A., Kinzhlova S.V., Davydova N.S. Autoregulation hemodynamics in pregnancies complicated by hypertensive disorders. Systemic Hypertension. 2015; 12 (2): 19–23.

Введение

Беременность представляет собой состояние продолжительной физиологической адаптации к сосуществованию организмов матери и плода, необходимой для удовлетворения потребностей растущего плода. Изменения, происходящие в организме женщины, касаются всех систем организма и описываются как системные адаптационные изменения. Суть гемодинамических изменений при беременности – обеспечить адекватную маточно-плацентарную перфузию для развития плода без ущерба для материнского организма. Изменения, вызванные беременностью в сердечно-сосудистой системе, – результат сложного взаимодействия нервной системы, гуморальных факторов, функциональных и структурных перестроек в сердце и сосудах [1, 2]. Даже у здоровых женщин беременность является «стресс-тестом» для сердечно-сосудистой системы. Артериальная гипертензия (АГ) в период беременности – одна из главных причин заболеваемости и смертности матери, плода и новорожденного и отрицательно влияет на отдаленный прогноз для женщин и дальнейшее развитие детей.

В последнее время наметилась четкая тенденция к увеличению частоты АГ у беременных. В индустриально развитых странах мира АГ диагностируют у 5–15% беремен-

ных, причем ее частота за последние 10–15 лет выросла почти на 1/3, что обусловлено увеличением возраста беременных [3]. В России гипертензивные нарушения встречаются у 6–29% беременных, по данным разных авторов. Среди них в 70% случаев это проявление преэклампсии, на долю хронической АГ (ХАГ) приходится до 30% случаев гипертензивных расстройств [1].

Беременные с АГ подвергаются высокому риску серьезных осложнений, таких как: отслойка плаценты, цереброваскулярные инциденты, органная недостаточность и диссеминированное внутрисосудистое свертывание. Для плода это высокий риск внутриутробной задержки развития, преждевременных родов и внутриутробной смерти [4, 5].

Высокая распространенность АГ в период гестации, ее значительный вклад в развитие осложнений у матери, плода и новорожденного требуют особого внимания со стороны специалистов разного профиля и остаются одной из наиболее изучаемых и сложных проблем при беременности [6]. Несмотря на то, что АГ в период беременности уже была объектом многочисленных исследований акушеров-гинекологов, терапевтов и кардиологов, целый ряд вопросов все еще остается невыясненным [7–10].

Регуляторные механизмы гемодинамики страдают раньше изменений привычных параметров, и тем самым

эти сдвиги можно назвать предклиническими [11–15]. Энергетические затраты на колебания гемодинамических параметров в рамках всего спектра возможно количественно представить с помощью спектрального анализа медленнo-волновых колебаний артериального давления (АД), ритма сердца и ударного объема (УО). Таким образом можно получить представление о том, какой вклад в затраты на колебания всего спектра вносят самые медленные волны (P_1), медленные волны второго порядка (P_2), медленные волны, отражающие симпатическую активность (P_3), и высокочастотные волны (P_4), характеризующие колебательные процессы парасимпатической системы [11, 12].

Цель работы – определить особенности механизмов регуляции параметров кровообращения у пациенток с физиологическим течением беременности и гипертензивными расстройствами, используя спектральные характеристики вариабельности ритма сердца, АД и УО сердца.

Материал и методы исследования

Для реализации поставленных задач в исследование были включены 196 беременных женщин (3 группы) в III триместре беременности. Беременные включались в исследование после получения письменного информированного согласия. Исследование одобрено локальным этическим комитетом, выполнено в условиях акушерских клиник и отделения анестезиологии и реанимации ФГБУ НИИ ОММ Минздрава России г. Екатеринбург с 2008 по 2013 г.

Критерии исключения из исследования:

- 1) отказ пациентки от участия в исследовании;
- 2) пациентки с многоплодной беременностью;
- 3) пациентки с нарушением жирового обмена 2-й и более степени (индекс массы тела равен 35 и более);
- 4) пациентки с оперированными и неоперированными пороками сердца, аритмиями;
- 5) сопутствующая патология в фазе обострения, декомпенсации или необходимость ее медикаментозной коррекции.

В настоящем исследовании мы использовали классификацию гипертензивных состояний при беременности, принятую ведущими медицинскими организациями мира [4, 16–18] и рекомендованную Всероссийским научным обществом кардиологов (ВНОК) для практического использования в России [10], согласно которой выделяют следующие варианты гипертензивных состояний в период гестации:

1. ХАГ. Под ХАГ подразумевается АГ, существовавшая до наступления беременности или диагностированная до 20-й недели гестации. АГ определяется как состояние, при котором систолическое АД (САД) составляет 140 мм рт. ст. и выше и/или диастолическое АД (ДАД) – 90 мм рт. ст. и выше [4, 10, 16–20].

2. Гестационная АГ. Пациентки с гестационной АГ не включались в исследование, так как установление окончательного диагноза возможно только ретроспективно, спустя 12 нед после родов.

3. Преэклампсия/эклампсия. Преэклампсия диагностируется как специфичный для беременности синдром, возникающий после 20-й недели гестации, при наличии АГ, сопровождающейся протеинурией (суточная экскреция белка 0,3 г и более). Критериями диагностики преэклампсии тяжелой степени являются: повышение САД ≥ 160 мм рт. ст. и ДАД ≥ 110 мм рт. ст.; протеинурия 3 г и более за 24 ч [4, 10, 16–18, 20].

4. Преэклампсия, развившаяся на фоне ХАГ.

1-ю группу (контрольную) составили 65 практически здоровых женщин (средний возраст $29,43 \pm 0,57$ года) с неосложненным (физиологическим) течением беременности, родоразрешенных в сроке доношенной беременности 39,0 (38,0; 39,0) нед [данные срока гестации представлены как Ме (Q25; Q75)]. Беременность осложнилась компенсированной хронической фетоплацентарной не-

достаточностью (ХФПН) у 14 (21,5%) женщин, без формирования синдрома задержки роста плода (СЗРП). Ультразвуковых признаков нарушения маточно-плацентарного кровотока (НМПК) не отмечалось.

Пациентки с гипертензивными расстройствами составили 2 и 3-ю (основные) группы исследования.

Во 2-ю группу (основную) вошли 66 беременных с ХАГ в возрасте $33,26 \pm 0,7$ года. В нозологической структуре ХАГ значительно преобладала гипертоническая болезнь (эссенциальная гипертензия) – 90,9%, в 12,1% случаев встречалась симптоматическая (вторичная) гипертензия при хроническом пиелонефрите, гломерулонефрите и мочекаменной болезни. Беременные женщины с АГ 1-й степени составили 48,5%, 2-й – 45,5%, 3-й – 6,1% случаев. Течение гестационного процесса сопровождалось развитием ХФПН в 69,7% случаев, главным образом компенсированной (33,3%) и субкомпенсированной (25%) формами с исходом в СЗРП 1-й (18,2%) и 2-й (13,6%) степени. Кесарево сечение произведено в сроке 38,0 (36,0; 39,0) нед.

Всем пациенткам с гипертензивными расстройствами (2 и 3-й группы) проводили антигипертензивную терапию медикаментозными препаратами, получившими доказательства относительной безопасности для плода в клинических исследованиях по критериям FDA (Food and Drug Administration), и рекомендованными ESC (European Society of Cardiology), Всемирной организацией здравоохранения и ВНОК [4, 10, 20].

Большинство 54 (81,8%) беременных женщин с ХАГ получали длительную терапию блокаторами кальциевых каналов: 47 (71,2%) женщин принимали пролонгированный нормодипин (2,5–10 мг), 7 (10,6%) – нифедипин (30–60 мг), в индивидуально подобранных дозах. Кардиоселективные β -адреноблокаторы (Небилет 2,5–5 мг) получали 27 (40,9%) беременных, α_2 -адреномиметик Допегит (1–2 г) – 7 (10,6%). В случаях недостаточно эффективного контроля АД назначали α_2 -адреностимулятор Клонидин (клофелин) по 0,075–0,15 мг 3–4 раза в сутки в индивидуально подобранных эффективных (по уровню АД) дозах и комбинациях у 41 (62,1%) пациентки. Средняя доза сульфата магния составила $5,87 \pm 0,27$ г/сут.

3-ю (основную) группу составили 65 пациенток в возрасте $27,92 \pm 0,75$ года, с беременностью, осложнившейся преэклампсией тяжелой степени. Беременность в этой группе осложнилась ХФПН у 95,4% пациенток: превалировала субкомпенсированная форма плацентарной недостаточности – у 83,1% беременных, декомпенсированная ХФПН отмечалась у 9,2% женщин. Фетоплацентарная недостаточность реализовалась в СЗРП у 84,6% пациенток: 1-я степень отмечалась у 46,2%, 2-я – у 33,8% и 3-я – у 4,6% беременных. Наличие НМПК установлено у 84,6% женщин. Кесарево сечение проведено в сроке 33,0 (31,0; 35,0) нед гестации.

АГ 1-й степени встречалась у 43,1%, 2-й – у 52,3% и 3-й – у 4,6% пациенток. Все беременные в группе тяжелой преэклампсии получали индивидуально подобранную антигипертензивную терапию и сульфат магния (в суточной дозе $14,06 \pm 0,55$ г). Большинство пациенток получали антагонисты кальция – 64 (98,5%) человека: 51 (78,5%) женщина принимала нифедипин (30–60 мг), 13 (20%) – Нормодипин (2,5–10 мг). Селективные β -адреноблокаторы (Небилет 2,5–5 мг) получали 4 (6,2%) беременные, Допегит (2 г) – 1 (1,5%). Клофелин принимали 65 (100%) пациенток в дополнение к базовой антигипертензивной терапии, при превышении целевых значений АД.

Оценка состояния гемодинамики матери проводилась с помощью неинвазивной биоимпедансной технологии мониторинговой системой «МАРГ 10–01» производства ООО «Микролюкс», г. Челябинск (регистрационное удостоверение №29/08050902/4634-02) с последующим анализом по технологии «Кентавр II PC» [11]. Анализировались основные параметры кровообращения: среднее АД (мм рт. ст.) – АДср, ритм сердца (PC), частота сердечных сокращений (уд/мин); УО (мл).

Регистрация параметров производилась в режиме от удара к удару (beat to beat) с выборкой за 500 ударов. Автоматический расчет средних значений (М) параметров за выборку уменьшал возможное влияние на результат артефактов и случайных измерений. По исследуемым параметрам автоматически проводятся расчет колебательной активности и спектральный анализ методом быстрого преобразования Фурье [11, 13].

Известно, что вариабельность какого-либо гемодинамического параметра количественно отражает уровень и вид его регуляции, а также энергетические затраты системы ауторегуляции.

Рассчитывалась общая плотность мощности всего спектра колебаний параметра гемодинамики (СПМ), отражающая интенсивность адаптационных процессов, и дополнительно определялось распределение затрат энергии на колебания разной частоты, которое отражает активность различных регуляторов колебаний гемодинамики: P_1 , P_2 , P_3 и P_4 [11].

P_1 – мощность ультранизкочастотного диапазона (Ultra Very Low Frequency – UVLF, УНЧ), от 0,001 до 0,025 Гц, отражает активность метаболизма в регуляции (продукты гликолиза и эндотелиальной функции).

P_2 – мощность очень низкочастотного диапазона спектра (Very Low Frequency – VLF, ОНЧ), от 0,025 до 0,075 Гц, отражает влияние гуморально-гормонального звена регуляции (ренин, ангиотензин II, вазопрессин, кортизол, катехоламины, серотонин, альдостерон).

P_3 – мощность низкочастотного диапазона спектра (Low Frequency – LF, НЧ), от 0,075 до 0,15 Гц, формируется

под влиянием симпатической и парасимпатической систем и называется барорегуляторной.

P_4 – мощность высокочастотного диапазона спектра (High Frequency – HF, ВЧ), от 0,15 до 0,6 Гц, отражает активность объемной (парасимпатической, дыхательной) регуляции.

Кроме того, рассчитывались два коэффициента: баланс низкочастотных и высокочастотных осцилляторов – α (P_1+P_2/P_3+P_4) и баланс отношений симпатической и парасимпатической регуляции – β (P_3/P_4), позволяющих судить о сохранении или изменении онтогенетически сформированного взаимоотношения частотных регуляторов [11, 12].

При оценке спектральных синдромов мы руководствовались рядом критериев. Наиболее благоприятная ситуация для ауторегуляции параметра гемодинамики возникает в том случае, если имеет место повышение общей мощности спектра (СПМ) при сохраненном онтогенетически сформированном для данного параметра балансе частотных регуляторов, на что указывают величины коэффициентов α и β . Менее благоприятные условия возникают при неизменной или сниженной общей мощности спектра, но при сохраненном для данного параметра балансе частотных регуляторов. Наиболее неблагоприятные условия для ауторегуляции возникают при изменении структуры баланса регуляторов (смена преобладания низкочастотных осцилляторов над высокочастотными или наоборот), не свойственных данному параметру, которое свидетельствует о нарушении регуляции (дисрегуляция).

Спектральный анализ вариабельности параметров гемодинамики, Ме (Q25; Q75)							
Показатель	Характеристика	Группа			Достоверность		
		1-я (n=65)	2-я (n=70)	3-я (n=60)	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
АДср, (мм рт. ст.) ² /Гц	М	88,0 (82,75; 94,25)	107,0 (100,5; 115,0)	116,0 (110,75; 121,0)	<0,0001	<0,0001	<0,001
	СПМ	2,05 (1,17; 2,79)	3,61 (1,72; 5,66)	3,18 (2,02; 4,96)	<0,001	<0,001	0,92
	P_1	0,29 (0,12; 0,53)	0,50 (0,12; 0,77)	0,31 (0,15; 0,77)	0,13	0,37	0,79
	P_2	0,81 (0,43; 1,01)	1,11 (0,56; 2,06)	0,86 (0,61; 1,59)	<0,01	<0,05	0,46
	P_3	0,67 (0,35; 0,97)	1,16 (0,60; 1,86)	1,18 (0,93; 1,92)	<0,0001	<0,0001	0,24
	P_4	0,14 (0,08; 0,23)	0,23 (0,09; 0,46)	0,22 (0,04; 0,47)	<0,05	0,05	0,66
	α	1,55 (0,81; 2,02)	1,07 (0,64; 1,88)	0,96 (0,55; 1,43)	0,12	<0,01	0,19
	β	4,54 (3,65; 5,92)	5,42 (3,12; 10,46)	6,43 (4,14; 22,85)	0,19	<0,01	0,12
РС, (1/мин) ² /Гц	М	82,0 (74,75; 94,0)	83,0 (76,0; 94,0)	67,0 (59,75; 79,25)	0,76	<0,0001	<0,0001
	СПМ	36,02 (21,11; 55,29)	30,78 (16,88; 47,81)	21,45 (11,28; 37,67)	0,09	<0,001	<0,05
	P_1	5,26 (3,2; 9,24)	4,2 (1,72; 9,76)	2,90 (1,35; 6,33)	0,15	<0,01	0,12
	P_2	12,95 (8,92; 23,92)	10,62 (6,42; 19,94)	8,06 (4,29; 13,23)	0,06	<0,001	0,05
	P_3	9,74 (4,88; 15,39)	9,1 (4,22; 13,80)	5,37 (2,46; 9,19)	0,34	<0,001	<0,05
	P_4	2,91 (1,35; 5,27)	2,20 (1,28; 4,10)	2,09 (1,10; 6,13)	0,12	0,35	0,66
	α	1,67 (1,15; 2,63)	1,36 (0,62; 2,82)	1,24 (0,73; 2,21)	0,44	0,06	0,53
	β	3,09 (1,68; 5,12)	3,51 (1,90; 5,88)	1,96 (1,02; 4,11)	0,33	<0,05	<0,01
УО, мл ² /Гц	М	77,0 (69,0; 84,0)	75,0 (67,5; 86,0)	71,50 (62,0; 86,0)	0,50	0,14	0,47
	СПМ	66,12 (38,07; 90,06)	66,49 (43,07; 105,42)	56,58 (34,36; 81,78)	0,24	0,69	0,13
	P_1	6,62 (2,91; 13,36)	5,62 (2,92; 13,39)	3,86 (2,77; 12,41)	0,97	0,30	0,32
	P_2	20,25 (10,66; 32,66)	17,05 (10,51; 34,15)	17,66 (9,76; 26,25)	0,99	0,44	0,45
	P_3	18,32 (11,77; 29,06)	21,56 (13,61; 36,52)	20,73 (12,38; 38,59)	0,06	0,18	0,57
	P_4	6,61 (3,89; 11,66)	10,74 (5,58; 16,28)	6,79 (4,41; 11,17)	0,06	0,68	0,15
	α	0,89 (0,54; 1,61)	0,82 (0,41; 1,09)	0,82 (0,45; 1,18)	0,10	0,19	0,72
	β	2,65 (1,74; 3,90)	2,81 (1,25; 3,68)	2,84 (1,84; 4,86)	0,42	0,40	0,16

Примечание. p_{1-2} – достоверность отличий показателей 1 и 2-й групп; p_{1-3} – достоверность отличий показателей 1 и 3-й групп; p_{2-3} – достоверность отличий показателей 2 и 3-й групп.

Статистический анализ полученных данных выполнен с помощью электронных таблиц Microsoft Office Excel и пакета прикладных программ Statistica for Windows 7.0 фирмы StatSoft Inc. (США).

Качественные признаки описаны простым указанием количества и доли в процентах для каждой категории. Все количественные признаки тестированы на соответствие их нормальному распределению критерием Колмогорова–Смирнова. Описательная статистика включала расчет средней величины с учетом стандартной ошибки среднего ($M \pm m$), медианы и интерквартильного интервала Me (Q25; Q75). Равенство выборочных средних проверяли по t -критерию Стьюдента и U -критерию Манна–Уитни. Для множественных межгрупповых сравнений спектральных показателей вариабельности параметров гемодинамики применялся критерий Краскела–Уоллиса. Сравнительный анализ качественных переменных осуществлялся с помощью критерия χ^2 .

Результаты исследований и их обсуждение

При сравнительном анализе выявлено, что родоразрешение в группах с гипертензивными расстройствами (2 и 3-я группы) произведено достоверно раньше по сравнению с группой физиологической беременности ($p < 0,0001$). В группе тяжелой преэклампсии срок гестации при родоразрешении был значительно ниже ($p_{1-3} < 0,0001$), чем в группе ХАГ. Беременные контрольной группы и пациентки с тяжелой преэклампсией были сопоставимы по возрасту ($p_{1-3} = 0,29$), в то время как средний возраст женщин с ХАГ был статистически значимо выше, чем в контрольной группе ($p_{1-2} = 0,0004$) и группе с преэклампсией ($p_{2-3} < 0,00001$).

Осложнения беременности в виде ХФПН с исходом в СЗРП достоверно чаще ($p < 0,0001$) встречались в группах с гипертензивными расстройствами (2 и 3-я группы) в сравнении с физиологически протекающей беременностью, а также достоверно чаще – в группе преэклампсии в сравнении с ХАГ ($p_{2-3} < 0,0001$).

Прежде чем приступить к детальному обсуждению полученных результатов, необходимо отметить, что все беременные с гипертензивными нарушениями (2 и 3-я группы) получали плановую антигипертензивную терапию, подробно описанную выше. У беременных всех исследованных групп отмечался эукинетический режим кровообращения.

Был проанализирован каждый параметр гемодинамики (как абсолютные значения – M , так и при помощи спектрального анализа), результаты подвергнуты межгрупповому сравнению, что в целом позволяет взглянуть на регуляцию кровообращения через вариабельность гемодинамических сигналов как на возможность более глубокой оценки функционального состояния системы кровообращения беременных исследованных групп.

Выявленные особенности вариабельности основных параметров кровообращения в группе с физиологической беременностью (1-я группа) расценены нами как проявление нормальных адаптивных изменений в III триместре. Полученные данные, представленные в таблице, свидетельствуют о наличии достоверных различий основных параметров гемодинамики во всех группах исследования и значимых отличий медленных колебаний гемодинамики исследуемых групп.

АДср в группах с гипертензивными расстройствами (2 и 3-я группы) достоверно выше ($p < 0,0001$), чем у пациенток контрольной (1-й) группы на 21,6 и 31,8% соответственно (см. таблицу). Этот феномен находит подтверждение при анализе адаптивных реакций гемодинамики (рис. 1). Увеличение общей мощности спектра АДср во 2 и 3-й группах ($p_{1-2} = 0,0002$; $p_{1-3} = 0,0001$) происходит за счет возрастания абсолютных величин спектральной плотности (СП) низкочастотных осцилляторов P_2 ($p < 0,05$) и P_3 ($p < 0,0001$), а также высокочастотного осциллятора P_4 ($p < 0,05$), при доминировании

Рис. 1. Общая мощность спектра (а) и баланс частотных регуляторов (б) АДср, Me (Q25; Q75).



Рис. 2. Общая мощность спектра (а) и баланс частотных регуляторов (б) сердечного ритма, Me (Q25; Q75).



онтогенетически сформированного механизма барорегуляции. Во 2-й группе баланс регуляторов (коэффициенты α и β) сходен с 1-й группой. В 3-й группе отмечается достоверное уменьшение коэффициента α ($p_{1-3} = 0,003$) и повышение коэффициента β ($p_{1-3} = 0,001$), что свидетельствует о возрастании симпатической регуляции по сравнению с контрольной группой. Данный спектральный паттерн в группах с гипертензивными расстройствами можно расценивать как напряжение адаптивных процессов в регуляции АДср с доминированием барорегуляции, более выраженное в группе тяжелой преэклампсии.

При анализе истинных значений PC и спектральных характеристик (адаптивных реакций) вариабельности сердечного ритма (BCP) у беременных 2-й группы не было выявлено достоверных отличий с группой контроля. Значение PC в 3-й группе было достоверно ниже по сравнению с 1 и 2-й группами ($p < 0,0001$). Спектральный анализ BCP у беременных 3-й группы выявил снижение общей спектральной мощности в сравнении с контрольной группой ($p_{1-3} = 0,0001$) за счет достоверного снижения индивидуальных мощностей спектральных компонентов в низкочастотном диапазоне (P_1 , P_2 и P_3) ($p_{1-3} < 0,005$) и снижение СП PC в сравнении со 2-й группой ($p_{2-3} = 0,01$) за счет снижения СП в P_2 и P_3 -диапазонах ($p_{2-3} < 0,05$); рис. 2. Во всех группах исследования в спектре BCP доминировали низкочастотные колебания, что указывает на преобладание симпатических влияний на сердце при беременности. Достоверное уменьшение коэффициента β (P_3/P_4) в 3-й группе в сравнении с 1-й ($p_{1-3} = 0,023$) и 2-й ($p_{2-3} = 0,001$) группами свидетельствует об уменьшении вегетативного контроля со стороны симпатической нервной системы и барорегуляции в этой группе. Снижение общей мощности PC в группе тяжелой преэклампсии указывает на малую вариабельность параметра и расценивается как угнетение (ригидность) адаптивных процессов.

При изучении вариабельности УО выявлены особенности регуляции параметра при физиологически протекающей беременности и при беременности, осложняющейся гипертензивными состояниями. В спектре вариабельности УО доминируют медленные колебания разных частот, преимущественно в нейрогуморальном (P_2) и барорефлекторном (P_3) диапазонах. При сравнительном анализе вариабельности УО сердца не выявлено достоверных отличий истинных величин, плотности общей мощности спектра УО, СП отдельных регуляторов и ба-

ланса частотных регуляторов между группами, что указывает на сохранение механизмов регуляции УО в группах с гипертензивными расстройствами.

Заключение

При оценке основных параметров гемодинамики и данных спектрального анализа получены достоверные отличия показателей во всех исследованных группах, наиболее выраженные отклонения выявлены при беременности, осложненной тяжелой преэклампсией.

Полученные нами данные спектрального анализа вариабельности основных параметров гемодинамики указывают на преобладание симпатического тонуса в регуляции РС, АДср и УО, как при физиологически протекающей беременности, так и при гипертензивных нарушениях.

Наличие АГ у беременных сопровождается напряжением адаптивных реакций вегетативной нервной системы. В группе тяжелой преэклампсии наряду с напряжением

ауторегуляции АД отмечалось угнетение (истощение) адаптивных механизмов регуляции сердечного ритма (ВСР).

В результате проведенного спектрального анализа параметров гемодинамики выявлено, что беременность у пациенток с ХАГ сопровождается значительным напряжением компенсаторно-приспособительных механизмов системы кровообращения, в то время как беременность, осложнившаяся тяжелой преэклампсией, протекает в условиях срыва механизмов компенсации, т.е. сопровождается дезадаптацией.

Полученные данные подтверждают предположение, что гипертензивные нарушения в период гестации неоднородны. Прогноз, тактика лечения, сроки родоразрешения различаются при разных гипертензивных состояниях, поэтому своевременная дифференциальная диагностика имеет особую актуальность в профилактике развития тяжелых осложнений у матери и плода.

Литература/References

- Макаров О.В., Ткачева О.Н., Волкова Е.В. Преэклампсия и хроническая артериальная гипертензия. Клинические аспекты. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. / Makarov O.V., Tkacheva O.N., Volkova E.V. Preeklampsia i khronicheskaya arterial'naya gipertenzia. Klinicheskie aspekty. M.: GEOTAR-Media, 2010. [in Russian]
- Moertl MG, Ulrich D, Pickel KI et al. Changes in haemodynamic and autonomous nervous system parameters measured non-invasively throughout normal pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2009; 144 (Suppl. 1): S179–83.
- Mittal BV, Singh AK. Hypertension in the developing world: challenges and opportunities. Rev Am J Kidney Dis 2010; 55 (3): 590–8.
- WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Geneva: World Health Organization, 2011.
- Abalos E, Cuesta C, Carroli G et al. Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization multicountry survey on maternal and newborn health. BJOG 2014; 121 (Suppl. 1): 14–24.
- Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG. Hypertension in pregnancy. J Am Soc Hypertens 2010; 4 (2): 68–78.
- Фаткуллина И.Б. Особенности вегетативной регуляции сердечного ритма у беременных с преэклампсией разных этнических групп. Фундаментальные исследования. 2011; 5: 180–4. / Fatkulina I.B. Osobennosti vegetativnoi regulatsii serdechnogo ritma u beremennykh s preeklampsiei raznykh etnicheskikh grupp. Fundamental'nye issledovaniia. 2011; 5: 180–4. [in Russian]
- Радьков О.В., Ильинская Т.А., Блинова Н.И. Гестационная динамика показателей вариабельности ритма сердца у беременных с хронической артериальной гипертензией. Кардиология в Беларуси. 2011; 5: 306. / Rad'kov O.V., Il'inskaia T.A., Blinova N.I. Gestatsionnaya dinamika pokazatelei variabel'nosti ritma serdtsa u beremennykh s khronicheskoi arterial'noi gipertenziei. Kardiologiya v Belarusi. 2011; 5: 306. [in Russian]
- Pal GK, Shyma P, Hameedullah S et al. Spectral analysis of heart rate variability for early prediction of pregnancy-induced hypertension. Clin Exp Hypertens 2009; 31 (4): 330–41.
- Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Национальные рекомендации. М.: Всероссийское научное общество кардиологов; 2010. / Diagnostika i lechenie serdechno-sosudistykh zabolevanii pri beremennosti. Natsional'nye rekomendatsii. M.: Vserossiiskoe nauchnoe obshchestvo kardiologov; 2010. [in Russian]
- Астахов А.А., Астахов-мл. А.А. Концепция кровообращения для анестезиолога и реаниматолога: монография. Челябинск: Изд-во ЮУТМУ, 2014. / Astakhov A.A., Astakhov-ml A.A. Kontsepsiia krovoobrashcheniia dlia anesteziologa i reanimatologa: monografiia. Cheliabinsk: Izd-vo YuUGMU, 2014. [in Russian]
- Флейшман А.Н. Вариабельность ритма сердца и медленные колебания гемодинамики: нелинейные феномены в клинической практике. Новосибирск: ИД СО РАН; 2009. / Fleishman A.N. Variabel'nost' ritma serdtsa i medlennye kolebaniia gemodinamiki: nelineinye fenomeny v klinicheskoi praktike. Novosibirsk: ID SO RAN; 2009. [in Russian]
- Heart Rate Variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task force of the European society of cardiology and the North American Society of pacing and electrophysiology. Eur Heart J 1996; 17 (3): 354–81.
- Mazzeo AT, La Monaca E, Di Leo R et al. Heart rate variability: a diagnostic and prognostic tool in anesthesia and intensive care. Acta Anaesthesiol Scand 2011; 55 (7): 797–811.
- Tejera E, Areias MJ, Rodrigues AI et al. Relationship between heart rate variability indexes and common biochemical markers in normal and hypertensive third trimester pregnancy. Hypertens Pregnancy 2012; 31 (1): 59–69.
- Hypertension in pregnancy. Report of the American College of obstetricians and gynecologists' task force on hypertension in pregnancy. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol 2013; 122 (5): 1122–31.
- Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. NICE Clinical Guidelines, No. 107. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). London: RCOG Press; 2010.
- Lowe SA, Bowyer L, Lust K et al. The Management of Hypertensive Disorders of Pregnancy. The recommendations of the Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand. SOMANZ; 2014.
- Чазова И.Е., Ратова Л.Г. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26. / Chazova I.E., Ratova L.G. i dr. Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii (rekomendatsii Rossiiskogo meditsinskogo obshchestva po arterial'noi gipertonii i Vserossiiskogo nauchnogo obshchestva kardiologov). Sistemic Hypertension. 2010; 3: 5–26. [in Russian]
- 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). J Hypertens 2013; 31 (7): 1281–357.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Макаров Роман Александрович — канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния интенсивной терапии и реанимации ФГБУ УНИИОММ. E-mail: r_makarov_ekb@mail.ru

Кинжалова Светлана Владимировна — канд. мед. наук, рук. отд-ния интенсивной терапии и реанимации ФГБУ УНИИОММ

Давыдова Надежда Степановна — д-р мед. наук, проф., зав. каф. анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ПП ГБОУ ВПО УГМУ

Эффективность и безопасность ретардного индапамида в лечении женщин с гипертензией после родов

И.Р.Гайсин^{1,2}, А.С.Исхакова^{1,2}, Л.В.Шилина^{1,2}, Н.И.Максимов¹, Ж.В.Вавилкина², Н.П.Сава²

¹ГБОУ ВПО Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России. 426034, Россия, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281;

²БУЗ УР Республиканский клинико-диагностический центр Минздрава Удмуртской Республики, Ижевск. 426009, Россия, Ижевск, ул. Ленина, д. 87Б

Актуальность. Гипертензивные нарушения при беременности признаны важным фактором риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний у женщин. Для предотвращения осложнений последующих беременностей и уменьшения материнского сердечно-сосудистого риска в будущем женщинам после родов рекомендованы модификация образа жизни, регулярный контроль артериального давления (АД) и метаболических факторов. Однако общепринятых рекомендаций по лечению послеродовой гипертензии нет.

Материалы и методы. В открытом контролируемом годичном исследовании наблюдались 54 женщины с артериальной гипертензией после родов (возраст 22–38 лет; индекс массы тела $26,7 \pm 3,8$ кг/м²; 18 – с перенесенной преэклампсией, 18 – с гипертонической болезнью (ГБ), 18 – с преэклампсией на фоне ГБ. Кормящие грудью матери (n=27) принимали подобранные по контролю АД дозы метилдопы (Допегит®, Egis) 500–2000 мг/сут, не кормящие матери (n=27) – ретардный индапамид (Арифон® ретард, Servier) 1,5 мг в день. Исходных существенных различий между группами не было.

Результаты. В ходе наблюдения клиническое АД достоверно не различалось в группах ретардного индапамида и метилдопы ($124,8 \pm 3,2/83,2 \pm 2,1$ мм рт. ст. vs $125,3 \pm 3,8/81,5 \pm 2,9$ мм рт. ст. соответственно; $p > 0,05$), однако индапамид в отличие от метилдопы значительно улучшил суточный профиль АД. Нежелательных явлений терапии обоими препаратами со стороны матери не было, за исключением сонливости и ухудшения настроения у 18,5% женщин, принимавших метилдопы. Существенные различия в пользу индапамида были отмечены в снижении массы тела ($-11,3$ кг vs $-2,7$ кг; $p = 0,032$), микроальбуминурии ($-189,2$ мг/24 ч vs $-51,4$ мг/24 ч; $p < 0,001$) и индекса массы миокарда левого желудочка ($-25,3$ г/м² vs $-10,5$ г/м²; $p = 0,021$). Достоверных изменений метаболизма липидов и глюкозы в обеих группах отмечено не было. Лечение индапамидом значительно улучшило эндотелиальную функцию, неинвазивно оцененную по потоквызванной дилатации плечевой артерии с помощью ультразвука высокого разрешения ($+9,3\%$ vs $+2,9\%$; $p = 0,041$).

Индапамид продемонстрировал хороший профиль безопасности и вел к высокой приверженности лечению. В группе метилдопы не было отмечено снижения количества грудного молока и нежелательных явлений со стороны детей.

Заключение. Результаты исследования доказывают эффективность и безопасность ретардного индапамида и его существенное превосходство над метилдолой в лечении артериальной гипертензии после родов.

Ключевые слова: гипертензия после родов, ретардный индапамид.

igaisin@mail.ru

Для цитирования: Гайсин И.Р., Исхакова А.С., Шилина Л.В. и др. Эффективность и безопасность ретардного индапамида в лечении женщин с гипертензией после родов. Системные гипертензии. 2015; 12 (2): 24–28.

Effectiveness and safety of indapamide sustained-release in the treatment of post partial hypertension

I.R.Gaisin^{1,2}, A.S.Iskchakova^{1,2}, L.V.Shilina^{1,2}, N.I.Maksimov¹, Zh.V.Vavilkina², N.P.Sava²

¹Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 426034, Russian Federation, Izhevsk, ul. Kommunarov, d. 281;

²The Republican Clinical Diagnostic Center of the Ministry of Health of the Republic of Udmurtia. 426009, Russian Federation, Izhevsk, ul. Lenina, d. 87B.

Background. Hypertensive disorders in pregnancy have been recognized as an important risk factor for atherosclerotic CVD in women. Therefore, lifestyle modifications, regular blood pressure control, and control of metabolic factors are recommended after delivery, to avoid complications in subsequent pregnancies and to reduce maternal cardiovascular risk in the future. There are no uniform recommendations for the treatment of post partial hypertension (HT) yet.

Methods. In a case-control, open-label 1-year study, 54 post-partum hypertensive women (aged 22–38 years; body mass index 26.7 ± 3.8 kg/m²; 18 with previous pre-eclampsia, 18 pre-existing HT, 18 pre-existing HT plus superimposed pre-eclampsia) were studied. Nursing mothers (n=27) received adjusted-dose methylodopa (Egis) 500–2000 mg daily, 27 non-feeding women received indapamide SR (Servier) 1.5 mg daily. No significant differences observed between two groups at baseline.

Results. After comprehensive follow-up, clinical blood pressure was not found to differ substantially between indapamide and methylodopa groups ($124.8 \pm 3.2/83.2 \pm 2.1$ mmHg vs $125.3 \pm 3.8/81.5 \pm 2.9$ mmHg respectively; $p = \text{NS}$), but indapamide significantly better improved diurnal BP patterns. No maternal adverse effects were registered in both groups, except for sleepiness and bad mood in 18.5% of methylodopa patients. There was a significant difference in weight reduction, in favour of indapamide (-11.3 kg vs -2.7 kg; $p = 0.032$), as well as in decrease of microalbuminuria (-189.2 mg/24 h vs -51.4 mg/24 h; $p < 0.001$) and left ventricular mass index (-25.3 g/m² vs -10.5 g/m²; $p = 0.021$). No significant changes in lipid and glucose metabolism were found in both groups. Treatment with indapamide significantly improved endothelial function, non-invasively assessed by flow-mediated dilatation of the brachial artery using high-resolution ultrasound ($+9.3\%$ vs $+2.9\%$; $p = 0.041$). Moreover, indapamide demonstrated a good safety profile and led to high adherence to treatment. In the methylodopa group, no reduced milk production and offspring adverse effects were observed.

Conclusions. The results provide support for indapamide SR as an effective and safe therapy of hypertension after delivery. Indapamide is superior to methylodopa in women with post partial hypertension.

Key words: post-partum hypertension, indapamide SR.

igaisin@mail.ru

For citation: Gaisin I.R., Iskchakova A.S., Shilina L.V. et al. Effectiveness and safety of indapamide sustained-release in the treatment of post partial hypertension. Systemic Hypertension. 2015; 12 (2): 24–28.

Гипертензивные расстройства во время беременности признаны важным фактором риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний у женщин [1]. Беременные, у которых развивается гестационная гипертензия, или преэклампсия, имеют в последующем повышенный риск артериальной гипертензии (АГ), мозгового инсульта, ишемической болезни сердца [2–4]. Относительный риск развития коронарной болезни сердца после преэклампсии в 2 раза выше и АГ – почти в 4 раза выше, чем у женщин с анамнезом нормальных беременностей [4]. Женщинам, перенесшим гипертензивные состояния в гестационном периоде, современные руководства предписывают изменение образа жизни после родов, регулярный контроль артериального давления (АД) и оценку метаболических факторов во избежание осложнений последующих беременностей и для снижения материнского кардиоваскулярного риска в будущем [1, 5, 6]. Однако общепринятых рекомендаций по медикаментозному лечению АГ после родов нет.

Материалы и методы

В открытое рандомизированное контролируемое годичное исследование вошли 54 женщины с АГ после родов: возраст 22–38 лет; средний исходный индекс массы тела $26,7 \pm 3,8$ кг/м²; 18 больных с анамнезом преэклампсии, 18 – с гипертонической болезнью (ГБ), 18 – с перенесенной преэклампсией на фоне ГБ. При прерывании лактации (1-я группа; n=27) женщины принимали индапамид (Арифон® ретард, Servier, Франция) 1,5 мг в день, 27 кормящих матерей 2-й контрольной группы сравнения – подобранные по контролю АД дозы метилдопы (Допегит®, Egis, Венгрия) 500–2000 мг/сут в 2–3 приема. Исходных различий между группами отмечено не было.

В динамике оценивали показатели клинического АД, уровни липидов, электролитов (K⁺, Na⁺), глюкозы плазмы крови, печеночных трансаминаз, микроальбуминурии (МАУ), массу тела, расчетную скорость клубочковой фильтрации (pCKФ) по формуле MDRD, эхокардиографию и эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД).

ЭЗВД определяли по приросту диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией через 60 с после снятия манжеточной компрессии. При ЭЗВД менее 10% судили о вазомоторной эндотелиальной дисфункции.

Для суточного мониторирования АД (СМАД) использовали аппарат «BPLab» («Петр Телегин», Нижний Новгород). Регистрацию параметров осуществляли в условиях свободного двигательного режима в течение 26 ч с интервалом в 20 мин, в утренний период с 07:00 до 10:00 ч, 30 мин – с 10:00 до 22:00 ч и 60 мин – с 22:00 до 07:00 ч, с последующим исключением из обработки первых 3–4 измерений как показателей адаптационных реакций женщин на исследование. Границы ночного периода корректировали по дневникам больных. При такой частоте измерений исследование значительно легче переносится женщинами, чем при «стандартном» интервале 15 мин днем и 30 мин ночью, и при этом не приводит к статистически значимым изменениям показателей СМАД [7].

Расшифровку и анализ данных СМАД проводили с помощью специальной компьютерной программы, предлагаемой изготовителем. Для оценки состояния и динамики АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) использовали суточные диаграммы уровней систолического (САД) и диастолического АД (ДАД), среднего (среднегеометрического) АД (АД_{ср}) и частоты пульса и ряд следующих показателей: максимальное, минимальное, среднестатистическое САД, ДАД и их вариабельность, величину нагрузки гипертензией (ИБ – индекс времени: процент измерений АД, превышающих, согласно рекомендациям [8], 130/80 мм рт. ст. за сутки: 135/85 мм рт. ст. в дневные часы и 120/70 мм рт. ст. в ночные часы) и суточный индекс $SI = (AD_{\text{день}} - AD_{\text{ночь}}) \times 100\% / AD_{\text{день}}$. САД и ДАД, по которому больные распределялись на дипперов (dipper, т.е. имеющих физиологическое снижение АД ночью, СИ 10–20%), нон-дипперов (non-dipper, т.е. сохраняющих АД в среднем на одном уровне в течение суток, СИ <10%), овер-дипперов (over-dipper, т.е. имеющих чрезмерное снижение АД ночью, СИ >20%) и найт-пикеров (night-peaker, т.е. АД которых имело подъем ночью, СИ <0). Кроме того, рас-

Таблица 1. Динамика показателей факторов риска и бессимптомного поражения органов у женщин с АГ после родов (M±m)

Показатель	1-я группа (индапамид)		2-я группа (метилдопа)		Межгрупповое p	
	После родов	Через год лечения	После родов	Через год лечения	После родов	Через год лечения
АД, мм рт. ст.	153,8±4,5/ 102,6±4,1	124,8±3,2**/ 83,2±2,1**	152,9±4,8/ 103,2±4,2	125,3±3,8**/ 81,5±2,9**	>0,05	>0,05
Масса тела, кг	75,3±5,1	64,0±2,7*	75,8±5,3	73,1±3,8	>0,05	0,032
ХС, ммоль/л	7,28±0,18	6,82±0,13	7,24±0,19	6,78±0,15	>0,05	>0,05
ТГ, ммоль/л	3,18±0,09	3,09±0,08	3,15±0,10	3,11±0,09	>0,05	>0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,35±0,15	4,12±0,13	4,32±0,14	4,15±0,12	>0,05	>0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,03±0,04	1,09±0,05	1,05±0,03	1,10±0,02	>0,05	>0,05
Апо-В/Апо-А1	1,38±0,05	1,35±0,04	1,35±0,05	1,32±0,03	>0,05	>0,05
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	5,83±0,48	5,51±0,35	5,87±0,44	5,58±0,32	>0,05	>0,05
АЛТ, МЕ/л	28,2±3,2	15,3±2,1*	26,8±3,5	20,4±3,8	>0,05	>0,05
АСТ, МЕ/л	25,7±3,0	13,2±1,9*	24,5±3,2	18,3±2,4	>0,05	>0,05
K ⁺ плазмы, ммоль/л	3,92±0,2	3,86±0,2	3,93±0,3	3,99±0,2	>0,05	>0,05
Na ⁺ плазмы, ммоль/л	138,5±2,8	135,8±2,4	140,1±3,0	141,5±2,9	>0,05	>0,05
МАУ, мг/24 ч	251,3±7,8	62,1±5,3***	248,2±9,2	196,8±7,5*	>0,05	<0,001
ИММЛЖ, г/м ²	108,3±8,7	83,0±4,1*	105,6±8,5	95,1±4,8	>0,05	0,021
ЭЗВД, %	8,7±1,1	18,0±1,5**	8,9±1,2	11,8±1,3	>0,05	0,041
pCKФ, мл/мин/1,73 м ² (ППТ)	76,8±8,4	92,4±4,8	78,3±8,2	85,1±4,5	>0,05	>0,05

Примечание. ХС – холестерин, ТГ – триглицериды, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, Апо- – аполипопротеин, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ППТ – площадь поверхности тела. При сравнении с исходными данными: *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001.

Таблица 2. Динамика показателей СМАД у женщин с АГ после родов (М±m)

Показатель	1-я группа (индапамид)		2-я группа (метилдопа)		Межгрупповое <i>p</i>	
	После родов	Через год лечения	После родов	Через год лечения	После родов	Через год лечения
САД _{24 ч}	149,3±3,2	122,4±1,9***	148,6±3,5	121,8±2,0**	>0,05	>0,05
ДАД _{24 ч}	96,3±2,3	78,3±1,8**	95,4±2,4	73,5±1,7**	>0,05	>0,05
ПАД _{24 ч}	53,8±1,5	44,8±0,9**	53,5±1,8	49,8±1,3	>0,05	<0,05
АД _{ср 24 ч}	106,8±2,4	87,3±1,7**	105,9±2,5	89,3±2,0*	>0,05	>0,05
ЧСС _{24 ч}	86,4±2,2	78,4±2,0	87,2±2,0	75,4±1,8*	>0,05	>0,05
ДП _{24 ч}	128,7±2,4	90,3±1,5***	127,5±2,3	91,3±1,4***	>0,05	>0,05
Вариаб. САД _{24 ч}	18,7±1,3	9,8±1,0*	18,1±1,5	15,6±1,3	>0,05	<0,05
Вариаб. ДАД _{24 ч}	17,3±1,4	9,4±0,9*	17,4±1,5	14,4±1,2	>0,05	<0,05
ИВ САД _{24 ч}	78,3±1,5	9,3±0,8***	76,5±1,7	21,4±1,5***	>0,05	<0,001
ИВ ДАД _{24 ч}	82,5±1,6	8,5±0,6***	84,1±1,8	18,6±1,2***	>0,05	<0,01
САД _{день}	154,1±3,5	128,3±2,1**	153,5±3,5	129,4±2,2***	>0,05	>0,05
ДАД _{день}	98,3±2,9	80,2±1,9**	97,5±3,2	78,2±1,5***	>0,05	>0,05
ПАД _{день}	56,7±1,8	48,3±1,5*	55,8±1,9	51,4±1,6	>0,05	>0,05
АД _{ср день}	109,5±3,2	90,2±1,2**	108,4±3,2	93,5±1,1*	>0,05	>0,05
ЧСС _{день}	89,3±2,9	82,8±2,3	90,3±2,2	78,6±1,5*	>0,05	>0,05
ДП _{день}	135,2±3,2	101,2±2,2***	136,3±3,4	99,3±2,1***	>0,05	>0,05
Вариаб. САД _{день}	19,5±1,5	8,7±0,6**	18,9±1,3	13,5±1,2*	>0,05	<0,05
Вариаб. ДАД _{день}	18,2±1,3	8,2±0,5**	18,3±1,2	13,8±1,3*	>0,05	<0,05
ИВ САД _{день}	86,4±2,2	7,2±0,8***	87,6±2,2	23,8±1,8***	>0,05	<0,001
ИВ ДАД _{день}	82,5±2,1	8,7±0,9***	81,5±2,2	21,5±1,7***	>0,05	<0,01
САД _{ночь}	128,3±2,2	110,5±1,7**	129,4±2,0	115,1±1,8**	>0,05	>0,05
ДАД _{ночь}	79,8±1,8	68,1±1,5**	80,2±1,5	67,5±1,5**	>0,05	>0,05
ПАД _{ночь}	50,4±1,5	45,6±1,5	50,1±1,8	48,3±1,4	>0,05	>0,05
АД _{ср ночь}	95,3±2,1	78,2±1,5**	95,6±2,0	82,5±1,7*	>0,05	>0,05
ЧСС _{ночь}	76,4±1,7	62,4±1,5**	78,3±1,8	55,6±1,5***	>0,05	<0,05
ДП _{ночь}	99,2±2,2	67,8±1,7***	98,7±2,1	62,4±1,7***	>0,05	>0,05
Вариаб. САД _{ночь}	15,6±1,5	8,3±0,6**	15,2±1,5	10,2±0,9*	>0,05	>0,05
Вариаб. ДАД _{ночь}	15,3±1,3	7,8±0,5**	14,9±1,5	10,5±0,8*	>0,05	<0,05
ИВ САД _{ночь}	83,7±2,1	5,3±0,5***	84,5±2,1	15,5±1,6***	>0,05	<0,01
ИВ ДАД _{ночь}	87,6±2,2	5,1±0,4***	88,2±2,2	14,8±1,5***	>0,05	<0,01
СУП САД	14,8±1,5	8,5±0,4**	14,4±1,4	10,5±0,4*	>0,05	<0,05
СУП ДАД	13,5±1,4	8,3±0,3**	13,8±1,4	8,5±0,3**	>0,05	>0,05
СИ САД	5,6±2,2	15,3±1,3**	5,8±2,3	15,3±1,3*	>0,05	>0,05
СИ ДАД	6,7±3,2	15,7±1,4*	6,8±2,9	14,8±1,3*	>0,05	>0,05
Дипперы, %	11,1	100***	11,1	63,0**	>0,05	<0,05
Нон-дипперы, %	59,3	0**	63,0	29,6*	>0,05	<0,05
Овер-дипперы, %	0	0	0	0	>0,05	>0,05
Найт-пикеры, %	29,6	0*	25,9	7,4	>0,05	>0,05

Примечание. ДП – двойное произведение, вариаб. – вариабельность АД (мм рт. ст.), СУП – скорость утреннего подъема АД (мм рт. ст.), СИ – суточный индекс (%).

При сравнении с исходными данными: **p*<0,05, ***p*<0,01, ****p*<0,001.

считывали пульсовое АД (ПАД), скорость утреннего подъема АД (СУП САД и ДАД), «двойное произведение» (ДП=САД×ЧСС/100) [9].

Проведение работы одобрено Комитетом по биомедицинской этике ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Для математической обработки данных использовали стандартные методы вариационной статистики. После проверки характера распределения данные представлены в виде средних (М) с ошибкой репрезентативности (m) и относительных (Р) величин. Для установления достоверности различий между группами использовали критерии *t*, *U*, χ^2 . Различия считали достоверными при вероятности ошибок *p*<0,05.

Результаты и их обсуждение

В ходе наблюдения показатели клинического АД существенно не различались в обеих группах. Так, через 6 мес терапии САД/ДАД составило в 1-й группе 128,3±5,1/84,5±3,5 мм рт. ст. и 129,2±5,2/85,6±4,1 мм рт. ст. – во 2-й (*p*>0,05), через год – 124,8±3,2/83,2±2,1 мм рт. ст. и 125,3±3,8/81,5±2,9 мм рт. ст. соответственно (*p*>0,05); табл. 1.

Нежелательных явлений терапии обоими препаратами со стороны матерей отмечено не было, за исключением развития сонливости и ухудшения настроения у 5 (18,5%) женщин, принимавших метилдопу. В обеих группах не зарегистрировано существенных изменений липидного, углеводного и электролитного профиля плазмы крови женщин (см. табл. 1), что подтверждает метаболическую нейтральность низких доз тиазидоподобного диуретика индапамида [10]. Уровни печеночных трансаминаз суще-

ственно снизились в ходе лечения индапамидом, тогда как в группе метилдопы они не претерпели достоверных изменений (см. табл. 1).

Метилдопа – пока единственный антигипертензивный препарат, при применении которого у беременных изучались отдаленные последствия в отношении развития детей. В ходе наблюдения в течение 7,5 года за группой детей (*n*=242), матери которых принимали метилдопу во время беременности, не было выявлено неблагоприятного влияния препарата на постнатальное физическое и интеллектуальное развитие [11]. Однако при применении препарата у женщин встречались нарушения функции печени [11], депрессия, седация и ортостатическая гипотензия [6]. В нашем исследовании кормящие матери не отметили уменьшения количества грудного молока и отказа младенцев от груди. Известно, что выраженность воздействия метилдопы на организм ребенка при кормлении грудью невелико, и в целом прием препарата в период лактации считается безопасным, тогда как применение диуретиков (фуросемид, гидрохлоротиазид и спиронолактон) может вызывать уменьшение образования молока, а индапамид из-за отсутствия данных противопоказан при кормлении грудью [6].

Женщины, принимавшие индапамид, имели высокую приверженность лечению, тогда как в группе метилдопы больные иногда пропускали прием препарата. Согласно Европейским рекомендациям по ведению беременных с сердечно-сосудистой патологией, метилдопу не следует применять после родов также из-за риска развития у женщин постнатальной депрессии [5].

Исходно выраженные показатели изученных нами различных факторов риска и бессимптомного поражения

органов свидетельствовали о наличии среднего и высокого добавочного сердечно-сосудистого риска у женщин с анамнезом гипертензивных состояний во время беременности (см. табл. 1). Известно, что преэклампсия как системный эндотелиоз запускает процессы кардиоваскулярного ремоделирования, раннего развития атеросклероза и хронической болезни почек и способствует более быстрому «продвижению» женщин по кардиоренальному континууму [7].

Считается, что своевременное назначение медикаментозной терапии женщинам, перенесшим преэклампсию, позволит улучшить отдаленный прогноз [6]. Поскольку статины строго противопоказаны во время беременности и кормления грудью, актуальным в эффективном лечении дислипидемий становится применение альтернативных липидснижающих препаратов [12]. Модуляторы ренин-ангиотензиновой системы – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и сартаны – также не должны применяться у беременных и кормящих женщин, что делает важным поиск других эффективных, но безопасных антигипертензивных средств. Современные руководства по ведению АГ называют индапамид (наряду с тиазидными диуретиками и хлорталидоном), β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина равнозначными препаратами для начальной и поддерживающей антигипертензивной терапии [8].

К концу года нашего наблюдения статистически существенные межгрупповые различия в пользу индапамида были отмечены у женщин в снижении массы тела ($-11,3$ кг vs $-2,7$ кг; $p=0,032$), уменьшении МАУ ($-189,2$ мг/24 ч vs $-51,4$ мг/24 ч; $p<0,001$) и индекса массы миокарда левого желудочка – ИММЛЖ ($-25,3$ г/м² vs $-10,5$ г/м²; $p=0,021$), улучшении ЭЗВД ($+9,3\%$ vs $+2,9\%$; $p=0,041$); см. табл. 1. Способность ретардного индапамида вызывать обратное развитие поражения органов при АГ (МАУ и гипертрофии левого желудочка – ГЛЖ) была продемонстрирована в больших рандомизированных клинических исследованиях [13, 14]. Увеличенный прирост диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией при лечении индапамидом свидетельствует об улучшении вазодилатирующей функции эндотелия.

Известно, что патологическая прибавка массы тела во время беременности часто сопровождается гипертензивными состояниями и различные осложнения гестационного периода. Женщины, набравшие за беременность лишнюю массу тела, часто не могут в дальнейшем избавиться от нее, нередко отказываются от кормления детей грудью, иногда имеют признаки послеродовой депрессии. В целом отдаленный прогноз женщин, имевших АГ в период беременности, характеризуется повышенной частотой развития ожирения и сахарного диабета [6]. Даже при отсутствии клинически значимого увеличения диуреза индапамид, вероятно, способен удалять избыток межклеточной жидкости, накопившейся во время гестации, что может приводить к снижению массы тела. К эффективному похудению женщин в группе индапамида скорее вела и возможность соблюдения диеты при прерывании лактации.

Отсутствие значимых органопротективных эффектов метилдопы, ее невысокая антигипертензивная активность, наличие гепатотоксических и седативных свойств, неспособность обеспечивать позитивные сосудистые и метаболические эффекты должны ограничить прием этого «стандартного» препарата в период после родов.

Российское исследование эффективности ретардного индапамида в сравнении с произвольной терапией в амбулаторной практике у небеременных женщин с неконтролируемой АГ ($n=2686$) продемонстрировало более высокую частоту достижения целевого АД (55% больных в группе индапамида через 12 нед лечения vs 37% в контрольной группе), более выраженное улучшение самочувствия женщин и уменьшение частоты обращений за медицинской помощью [15].

Показатели АД у женщин с АГ после родов в нашем исследовании при первичном мониторингировании характеризовались значительным повышением уровней САД, ДАД, ПАД и АДср, тахикардией, ростом «двойного произведения», высокой вариабельностью АД и продолжительностью систолической АГ, низким двухфазным перепадом АД «день–ночь», а также повышенной величиной утреннего подъема САД и ДАД – косвенными признаками избыточной нейрогуморальной активации (табл. 2).

При сравнении показателей суточного профиля АД у женщин, получавших в течение года в качестве антигипертензивной терапии ретардный индапамид, с группой больных, принимавших метилдопу, было обнаружено, что у первых имели место значительно более низкие средние значения ПАД, вариабельности АД, скорости утреннего подъема САД и ДАД, нагрузки гипертензией и более выраженное, чем исходно, снижение уровня АДночь с более высокими значениями суточного индекса (см. табл. 2). О более выраженном снижении ПАД, предиктора риска развития сердечно-сосудистых осложнений, за счет уменьшения жесткости сосудов при приеме индапамида-ретард сообщалось в работе А.И.Мартынова и соавт. [16]. Среди наших женщин в группе метилдопы было существенно меньше, чем в группе индапамида, дипперов, и больше нон-дипперов – больных с ночным, глубинным, бессознательным характером АГ (см. табл. 2). Терапия ретардным индапамидом, таким образом, позволила более существенно, нежели

применение метилдопы, нормализовать показатели СМАД, а также в целом уменьшить нагрузку гипертензией у женщин с гипертензией после родов.

В условиях необходимости создания высокоэффективной системы преемственности ведения женщин с анамнезом АГ во время беременности между службами родо-вспоможения, терапевтической (участковой) и кардиологической [6, 17], ретардный индапамид, по данным нашего исследования, может стать препаратом выбора в антигипертензивной терапии после родов.

Заключение

Женщины с анамнезом преэклампсии и/или ГВ во время беременности имеют средний и высокий послеродовой добавочный сердечно-сосудистый риск.

Монотерапия ретардным индапамидом не кормящих грудью женщин с АГ после родов является более эффективной, чем монотерапия метилдопой у кормящих матерей. В ходе годичного лечения индапамидом-ретард отмечены нормализация суточного профиля АД, снижение излишней массы тела и существенные кардио-, нефро- и вазопротективные эффекты (уменьшение ГЛЖ и микроальбуминурии, рост эндотелийзависимой вазодилатации). Нежелательных явлений терапии индапамидом со стороны матери не было.

Результаты исследования свидетельствуют о возможности и необходимости применения ретардного индапамида у женщин с сохраняющейся АГ после родов.

Литература/References

- Mosca L, Benjamin EJ, Berra K et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women – 2011 update: a Guideline from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: 1243–62.
- Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ et al. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *BMJ* 2003; 326: 845.
- Ray JG, Vermeulen MJ, Schull MJ, Redelmeier DA. Cardiovascular health after maternal placental syndromes (CHAMPS): population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2005; 366: 1797–803.
- McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q et al. Cardiovascular sequel of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses. *Am Heart J* 2008; 156: 918–30.
- Regitz-Zagrosek V, Lundqvist CB, Borghi C et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. <http://doi:10.1093/eurheartj/ehr218>
- Диагностика и лечение артериальной гипертензии у беременных: клинические рекомендации. М., 2010. / Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii u beremennykh: klinicheskie rekomendatsii. M., 2010. [in Russian]
- Гайсин И.Р. Артериальная гипертензия у беременных – новый кардиоренальный континуум. *Тер. архив*. 2012; 84 (1): 48–53. / Gaisin I.R. Arterial'naia gipertenzia u beremennykh – novyi kardiorenal'nyi kontinuum. *Ter. arkhiv*. 2012; 84 (1): 48–53. [in Russian]
- 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.
- Сидорова Н.В., Белькин Ю.А. Мониторирование артериального давления. Учебное пособие для врачей. М., 2001. / Sidorova N.V., Bel'kin Yu.A. Monitorirovanie arterial'nogo davleniia. Uchebnoe posobie dlia vrachei. M., 2001. [in Russian]
- Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension. Data from three randomized double-blind studies. *Drug Safety* 2001; 24: 1155–65.
- Cockburn J, Moar VA, Ounsted M, Redman CW. Final report of study on hypertension during pregnancy: the effects of specific treatment on the growth and development of the children. *Lancet* 1982; 1: 647–9.
- Гайсин И.Р., Исхакова А.С., Шилина Л.В. Урсодезоксихолевая кислота в коррекции дислипидемии у кормящих грудью женщин, перенесших преэклампсию. *Рос. мед. вестн.* 2014; 19 (1): 71–5. / Gaisin I.R., Iskhakova A.S., Shilina L.V. Ursodezokskholevaia kislota v korrektsii dislipidemii u kormiashchikh grud'iu zhenshchin, pereneshikh preeklampsiiu. *Ros. med. vesti*. 2014; 19 (1): 71–5. [in Russian]
- Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg vs. enalapril 20 mg; the LIVE study. *J Hypertens* 2000; 18: 1465–75.
- Marre M, Puig JG, Kokot F et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *J Hypertens* 2004; 22: 1613–22.
- Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. Лечение женщин с артериальной гипертензией: результаты эпидемиологического исследования АФИНА. *Consilium Medicum*. 2009; 1: 21–9. / Glezer M.G., Saigitov R.T. Lechenie zhenshchin s arterial'noi gipertoniei: rezul'taty epidemiologicheskogo issledovaniia AFINA. *Consilium Medicum*. 2009; 1: 21–9. [in Russian]
- Мартынов А.И., Терновой С.К., Остроумова О.Д. и др. Особенности изменения растяжимости аорты у пожилых больных на фоне длительной терапии различными классами гипотензивных средств (по данным магнитно-резонансной томографии). *Кардиология*. 2002; 42 (5): 19–22. / Martynov A.I., Ternovoi S.K., Ostroumova O.D. i dr. Osobennosti izmeneniia rastiazhimosti aorty u pozhilykh bol'nykh na fone dlitel'noi terapii razlichnymi klassami gipotenzivnykh sredstv (po dannym magnitno-rezonansnoi tomografii). *Kardiologiya*. 2002; 42 (5): 19–22. [in Russian]
- Гайсин И.Р., Валеева Р.М., Шилина Л.В. и др. Структура сердечно-сосудистой патологии у беременных женщин и эффективность региональной специализированной помощи. *Кардиология*. 2013; 53 (2): 68–74. / Gaisin I.R., Valeeva R.M., Shilina L.V. i dr. Struktura serdechno-sosudistoi patologii u beremennykh zhenshchin i effektivnost' regional'noi spetsializirovannoi pomoshchi. *Kardiologiya*. 2013; 53 (2): 68–74. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гайсин Ильшат Равилевич – д-р мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии ГБОУ ВПО ИжГМА. E-mail: igaisin@mail.ru

Исхакова Альфия Сабитовна – врач-кардиолог отд-ния артериальной гипертензии поликлиники БУЗ УР РКДЦ, заочный аспирант каф. госпитальной терапии ГБОУ ВПО ИжГМА

Шилина Лариса Валерьевна – канд. мед. наук, зав. женским кардиологическим отд-нием БУЗ УР РКДЦ, и.о. ассистента каф. госпитальной терапии ГБОУ ВПО ИжГМА

Максимов Николай Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии ГБОУ ВПО ИжГМА

Вавилина Жанна Владимировна – врач-кардиолог женского кардиологического отд-ния БУЗ УР РКДЦ

Сава Наталия Перфиловна – зав. отд-нием артериальной гипертензии поликлиники БУЗ УР РКДЦ

Фиброзно-мышечная дисплазия как причина злокачественной реноваскулярной гипертензии у младенца

В.В.Альбот¹, В.В.Долгих², Г.В.Гвак¹, А.В.Погодина²

¹ГБУЗ Иркутская государственная областная детская клиническая больница. 664022, Россия, Иркутск, б-р Гагарина, д. 4;

²ФГБУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАН. 664003, Россия, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16 или ул. Дальневосточная, д. 67а

Фиброзно-мышечная дисплазия (ФМД) – это неатеросклеротическая, невоспалительная артериопатия, которая может поражать артерии всех сосудистых бассейнов и чаще всего диагностируется у женщин в возрасте от 20 до 60 лет.

Мы приводим описание клинического случая ФМД, манифестировавшей клиникой ишемического инсульта у 10-месячного младенца. Применяемые диагностические методы не позволили при жизни установить причину неконтролируемой артериальной гипертензии у пациента. Патологическое исследование выявило генерализованную тубулярную мышечно-фиброзную сосудистую дисплазию, затрагивающую артериальные сосуды практически всех исследуемых сосудистых бассейнов и формирующую участки стенозов артерий обеих почек, сердца, головного мозга, кишечника, печени, селезенки.

Заключение. Манифестация ФМД в младенческом возрасте ассоциируется с тяжелым течением и плохим прогнозом. Улучшению прогноза при данном заболевании, очевидно, будет способствовать постановка диагноза до развития органических осложнений, для чего необходим контроль уровня артериального давления при рутинных педиатрических осмотрах детей первого года жизни даже при отсутствии жалоб.

Ключевые слова: фиброзно-мышечная дисплазия, симптоматическая артериальная гипертензия, дети.

✉albot.doc@mail.ru

Для цитирования: Альбот В.В., Долгих В.В., Гвак Г.В., Погодина А.В. Фиброзно-мышечная дисплазия как причина злокачественной реноваскулярной гипертензии у младенца. Системные гипертензии. 2015; 12 (2): 29–32.

Fibromuscular dysplasia as the cause of malignant renovascular hypertension in a newborn

V.V.Albot¹, V.V.Dolgikh², G.V.Gvak¹, A.V.Pogodina²

¹Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital. 664022, Russian Federation, Irkutsk, b-r Gagarina, d. 4;

²Scientific Center of family health problems and human reproduction SB RAS. 664003, Russian Federation, Irkutsk, ul. Timiryazevskaya, d. 16 or ul. Dalnevostochnaya, d. 67a

Fibromuscular dysplasia (FMD) is a non-atherosclerotic, non-inflammatory arteriopathy, which can affect arteries of any part of vascular system and is most commonly diagnosed in women between 20–60 years of age. We present the FMD case study of ischemic stroke in a 10-month-old child, manifested in the hospital. The application of diagnostic methods is not allowed to determine the cause of uncontrolled arterial hypertension development in patient during the life. Pathologic study revealed the generalized tubular fibromuscular vascular dysplasia affecting arterial vessels practically of all parts of vascular system and forming stenotic areas of both of the renal arteries, the arteries of the heart, brain, intestines, liver and spleen.

Conclusion. FMD manifestation during the period of infancy is associated with severe course and poor prognosis. The improvement of the prognosis for this disease, obviously, can be achieved in case of the diagnosis before the development of organ complications, what is required the monitoring of blood pressure level during the routine pediatric examinations in children of the first year of life, even in the absence of complaints.

Key words: fibromuscular dysplasia, symptomatic arterial hypertension, children.

✉albot.doc@mail.ru

For citation: Albot V.V., Dolgikh V.V., Gvak G.V., Pogodina A.V. Fibromuscular dysplasia as the cause of malignant renovascular hypertension in a newborn. Systemic Hypertension. 2015; 12 (2): 29–32.

Вторичная (симптоматическая) артериальная гипертензия (АГ) – это гипертензия, причинно связанная с наличием патологических процессов в органах и системах, участвующих в регуляции уровня артериального давления (АД) в организме. Если в структуре АГ у взрослых пациентов симптоматические гипертензии составляют всего около 5%, то у детей это соотношение является иным – чем младше возраст, в котором впервые было выявлено повышение АД, тем более вероятен вторичный характер АГ.

Среди причин симптоматических АГ у детей первое место занимает гипертензия, связанная с врожденной или приобретенной патологией почек. В структуре почечных АГ преобладают ренопаренхиматозные, составляющие 70–80% случаев, и значительно реже встречаются реноваскулярные. Вторичная АГ, связанная с кардиоваскулярной патологией, заболеваниями эндокринной и центральной нервной систем, составляет около 10–15% случаев.

Таким образом, каждый случай АГ в педиатрии представляет собой обширное поле для диагностического поиска, а у детей раннего возраста почти всегда требует исключения серьезной фоновой патологии. Именно поэтому уровень АД у ребенка должен быть неоднократно оценен уже с первых месяцев его жизни. Это создаст предпосылки для своевременной диагностики

заболевания, являющегося причиной АГ, и помогает избежать развития фатальных осложнений со стороны органов-мишеней.

Мы приводим клинический случай симптоматической АГ у ребенка, манифестировавшей ишемическим инсультом в 10-месячном возрасте. Редкость фиброзно-мышечной дисплазии (ФМД), явившейся причиной злокачественного гипертензионного синдрома у нашего пациента, и отсутствие установленных клинико-инструментальных критериев диагностики этого заболевания в педиатрической когорте обусловили трудности при выяснении причины АГ у этого больного.

Клинический случай

Мальчик Г., 10 мес, поступил в ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница» (главный врач – заслуженный врач Российской Федерации, профессор, доктор медицинских наук Г.В.Гвак) с жалобами на повышение АД до 220/110 мм рт. ст., беспокойство, снижение объема движений в правой ножке.

Из анамнеза жизни известно, что мальчик родился от второй нормально протекавшей беременности, первых срочных физиологических родов. Масса тела при рождении 2820 г, длина 48 см, оценка по шкале Апгар 8–9 баллов. До 3 мес ребенок рос и развивался соответственно возрасту. С 3-месячного возраста отмечалось снижение

темпов прибавки массы тела при нормальных темпах психомоторного развития.

Значимых особенностей семейного анамнеза выявлено не было.

При сборе анамнеза заболевания установлено, что в течение месяца, предшествующего настоящей госпитализации, у ребенка отмечались плотные, умеренно выраженные отеки на голенях и стопах. К врачу по этому поводу родители не обращались. За 3 дня до госпитализации на фоне удовлетворительного общего самочувствия и без какого-либо провоцирующего фактора появились выраженные беспокойство, ограничение движений в правой нижней конечности. Затем развился приступ клонико-тонических судорог, по поводу чего мальчик был госпитализирован в стационар по месту жительства, где впервые было измерено АД, выявившее АГ до 220/110 мм рт. ст. С целью уточнения диагноза ребенок был направлен в нашу клинику.

При поступлении состояние ребенка было расценено как тяжелое. Отмечались выраженное беспокойство, бледность и «мраморность» кожи, непостоянный акроцианоз, сниженный объем движений в правой нижней конечности. Физическое развитие низкое (масса тела 8 кг), подкожный жировой слой развит недостаточно, распределен равномерно. Грудная клетка обычной формы. В легких пузырное дыхание. Тоны сердца приглушены, тахикардия до 162 уд/мин, по левому краю грудины функционального тембра систолический шум, без экстракардиального проведения. АД 220/110 мм рт. ст. на обеих руках. Пульс на периферических артериях симметричный, удовлетворительных свойств. Шумов над областью крупных сосудов не выслушивалось. Живот мягкий, доступный пальпации во всех отделах. Край печени на 2,0 см выступал из-под правой реберной дуги, селезенка – не увеличена. Отеков не было.

Мальчик был осмотрен неврологом, верифицировавшим острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу в левом каротидном бассейне, правосторонний гемипарез. При офтальмологическом осмотре диагностирована ангиопатия сетчатки: расширение вен, сужение артерий, петехиальные кровоизлияния в сетчатку правого глаза.

Лабораторное обследование при поступлении выявило в анализах крови анемию легкой степени (гемоглобин 89 г/л), умеренное повышение активности аланинаминотрансферазы (263,6 Ед/л), аспартатаминотрансферазы (172,9 Ед/л) и лактатдегидрогеназы (549 Ед/л).

Изменения в анализах мочи характеризовались умеренной протеинурией (0,46 г/л), микрогематурией, цилиндрурией.

Исследование плазменных концентраций адренокортикотропного гормона, кортизола, 17-ОН-прогестерона

не обнаружило отклонений от референсных значений. Активность ренина плазмы была повышена в 2,5 раза относительно верхней границы нормы (4 нг/мл/ч). Был повышен в крови и уровень нейрон-специфической снлазы (53,72 нг/мл при норме до 17 нг/мл). Также выявлено 11-кратное повышение уровня суммарных катехоламинов в суточной моче (140 мкг/сут).

Исследование ликвора патологии не обнаружило.

На электрокардиограмме регистрировались умеренная тахикардия, усиление электрических потенциалов миокарда обоих желудочков, выраженные нарушения процессов желудочковой реполяризации.

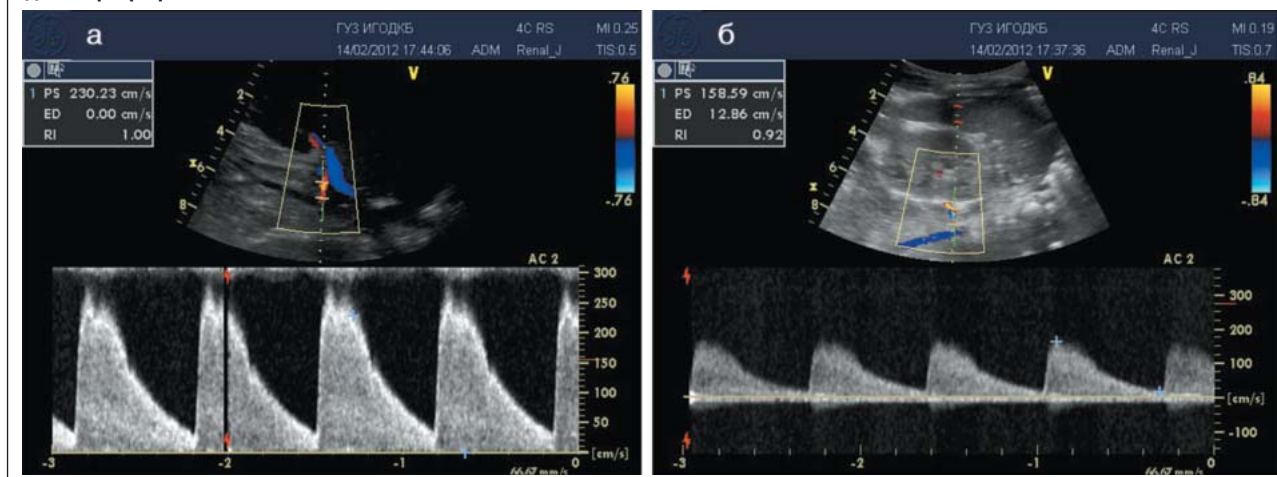
Эхокардиографически выявлены выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка, межжелудочковой перегородки и незначительная гипертрофия миокарда правого желудочка, регургитация II степени на митральном клапане, минимальное количество жидкости в полости перикарда. Диагноз «коарктация аорты» был с большой степенью вероятности исключен.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства обнаружены незначительная гепатомегалия, диффузные изменения паренхимы печени и поджелудочной железы, а также паренхимы почек.

Для исключения вазоренального характера АГ мальчику была проведена ультразвуковая доплерография почечных артерий. Правая почечная артерия осмотрена на протяжении, в месте отхождения от аорты визуально в режиме цветового доплеровского картирования определялось значимое сужение ее просвета. В данном участке пиковая скорость кровотока ($V_{\max}$) достигала 277–314 см/с с пиковым градиентом 30,6–39,5 мм рт. ст., при условии максимальной коррекции угла. Конечнo-диастолическая скорость кровотока (V_{ed}) в данном месте достигала 35 см/с. Явного постстенотического расширения не наблюдалось. Дистальнее места сужения $V_{\max}$ составляла 120–150 см/с (рис. 1).

Кровоток в сегментарных, междолевых и дугообразных артериях имел импульсный дискретный характер с выраженными систолическим и диастолическим компонентами, в частности, в междолевых артериях $V_{\max}$ 43,3 см/с, V_{ed} 6,98 см/с, с высоким индексом резистентности 0,84. Левая почечная артерия осмотрена на протяжении, в месте отхождения от аорты диаметр ее до 4 мм, без визуальных признаков сужения на всем протяжении до деления на сегментарные артерии. $V_{\max}$ достигала 150 см/с, V_{ed} 14,0 см/с с пиковым градиентом 4,7 мм рт. ст. при условии максимальной коррекции угла. Кровоток в сегментарных, междолевых, дугообразных артериях не нарушен, т.е. был выявлен гемодинамически значимый стеноз устья правой почечной артерии.

Рис. 1. Стеноз правой почечной артерии (а) и магистральный кровоток в левой почечной артерии (б) при ультразвуковой доплерографии.



В связи с выявленными при УЗИ изменениями для уточнения клинической ситуации мальчику была выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ-ангиография): почки бобовидной формы, с ровными контурами, обычных размеров, однородной структуры. Правая и левая почки накапливают контраст равномерно, корковый и мозговой слой дифференцируются достаточно. Чашечно-лоханочный комплекс не расширен. Форма и расположение артерий сохранены. Правая почечная артерия уменьшена в диаметре до 0,08 см, просматривается от места отхождения от брюшного отдела аорты, на протяжении 1,2 см, далее просвет теряется. Левая почечная артерия на всем протяжении хорошо визуализируется, просвет равномерный, диаметр 0,24 см.

Для получения более исчерпывающей информации об особенностях почечной ангиоархитектоники дополнительно была выполнена традиционная ангиография, при которой наличие стеноза правой почечной артерии (рис. 2) было подтверждено.

МСКТ-исследование головного мозга, грудной клетки и брюшной полости показало наличие умеренной наружной и внутренней (симметричной) гидроцефалии; выявлены признаки нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейнах терминальных ветвей передней и средней мозговых артерий слева. Также были описаны: кардиомегалия, гипертрофия левого желудочка, признаки экссудативного перикардита, узелковые образования дистальных отделов латеральных ножек обоих надпочечников 0,3–0,4 см в диаметре. Уточняющее магнитно-резонансное томографическое (МРТ) исследование надпочечников подтвердило наличие структурных изменений левого надпочечника, которые

могли быть обусловлены наличием очаговой гиперплазии или мелкой опухоли.

Совокупность патологических изменений, обнаруженных при обследовании ребенка, не позволяла однозначно высказаться в пользу конкретного заболевания, ответственного за формирование стойкого злокачественного системного гипертензионного синдрома. В качестве конкурирующих диагнозов рассматривались почечная артериопатия (стеноз правой почечной артерии) и феохромоцитома.

На 7-е сутки пребывания ребенка в клинике проведена лапароскопическая левосторонняя адреналэктомия. При морфологическом исследовании удаленного надпочечника была выявлена мелкоузловая гиперплазия коры без признаков опухолевого роста. После операции сохранялась высокая плохо контролируемая АГ. В лечении ребенка, кроме комбинированной гипотензивной терапии, использовались противосудорожные, антибактериальные и противогрибковые препараты, проводились инфузии нимодипина. Эффекта от лечения не наблюдалось. Состояние ребенка, несмотря на весь комплекс проводимой интенсивной терапии, продолжало оставаться крайне тяжелым с ухудшением в динамике: нарастала неврологическая симптоматика, прогрессировала полиорганная недостаточность, что в итоге привело к летальному исходу.

При посмертном исследовании были описаны выраженная концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка (рис. 3), очаги ишемических некрозов головного мозга, диффузные дистрофически-некротические изменения нейронов, субтотальные кровоизлияния в легкие, ишемический некротический энтерит, инфаркт селезенки.

Кроме того, патологическое исследование выявило генерализованную тубулярную мышечно-фиброзную сосу-

Рис. 2. Ангиография: неравномерный просвет правой почечной артерии с сужением от 2,1 до 1,19 мм в непосредственной близости от устья.

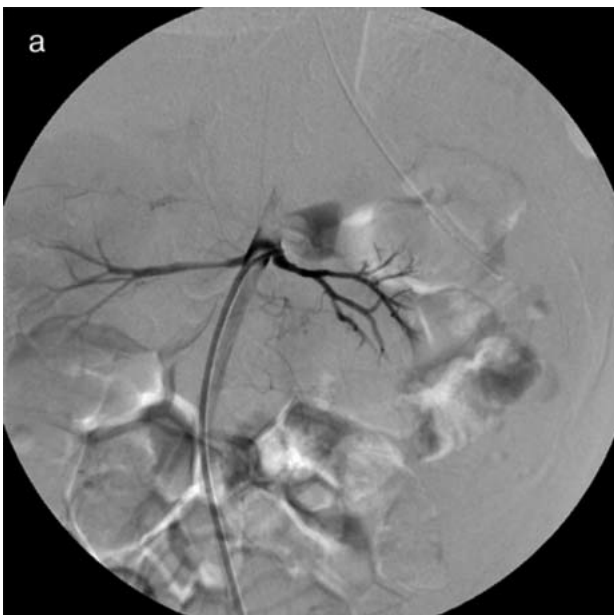
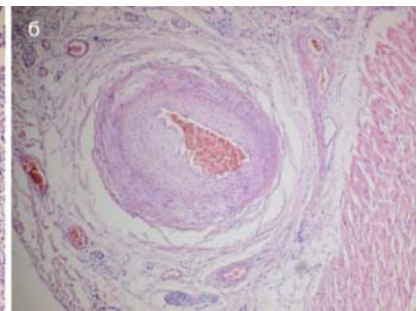
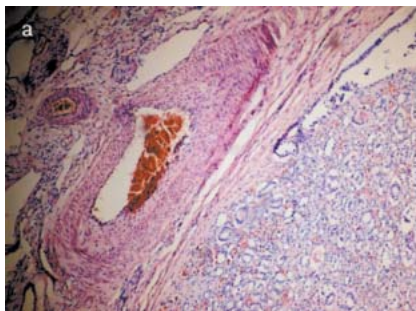


Рис. 3. Концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка. Толщина стенки 1,4 см.



Рис. 4. Фиброплазия интимы правой почечной артерии (а) и коронарной артерии (б).



дистую дисплазию, затрагивающую артериальные сосуды практически всех исследуемых сосудистых бассейнов (рис. 4) и формирующую участки стенозов в том числе артерий обеих почек (включая сегментарные артерии), сердца, головного мозга, кишечника, печени, селезенки.

Обсуждение

ФМД – это неатеросклеротическая, невоспалительная артериопатия, которая может поражать артерии всех сосудистых бассейнов, но преимущественно – почечные и сонные артерии [1]. Наиболее часто ФМД диагностируется у женщин в возрасте от 20 до 60 лет, но может также встречаться у мужчин, пожилых людей и детей. По имеющимся описаниям клинических случаев, проявления и естественное течение ФМД у детей, особенно раннего возраста, существенно отличаются от такового у взрослых [2–6]. Как объяснение этого факта высказывается предположение, что ФМД не является единой нозологической сущностью, а имеет множественную этиологию с похожими фенотипическими проявлениями [1].

Поражения сосудов при ФМД классифицируются в зависимости от того, какой слой артериальной стенки они затрагивают: интиму, медию или адвентицию. У детей в отличие от взрослых наиболее распространенной формой ФМД становится фиброплазия интимы, представляющая собой круговое или эксцентричное отложение коллагена, которое часто выступает в просвет сосуда, формируя либо фокальное лентовидное, либо протяженное трубчатое сужение [1].

По имеющимся литературным данным, ФМД, манифестирующая в младенческом возрасте, наиболее сложна для диагностики и наименее благоприятна в прогностическом плане [2, 3, 6]. Дополнительные сложности создает и редкость этого заболевания в данной возрастной группе.

Исследование A. Kirton и соавт. (2013 г.), объединяющее 27 патологоанатомически доказанных случаев ФМД у детей с инсультами, определило особенности данного заболевания, сопряженные с наиболее тяжелым его течением: наличие фиброплазии интимы (89%), раннее возникновение клинических проявлений (у 33% больных в возрасте до 1 года), преобладание ишемических (63%), часто мультифокальных (40%) инсультов, наличие почечной артериопатии (63%) с гипертензией (92%), системный характер артериопатии (72%) и плохие исходы (63%) [7]. Ангиографическая картина в 78% таких случаев характеризовалась наличием фокальной стеногической артериопатии, а не так называемой «нитки бус», свойственной взрослым пациентам с ФМД и являющейся характерным паттерном фиброплазии медиального слоя артерий, формируемым чередованием утолщенных сегментов меди с истонченными ее сегментами, образующими аневризматические расширения.

При ретроспективной оценке можно заметить, что основные черты заболевания у нашего пациента полностью

соответствовали описанным признакам, ассоциированным с фатальным течением ФМД: манифестировало в 10-месячном возрасте клиникой ишемического инсульта на фоне недиагностированной ранее высокой АГ и имело неконтролируемое течение, обусловленное тяжестью неврологического поражения, резистентностью АГ, формированием полиорганной недостаточности, приведшим в совокупности к фатальному исходу. Морфологическая картина сосудистого поражения у мальчика характеризовалась фиброплазией интимы, формирующей множественные стеногические участки разной протяженности во всех отделах артериального сосудистого русла. Генерализованный характер сосудистого поражения, формирующего в том числе участки стенозов в сегментарных артериях обеих почек, делал прогноз для дальнейшего течения заболевания и жизни ребенка, даже в случае удачно выполненной ангиопластики правой почечной артерии, абсолютно неблагоприятным.

Диагностические трудности в нашем случае создавало и выявленное при лабораторном исследовании более чем 10-кратное повышение уровней катехоламинов в суточной моче, 3-кратное увеличение плазменной концентрации нейрон-специфической енолазы, что в сочетании с обнаруженными при МСКТ и МРТ структурными изменениями левого надпочечника не позволило исключить диагноз феохромоцитомы и повлекло за собой неоправданное оперативное вмешательство.

В доступной литературе описано несколько случаев сочетания феохромоцитомы (параганглиомы) и ФМД у взрослых больных [8–11]. У нашего пациента катехоламинпродуцирующей опухоли обнаружено не было. Однако следует помнить о том, что параганглиомы могут иметь небольшие размеры и необычные локализации, что существенно затрудняет их обнаружение даже при направленном поиске.

С другой стороны, патогенетические механизмы формирования реноваскулярной АГ включают в себя также повышение активности симпатической нервной системы и, следовательно, уровня катехоламинов в крови и моче [12]. А нейрон-специфическая енолаза является не только специфическим сывороточным маркером нейроэндокринных опухолей, но и отражает объем поражения нервной ткани при ишемическом инсульте. На наш взгляд, вопрос о наличии у нашего больного опухоли хромаффинной ткани небольших размеров не получил своего разрешения.

Заключение

ФМД является редким заболеванием у детей и при манифестации в младенческом возрасте ассоциируется с тяжелым течением и плохим прогнозом. Улучшению прогноза, очевидно, будет способствовать постановка диагноза до развития органических осложнений, для чего необходим контроль уровня АД при рутинных педиатрических осмотрах ребенка первого года жизни даже при отсутствии жалоб.

Литература/References

1. Meyers KEC, Sharma N. Fibromuscular dysplasia in children and adolescents. *Cath Lab Digest* 2007; 15 (10): 6–11.
2. Currie ADM, Bentley CR, Bloom PA. Retinal haemorrhage and fatal stroke in an infant with fibromuscular dysplasia. *Arch Dis Child* 2001; 84: 263–4.
3. Kaneko K, Someya T, Ohtaki R et al. Congenital fibromuscular dysplasia involving multivessels in an infant with fatal outcome. *Eur J Pediatr* 2004; 163 (4–5): 241–4.
4. Olin JW, Sealove BA. Diagnosis, management, and future developments of fibromuscular dysplasia. *J Vasc Surg* 2011; 53 (3): 826–36.
5. Sandmann W, Schulte KM. Multivisceral fibromuscular dysplasia in childhood: case report and review of the literature. *Ann Vasc Surg* 2000; 14 (5): 496–502.
6. Takano K, Kawasaki Y, Imaizumi T et al. An 8-month-old boy with congenital fibromuscular dysplasia presenting with shock caused by sudden renal hemorrhage. *Clin Nephrol* 2010; 74 (5): 399–402.
7. Kirton A, Crone M, Benseler S et al. Fibromuscular dysplasia and childhood stroke. *Brain* 2013; 136 (6): 1846–56.
8. Потапова ГН, Казанчян ПА, Веселова С.П. и др. Обратимый стеноз и фибромышечная дисплазия почечной артерии в случае феохромоцитомы. Системные гипертензии. 2007; 2: 32–5. / Potapova G.N., Kazanchjan P.A., Veselova S.P. i dr. Obratimyy stenoz i fibromyshechnaya displaziya pochechnoy arterii v sluchae feohromocitomy. *Sistemic Hypertension*. 2007; 2: 32–5. [in Russian]
9. De Mendonca WC, Espat PA. Pheochromocytoma associated with arterial fibromuscular dysplasia. *Am J Clin Pathol* 1981; 75 (5): 749–54.
10. Monnier G, Guerard S, Godon P et al. Paraganglioma associated with renal artery stenosis: unusual cause of secondary arterial hypertension. A case report and review of the literature. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2000; 49 (3): 168–73.
11. Qunibi WJ, Taylor TK, Knight TF et al. Pheochromocytoma and fibromuscular hyperplasia. *South Med J* 1979; 72 (11): 1481–2.
12. Михайлов В.В. Основы патологической физиологии: Руководство для врачей. М.: Медицина, 2001. / Mikhailov V.V. *Osnovy patologicheskoy fiziologii: Rukovodstvo dlja vrachej*. M.: Medicina, 2001.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Альбот Вадим Владимирович – канд. мед. наук, зав. нефрологическим отделением ГБУЗ ИГОДКБ. E-mail: albot.doc@mail.ru

Долгих Владимир Валентинович – д-р мед. наук, проф., зам. дир. ФГБУ НЦЛЗСРЧ. E-mail: iphr@sbams.irk.ru

Гвак Геннадий Владимирович – д-р мед. наук, проф., гл. врач ГБУЗ ИГОДКБ

Погодина Анна Валерьевна – д-р мед. наук, зав. лабораторией педиатрии и кардиоваскулярной патологии ФГБУ НЦЛЗСРЧ. E-mail: clinica_zam@inbox.ru

Эффективность и безопасность разных режимов назначения фиксированной комбинации периндоприла 10 мг и индапамида 2,5 мг у пациентов с артериальной гипертензией

Е.М.Елфимова, А.В.Аксенова, А.Ю.Литвин[✉], И.Е.Чазова

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

В настоящее время наиболее распространенная стратегия по улучшению контроля артериального давления (АД) – это улучшение приверженности к терапии, что достигается однократным приемом антигипертензивных препаратов.

Цель: оценить эффективность, переносимость, безопасность разных режимов рецепта сочетания периндоприла 10 мг с индапамидом 2,5 мг. **Дизайн и методы.** Мы включили 31 пациента (56±9,3 года, индекс массы тела 30,5±5,3 кг/м², продолжительность артериальной гипертензии – 7,1±5,8 года), на двухкомпонентной антигипертензивной терапии (за исключением сочетания периндоприла и индапамида) с АД>140/90 мм рт. ст. Исходно проводились суточное мониторирование артериального давления (СМАД), анализы крови у 20 мужчин и 10 женщин. Затем пациенты были рандомизированы на две группы: утренний и вечерний режим приема антигипертензивной терапии. Предыдущая терапия была отменена, и назначена комбинация периндоприла 10 мг и индапамида 2,5 мг. После 8 нед лечения вновь были проведены СМАД и анализы крови.

Результаты. Исходно уровень систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) в целом по группе составил – 148,4±10,0/95,6±10,7 мм рт. ст. После 1 и 2 мес лечения Нолипрелом А Би-форте САД/ДАД снизилось до 131,4±8,4/86,6±5,7 и 133,4±11,2/84,5±8,8 мм рт. ст. соответственно ($p<0,001$ vs исходно). Не было добавлено никаких дополнительных антигипертензивных препаратов. Сочетание периндоприла 10 мг и индапамида 2,5 мг эффективно снижает АД по данным СМАД. Не выявлено разницы по уровню АД по данным СМАД между утренним и вечерним режимом приема. В анализах крови статистически значимых отклонений выявлено не было. Переносимость терапии пациенты оценивали как хорошую и очень хорошую.

Заключение. Сочетание периндоприла 10 мг и индапамида 2,5 мг является эффективным в достижении и поддержании целевого уровня АД. Режим дозирования не влияет на эффективность и переносимость и не вызывает дополнительных побочных эффектов при назначении в вечернее время.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, периндоприл, индапамид, фиксированная комбинация.

[✉]alelitvin@yandex.ru

Для цитирования: Елфимова Е.М., Аксенова А.В., Литвин А.Ю., Чазова И.Е. Эффективность и безопасность разных режимов назначения фиксированной комбинации периндоприла 10 мг и индапамида 2,5 мг у пациентов с артериальной гипертензией. Системные гипертензии. 2015; 12 (2): 33–37.

Efficacy and safety of different regimens of fixed combination of perindopril 10 mg/indapamide 2.5 mg in patients with arterial hypertension

E.M.Elifimova, A.V.Aksenova, A.Yu.Litvin[✉], I.E.Chazova

A.L.Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiological Scientific-Industrial Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a

Objective: The most common strategy to improve blood pressure (BP) control is improving compliance with once daily administration of antihypertensive therapy. Aim: To assess the efficacy, tolerability, safety of different regimens of prescription of combination of perindopril 10 mg and indapamide 2.5 mg.

Design and methods. We included 31 patients (56±9.3 years, BMI 30.5±5.3 kg/m², duration of arterial hypertension – 7.1±5.8 years), on two-component therapy (except combination of perindopril and indapamide) with BP>140/90 mmHg. At baseline ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), blood tests were performed in 20 men and 10 women, then, patients were randomized into two groups: morning and evening regimes. Previous therapy was canceled and prescribed a combination of perindopril 10 mg and indapamide 2.5 mg. After 8 weeks of treatment, ABPM and blood tests were re-conducted.

Results. Baseline systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) in the whole group – 148.4±10.0/95.6±10.7 mm Hg. After 1 and 2 months of treatment Noliiprel-A bi-forte SBP/DBP decreased to 131.4±8.4/86.6±5.7 mm Hg and to 133.4±11.2/84.5±8.8 mm Hg respectively. ($p<0.001$ vs baseline). No additional antihypertensive drugs were added. The combination of perindopril 10 mg and indapamide 2.5 mg effectively reduces BP by ABPM data. There was no difference in terms of BP in morning and evening regime groups. Statistically significant changes in blood indices were not detected. Tolerability was assessed by The combination of perindopril 10 mg and indapamide 2.5 mg effectively reduces BP by ABPM data. There was no difference in terms of BP in morning and evening regime groups. Statistically significant changes in blood indices were not detected. Tolerability was assessed by patients as good to very good.

Conclusion. The combination of 10 mg perindopril and indapamide 2.5 mg is effective in achieving and maintaining a "target" BP levels. The dosing regimen does not affect the efficacy and tolerability and does not cause additional adverse effects when administered in the evening.

Key words: arterial hypertension, perindopril, indapamide, fixed combination.

[✉]alelitvin@yandex.ru

For citation: Elifimova E.M., Aksenova A.V., Litvin A.Yu., Chazova I.E. Efficacy and safety of different regimens of fixed combination of perindopril 10 mg/indapamide 2.5 mg in patients with arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2015; 12 (2): 33–37.

Назначение комбинированной антигипертензивной терапии является обоснованным, по мнению как российских экспертов, так и экспертов Европейского общества по артериальной гипертензии (АГ) [1]. В настоящее время самой распространенной стратегией повышения приверженности лечению и контроля уровня артериального давления (АД) является назначение антигипертензивной терапии для приема 1 раз в день [2].

Известно, что риск поражения органов-мишеней при АГ и развития сердечно-сосудистых осложнений имеет более четкую связь с показателями суточного мониторирования АД (СМАД), чем с данными клинического АД (АДкл) [3], что может быть объяснено получением результатов АД именно в ночные часы как более четкого предиктора развития сердечно-сосудистых осложнений, чем цифры АД в дневные часы и за сутки [4, 5]. Большинство антигипертензив-



ных препаратов назначается врачами в утренние часы, и максимальная их концентрация в крови наблюдается через 60–90 мин [6]. Таким образом, клиническое измерение уровня АД дает представление именно о максимальном антигипертензивном эффекте назначаемого препарата, и пациенты могут быть незащищены в случае менее чем 24-часового действия препарата. Альтернативами утреннему режиму назначения препарата является двукратное назначение или назначение в вечернее время. На скорость процессов абсорбции, распределения и выведения лекарственных агентов влияют индивидуальные особенности, циркадные ритмы секреции соляной кислоты, скорость прохождения пищи по желудочно-кишечному тракту, скорость печеночного кровотока и активность ферментов [7]. Изменения этих параметров влияют на фармакокинетику препаратов. В недавнем Кохрановском обзоре было опубликовано 21 исследование (суммарно 1993 пациента), в котором сравнивались утренний и вечерний режимы дозирования [8]. Выявлено статистически достоверное более выраженное снижение АД за 24 ч в группах вечернего приема препаратов – на 1,71 мм рт. ст. (95% доверительный интервал -2,78– -0,65). Утренние цифры АД были на 1,62 мм рт. ст. ниже (95% доверительный интервал -4,19–0,95) в группах вечернего приема препаратов по сравнению с группой утреннего приема, однако эти изменения уже не были статистически достоверны. В 5 исследованиях не было зафиксировано различия в возникновении нежелательных явлений (относительный риск 0,78; 95% доверительный интервал 0,37–1,65).

Целью нашего исследования являлось изучение влияния на профиль СМАД и качество жизни пациентов разных режимов дозирования комбинированной терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента периндоприлом 10 мг и диуретиком индапамидом 2,5 мг как одной из наиболее часто используемых врачами рациональной комбинации [9].

Критерии включения:

- Амбулаторные пациенты с эссенциальной АГ, у которых наблюдается отсутствие надлежащего контроля уровня АД при приеме двух- или трехкомпонентной терапии. АДкл: диастолическое АД (ДАД) >90 мм рт. ст. и систолическое (САД) >140 мм рт. ст.
- Удовлетворительное соблюдение требований к приему исследуемого препарата (комплаенс 80–120%) согласно правилам Good Clinical Practice (GCP).
- Подписание формы информированного согласия.

Критерии исключения:

- Вторичная АГ.
- Наличие осложнений цереброваскулярного или кардиоваскулярного характера в анамнезе (транзиторная ишемическая атака, инсульт, гипертоническая энцефалопатия, стенокардия, инфаркт миокарда, коронарное шунтирование, чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика, застойная сердечная недостаточность).

- Гемодинамически значимые клапанные пороки сердца.
- Клинически значимые нарушения ритма сердца.
- Клинически значимые нарушения функции почек (тяжелая почечная недостаточность), печени (аспартат-аминотрансфераза, и/или аланинаминотрансфераза, и/или γ-глутамилтрансфераза в 3 раза выше верхней границы нормы).
- Любое другое клинически важное почечное, гематологическое, метаболическое, неврологическое, желудочно-кишечное, печеночное или легочное расстройство или дисфункция, не позволяющие пациенту принимать участие в исследовании (по мнению исследователя).
- Злоупотребление алкоголем или наркотическими веществами.
- Наличие в анамнезе аллергии, гиперчувствительности, непереносимости или противопоказания к дигидропиридиновым антагонистам кальция или ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента.
- Любое другое заболевание и/или состояние, которое, по мнению исследователя, не позволит пациенту до конца оставаться в исследовании, или повышает риск для пациента, или способно помешать оптимальному участию в исследовании в плане достижения целей исследования.

Дизайн исследования (рис. 1) – рандомизированное исследование в параллельных группах.

Исследование имело вводный и основной, 8-недельный, периоды приема исследуемого препарата. Во время вводного периода на принимаемой пациентом терапии проводилось СМАД. При недостижении целевых значений АД, измеренного методом Короткова, пациенты рандомизировались в одну из групп методом конвертов. В основном, 8-недельном, периоде приема препарата пациенты были рандомизированы в группы, получающие комбинацию периндоприла 10 мг и индапамида ретард 2,5 мг либо в утреннее время, либо в вечернее.

На визите 1 пациентам объяснялись дизайн исследования, критерии включения/исключения, предоставлялась информация, касающаяся периндоприла и индапамида и их комбинации. После подписания больными информированного согласия проводился сбор демографической информации и данных анамнеза, включая данные о всех принимаемых в настоящее время и ранее препаратах. Объективный осмотр включал в себя физикальное обследование, измерение АДкл и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Проводились СМАД, компьютерная пульсоксиметрия. Выполнялись все стандартные лабораторные анализы. Анкетирование включало в себя анкету SF-36 (модифицированный опросник качества жизни), модифицированный опросник Страдлинга (рис. 2), анкету «Шкала сонливости».

На визите 2, который проводился через 1 мес, выполнялись измерение АДкл и ЧСС, обзор сопутствующих лекарственных средств, нежелательных явлений. При недостижении целевых цифр (т.е. АД >140/90 мм рт. ст.) к терапии добавлялись препараты из групп антагонистов кальция или β-адреноблокаторов.

Процедуры, выполняемые на визите 3, включали в себя физикальное обследование, измерение офисного АД и ЧСС, СМАД, выполнение стандартных лабораторных анализов, обзор сопутствующей терапии, проверку на наличие нежелательных явлений, оценку соблюдения требований к приему исследуемого препарата, комплаенса и повторное анкетирование (анкеты SF-36, «Шкала сонливости»).

В качестве мер предосторожности соблюдались следующие условия: пациенты с уровнем АД, соответствующим критериям АГ 3-й степени (ДАД ≥110 мм рт. ст. или САД ≥180 мм рт. ст.), должны были быть исключены из исследования в любое время из соображений безопасности. При возникновении нежелательных явлений, связанных с исследуемым препаратом, значимого изменения ЧСС, ортостатической гипотензии, получении данных лабораторных тестов с превышением границ нормальных

значений более чем в 3 раза участие пациентов в протоколе прерывалось.

Критериями эффективности служило изменение, по сравнению с исходным уровнем, показателей суточного профиля АД при минимальной концентрации препарата (через 24 ± 2 ч после приема) через 8 нед приема.

Для проведения статистического анализа использовался стандартный пакет программ GraphPad Prism 5. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Характеристика пациентов

Всего в исследование был включен 31 пациент. Одна пациентка была исключена в связи с развитием кашля через 3 нед приема препаратов. Исследование продолжили 20 мужчин и 10 женщин (66,7 и 33,3%). Уровень офисного АД при включении пациентов не соответствовал целевым значениям (АД $< 140/90$ мм рт. ст.) [10]. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил $56 \pm 9,3$ года, индекс массы тела – $30,5 \pm 5,3$ кг/м². Длительность АГ в среднем – $7,1 \pm 5,8$ года (см. табл. 1). Учитывая возможность влияния на результаты СМАД у пациентов с избыточной массой тела и ожирением тяжелой формы синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна как одного из самых известных факторов, заполнялся модифицированный опросник Страдлинга и проводилась компьютерная пульсоксиметрия. По данным заполненного пациентами опросника, 5 человек отметили наличие остановок дыхания во время сна, 23 человека – храпа, 17 – учащенного ночного мочеиспускания, 17 – длительное (более 6 мес) нарушение ночного сна, 9 – наличие дневной сонливости, 4 – кашля, 4 – изжоги, 5 – потливости, особенно в ночные часы (рис. 2). По данным компьютерной пульсоксиметрии средний индекс десатураций в группе составил $17,3 \pm 7,6$ события в час, что говорит об отсутствии тяжелой формы синдрома обструктивного апноэ сна у пациентов, принимавших участие в протоколе (см. табл. 1).

Исходно пациенты находились на 2- и 3-компонентной антигипертензивной терапии, на которой целевые значения АД не были достигнуты. Из 30 человек, вошедших в исследование, 22 (73,3%) принимали 2 препарата и 8 (26,7%) – 3 препарата.

Результаты и обсуждение

Динамика клинического АД

Уровень АД кл оценивался 3 раза на протяжении протокола. Комплаентность пациентов оценивалась на каждом визите ($> 80\%$ и $< 120\%$). Исходные значения САД и ДАД в целом по группе составили $148,4 \pm 10,0/95,6 \pm 10,7$ мм рт. ст. Через 1 и 2 мес лечения Нолипрелом А Би-форте (1 таблетка 1 раз в сутки) отмечалось их снижение до $131,4 \pm 8,4/86,6 \pm 5,7$ и $133,4 \pm 11,2/84,5 \pm 8,8$ мм рт. ст. соответственно (рис. 3). Необходимости назначения дополнительного антигипертензивного препарата не возникало (табл. 2). Все значения изменялись статистически достоверно ($p < 0,001$) по сравнению с исходными значениями. Изменения уровня АД между визитами 2 и 3 были статистически недостоверными ($p > 0,05$).

По данным разных методов число пациентов, достигших целевых значений АД, несколько различалось в зависимости от метода измерения АД и времени приема препаратов. Так, при измерении АД кл целевых цифр на визите 2 достигли в группе приема антигипертензивной терапии в утренние часы 23 (73%) человека, в вечернее время – 19 (66%).

Динамика профиля СМАД

Проводилось двухкратное СМАД на исходной терапии и через 2 мес приема Нолипрела А Би-форте (табл. 3).

При оценке результатов СМАД пороговые уровни АД (мм рт. ст.) для среднесуточного АД – 125–130

Таблица 1. Характеристика пациентов

Возраст, лет	56±9,3
Индекс массы тела, кг/м ²	30,5±5,3
Длительность АГ, годы	7,1±5,8
Индекс десатурации, событий в час	17,3±7,6
Исходное АД, мм рт. ст.	148,4±10,0/95,6±10,7

Таблица 2. Динамика уровня АДкл

	Визит 1 (исходно)	Визит 2	Визит 3
САДкл, мм рт. ст.	148,4±10,0	131,4±8,4*	133,4±11,2*
ДАДкл, мм рт. ст.	95,6±10,7	86,6±5,7*	84,5±8,8*

* $p < 0,001$ при сравнении с исходными данными.

Таблица 3. Показатели профиля СМАД на визите 1 (исходно) и на визите 3 (n=30)

	Визит 1 (исходно)	Визит 3	p
срСАДн, мм рт. ст.	148,1±10,7	131,0±9,9	<0,001
срДАДн, мм рт. ст.	92,8±11,6	79,57±8,1	<0,001
ИВСАДн, %	79,4±22,2	38,9±26,1	<0,001
ИВДАДн, %	68,4±26,5	30,4±26,2	<0,001
ВарСАДн, мм рт. ст.	13,1±3,5	13,2±3,4	н/д
ВарДАДн, мм рт. ст.	10,7±2,7	10,9±2,8	н/д
срСАДн, мм рт. ст.	138,8±16,7	119,8±14,1	<0,001
срДАДн, мм рт. ст.	81,6±10,5	70±7,4	<0,001
ИВСАДн, %	83,0±20,7	41,1±34,4	<0,001
ИВДАДн, %	75,2±22,6	42,9±26,9	<0,001
ВарСАДн, мм рт. ст.	14,8±6,3	11,4±2,7	<0,01
ВарДАДн, мм рт. ст.	11,5±4,2	9,7±2,5	<0,05

Примечание: н/д – недостоверно; н/д>0,05.

Рис. 2. Модифицированный опросник Страдинга (n=30).

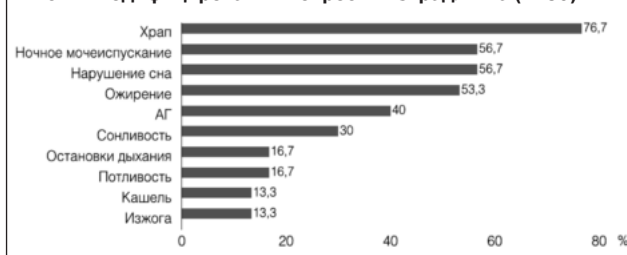


Рис. 3. Динамика уровня АДкл.

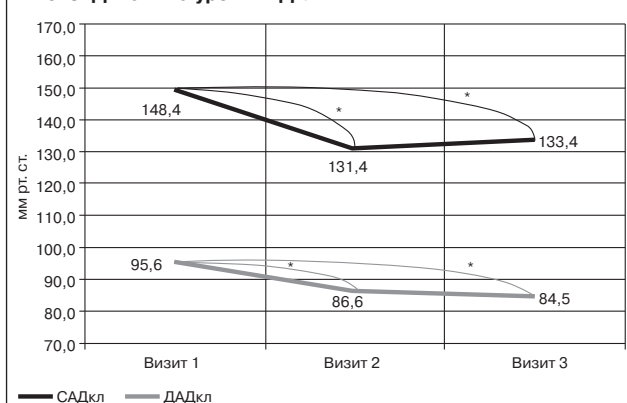
* $p < 0,001$ при сравнении с визитом 1 (исходными данными).

Таблица 4. Сравнение показателей профиля СМАД в группе утреннего и вечернего приема препарата на визите 3.

	Группа утреннего приема (n=15)	Группа вечернего приема (n=15)	p
срСАДн, мм рт. ст.	128,9±9,6	133,1±10,1	н/д
срДАДн, мм рт. ст.	78,4±7,4	80,7±8,9	н/д
ИВСАДн, %	31,2±23,8	46,5±26,9	н/д
ИВДАДн, %	24,3±23,1	36,5±28,5	н/д
ВарСАДн, мм рт. ст.	14,3±3,3	12,1±3,2	н/д
ВарДАДн, мм рт. ст.	11,2±2,5	10,5±3,2	н/д
срСАДн, мм рт. ст.	119,7±11,8	119,8±16,7	н/д
срДАДн, мм рт. ст.	70,3±6,6	69,7±8,5	н/д
ИВСАДн, %	41,9±33,3	40,4±36,7	н/д
ИВДАДн, %	43,0±23,0	42,7±31,4	н/д
ВарСАДн, мм рт. ст.	12,3±2,4	10,5±2,7	н/д
ВарДАДн, мм рт. ст.	10,3±2,7	8,9±2,2	н/д

Примечание: н/д – недостоверно.

Таблица 5. Пациенты, достигшие целевых значений АД, по данным разных методов измерений и в зависимости от времени приема препаратов

	АДкл	СМАД среднее дневное	СМАД среднее ночное
Группа пациентов, принимавшая препарат в утреннее время	73% (n=23)	66% (n=19)	40% (n=12)
Группа пациентов, принимавшая препарат в вечернее время	66% (n=19)	53% (n=16)	53% (n=16)

и/или 80, дневного АД (АДдн) – 130–135 и/или 85, ночного (АДн) – 120 и/или 70 мм рт. ст. [10].

При анализе показателей СМАД исходно и на визите 3 было отмечено статистически достоверное снижение средних значений САД (срСАД) и ДАД (срДАД) в дневные и ночные часы: днем с 148,1±10,7 до 131,0±9,9 мм рт. ст., ночью – с 92,8±11,6 до 79,57±8,1 мм рт. ст.; снижение индекса времени САД (ИВСАД) и ДАД (ИВДАД) в дневные часы с 79,4±22,2 до 38,9±26,1 и с 68,4±26,5 до 30,4±26,2% соответственно. Вариабельность САД (ВарСАД) и ДАД (ВарДАД) в дневные часы статистически достоверно не изменялась и составила на исходном визите и визите через 8 нед: ВарСАДн – 13,1±3,5 и 13,2±3,4 мм рт. ст., ВарДАДн – 10,7±2,7 и 10,9±2,8 мм рт. ст.

Изменение показателей СМАД в ночные часы также было статистически достоверным по данным срСАДн, срДАДн, индекса времени САД и ДАД в ночные часы. Обращало на себя внимание статистически достоверное снижение вариабельности САД и ДАД в ночное время. срСАДн и срДАДн снизились с 138,8±16,7 до 119,8±14,1 мм рт. ст. и с 81,6±10,5 до 70±7,4 мм рт. ст. соответственно. Индекс времени САД и ДАД за ночь составил 83,0±20,7% (САД исходно) и 41,1±34,4% (САД на визите 3), 75,2±22,6% (ДАД исходно) и 42,9±26,9% (ДАД на визите 3). Ночная вариабельность САД и ДАД снижалась следующим образом: ВарСАДн – с 14,8±6,3 до 11,4±2,7 мм рт. ст.; ВарДАДн – с 11,5±4,2 до 9,7±2,5 мм рт. ст.

Влияние времени приема препарата

Учитывая разное время приема препарата, через 8 нед терапии анализировалось сравнение профилей СМАД двух различных групп (в зависимости от утреннего или вечернего режима приема); табл. 4. Режим приема антигипертензивных препаратов не оказал такого влияния, которое привело бы к появлению статистически значимых различий

показателей СМАД между группами. Однако при сравнении процента пациентов, достигших целевых значений АД, по данным разных методов измерений и в зависимости от времени приема препаратов (табл. 5), в группе пациентов, принимавших препарат в утреннее время, достигли целевых значений АДкл 73% (n=23), СМАД среднедневного – 66% (n=19) и СМАД средненочного – 40% (n=12), в то время как при вечернем приеме препарата процент пациентов, достигших целевых значений, составил соответственно 66% (n=19), 53% (n=16) и 53% (n=16). Разница в проценте пациентов, достигших целевых значений, может быть обусловлена фармакокинетическими особенностями препарата – максимальная концентрация в плазме крови (для периндоприла – через 3–4 ч после приема внутрь, для индапамида – через 1 ч после перорального приема) – и развитием максимального гипотензивного эффекта (для периндоприла – через 4–6 ч после приема однократной дозы). Не отмечается ускользания эффекта вне зависимости от времени приема лекарственного препарата.

Следует отметить, что, несмотря на наличие группы вечернего приема комбинированного препарата, пациенты обеих групп не отмечали учащения ночных вставаний, связанных с диуретическим эффектом индапамида.

Безопасность и переносимость терапии

Для оценки безопасности лечения на визите включения в исследование и через 8 нед терапии проводились как

общий, так и биохимический анализы крови. Статистически значимых изменений показателей выявлено не было, в том числе по уровню мочевой кислоты ($312,4 \pm 65,9$ мкмоль/л – исходно, $310,2 \pm 63,5$ мкмоль/л – визит 3, $p=n/d$), калия ($4,6 \pm 0,3$ ммоль/л – исходно, $4,5 \pm 0,4$ ммоль/л – визит 3, $p=n/d$). Препарат является метаболически нейтральным.

Переносимость терапии оценивалась пациентами как хорошая и очень хорошая.

Одна пациентка была исключена из протокола в связи с развитием кашля, в остальном нежелательных явлений на протяжении 8 нед исследования не отмечалось.

Заключение

Нолипрел А Би-форте является обеспечивающим точный контроль АД, хорошо переносимым и безопасным комбинированным препаратом. Режим его дозирования не влияет на переносимость терапии и не вызывает дополнительных побочных эффектов при назначении в вечернее время. Комбинация двух антигипертензивных препаратов периндоприла 10 мг и индапамида 2,5 мг является эффективной в снижении АД, достижении и поддержании целевых цифр АД, повышает приверженность пациентов лечению, может являться одним из оптимальных вариантов изменения антигипертензивной терапии при ее недостаточно выраженном эффекте.

Литература/References

- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee (2003) Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42 (6): 1206–52.
- Ogedegbe G, Harrison M, Robbins L et al. Barriers and facilitators of medication adherence in hypertensive African Americans: a qualitative study. *Ethn Dis* 2004; 14: 3–12.
- Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348: 2407–15.
- Ben-Dov IZ, Kark JD, Ben-Ishay D et al. Predictors of all-cause mortality in clinical ambulatory monitoring: unique aspects of blood pressure during sleep. *Hypertension* 2007; 49: 1235–41.
- Fagard RH, Celis H, Thijs L et al. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension* 2008; 51: 55–61.
- Carter BL. Optimizing delivery systems to tailor pharmacotherapy to cardiovascular circadian events. *Am J Health Syst Pharm* 1998; 55 (Suppl. 3): 17–23.
- Smolensky MH, Haus E. Circadian rhythms and clinical medicine with applications to hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 2: 280S–290S.
- Zhao P, Xu P, Wan C, Wang Z. Evening versus morning dosing regimen drug therapy for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 10: CD004184.
- Чазова И.Е. Комбинированная терапия артериальной гипертензии. В кн.: Руководство по артериальной гипертензии. Под ред. Е.И.Чазова, И.Е.Чазовой. М.: Медиа Медика, 2005; с. 655–76. / Chazova I.E. Kombinirovannaya terapiia arterial'noi gipertonii. V kn.: Rukovodstvo po arterial'noi gipertonizii. Pod red. E.I.Chazova, I.E.Chazovoi. M.: Media Medika, 2005; s. 655–76. [in Russian]
- Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии. 2010; 3. / Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertonizii. Rossiiskie rekomendatsii (chetvertiy peresmotr). *Sistemic Hypertension*. 2010; 3. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Елфимова Евгения Михайловна – лаборант-исследователь лаборатории апноэ сна отд. гипертензии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Аксенова Анна Владимировна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отд. гипертензии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Литвин Александр Юрьевич – д-р мед. наук, руководитель лаборатории апноэ сна отд. гипертензии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: alelitvin@yandex.ru

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

Ассоциации полиморфных маркеров Ser49Gly гена ADRB1 и 4a/4b гена eNOS с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца в популяции коренных жителей Горной Шории

Т.А. Мулерова^{1,2}, Е.В. Рубцова¹, А.А. Кузьмина¹, Н.П. Татарникова³, В.Н. Максимов³, М.И. Воевода³, М.Ю. Огарков^{1,2}

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. 650002, Россия, Кемерово, Сосновый б-р, д. 6;

²ГБОУ ДПО Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей Минздрава России. 654005, Россия, Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5;

³ФГБУ Научно-исследовательский институт терапии СО РАН. 630089, Россия, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

Цель: изучить частоты генотипов и аллелей полиморфизма генов ADRB1 и eNOS в популяции коренных жителей Горной Шории (шорцев) и их ассоциации с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. Проведено клинико-эпидемиологическое исследование коренного населения труднодоступных районов Горной Шории. Сплошным методом обследован 221 человек, выборка состояла из взрослого населения (18 лет и старше). Средний возраст обследуемых составил 51,07±1,46 года у мужчин, 52,93±0,96 года у женщин ($p=0,286$). Измерение артериального давления проводилось по методике Всемирной организации здравоохранения и Международного общества по артериальной гипертензии (1999 г.). Использовали эпидемиологические критерии ИБС и гипертрофии миокарда левого желудочка на основе кодирования электрокардиографических изменений по Миннесотскому коду. Изучены антропометрические данные, показатели липидного спектра крови, С-реактивного белка, 4a/4b-полиморфизм гена eNOS, A/G-полиморфизм гена ADRB1.

Результаты. Частоты генотипов A/G-полиморфизма гена ADRB1 в популяции шорцев находились в равновесии Харди-Вайнберга (AA – 47,0%, AG – 41,4%, GG – 11,6%). Генотипы гена eNOS распределились следующим образом: 4b/4b – 80,8%, 4a/4b – 18,7%, 4a/4a – 0,5%. Относительный риск развития артериальной гипертензии у гомозигот по аллелю А по сравнению с гомозиготами по аллелю G и гетерозиготами выше в 1,6 раза (95% доверительный интервал – ДИ 1,18–2,09; $p=0,003$). Соответственно, у носителей аллеля G относительный риск развития заболевания ниже, чем у носителей аллеля А и гетерозигот [относительный риск 95% ДИ 0,35 (0,12–0,99), $p=0,035$]. Уровень систолического артериального давления выше у гомозигот AA (137,8±2,5 мм рт. ст.) по сравнению с гомозиготами GG (127,4±4,0 мм рт. ст.). Носители генотипа AA имели повышенный риск развития ИБС по сравнению с носителями генотипов AG и GG. Анализ ассоциаций 4a/4b-полиморфизма гена eNOS с фенотипическими признаками среди представителей коренной этнической группы статистически значимых закономерностей не выявил.

Заключение. Выявлена связь A/G-полиморфизма гена ADRB1 с факторами риска ИБС (С-реактивным белком, индексом атерогенности).

Аллель А гена ADRB1 в популяции шорцев ассоциируется с риском развития артериальной гипертензии и ИБС.

Ключевые слова: 4a/4b-полиморфизм гена eNOS, A/G-полиморфизм гена ADRB1, дислипидемия, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, коренное население.

✉mulerova-77@mail.ru

Для цитирования: Мулерова Т.А., Рубцова Е.В., Кузьмина А.А. и др. Ассоциации полиморфных маркеров Ser49Gly гена ADRB1 и 4a/4b гена eNOS с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца в популяции коренных жителей Горной Шории. Системные гипертензии. 2015; 12 (2): 38–42.

Ser49Gly polymorphic markers associations of ADRB1 gene and 4a/4b eNOS gene with hypertension and ischemic heart disease among the population of mountain shoria natives

T.A. Mulerova^{1,2}, E.V. Rubtsova¹, A.A. Kuz'mina¹, N.P. Tatarnikova³, V.N. Maksimov³, M.I. Voevoda³, M.Iu. Ogarkov^{1,2}

¹650002, Russian Federation, Kemerovo, Sosnovyi b-r, d. 6;

²Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Training of Physicians of the Ministry of Health of the Russian Federation. 654005, Russian Federation, Novokuznetsk, pr. Stroitelei, d. 5;

³Scientific Research Institute of Therapy. 630089, Russian Federation, Novosibirsk, ul. B. Bogatkova, 175/1

The purpose: to investigate the frequencies of genes ADRB1 and eNOS genotypes and alleles among the population of Mountain Shoria natives (Shors) and their associations with hypertension and ischemic heart disease.

Material and methods. Clinical and epidemiological study of the indigenous population of remote Mountain Shoria areas was conducted. 221 people were observed by the continuous method; the sampling included the adult population (18 years and older). Mean age for observed people was 51.07±1.46 years for men, 52.93±0.96 years for women ($p=0.286$). Blood pressure measurement was performed by the method of the WHO/ISH (1999). Epidemiological criteria for ischemic heart disease and left ventricular hypertrophy were used on the basis of ECG coding changes by the Minnesota code. Anthropometric data, blood lipid profile, C-reactive protein, 4a/4b polymorphism of eNOS gene, A/G polymorphism of ADRB1 gene were studied.

Results. The frequencies of A/G polymorphism genotypes ADRB1 gene in a population of Shors were in Hardy-Weinberg equilibrium (AA – 47.0%, AG – 41.4%, GG – 11.6%). Genotypes of gene eNOS were as follows: 4b/4b – 80.8%, 4a/4b – 18.7%, 4a/4a – 0.5%. The relative risk of hypertension developing on homozygous for the allele A compared with homozygous for the allele G and heterozygous is higher for 1.6 times (95% CI 1.18–2.09, $p=0.003$). Accordingly, the relative risk of disease for the carriers of the G allele less than for the carriers of allele A and heterozygotes [RR 95% CI 0.35 (0.12–0.99), $p=0.035$]. The level of systolic blood pressure is higher at homozygotes AA (137.8±2.5 mm Hg) in comparison with homozygous GG (127.4±4.0 mm Hg). AA genotype carriers had an increased risk of ischemic heart disease in comparison with genotypes AG and GG. The analysis of associations for 4a/4b polymorphism eNOS gene with phenotypic traits among the indigenous ethnic group didn't reveal any statistically significant patterns.

Conclusion. The connection between A/G polymorphism of ADRB1 gene and risk factors of ischemic heart disease (with a help of C-reactive protein, atherogenic index).

A allele of ADRB1 gene among the Shor population is associated with the risk of hypertension and ischemic heart disease.

Key words: 4a/4b polymorphism of eNOS gene, A/G polymorphism of ADRB1 gene, dyslipidemia, hypertension, ischemic heart disease, the native population.

✉mulerova-77@mail.ru

For citation: Mulerova T.A., Rubtsova E.V., Kuz'mina A.A. et al. Ser49Gly polymorphic markers associations of ADRB1 gene and 4a/4b eNOS gene with hypertension and ischemic heart disease among the population of mountain shoria natives. Systemic Hypertension. 2015; 12 (2): 38–42.

Введение

Эпидемиологические и популяционные исследования свидетельствуют о важной роли в патогенезе мультифакториальных заболеваний генетических факторов, влияющих на индивидуальную восприимчивость и резистентность к этой патологии [1]. Особое внимание в данных работах уделяется болезням органов кровообращения, в частности артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС), ввиду их широкой распространенности и существенного вклада в структуру общей смертности [2]. В основе сердечно-сосудистой патологии (ССЗ) лежит взаимодействие генетических факторов с факторами внешней среды. Изучение роли генетических механизмов в развитии данных болезней связано с выделением группы генов с потенциально наибольшим вкладом в патогенез заболеваний – так называемых генов-кандидатов [3].

Одним из пусковых механизмов развития АГ и ИБС являются нарушение функциональных свойств эндотелия и изменение тонуса сосудистой стенки. В регуляции сосудистого тонуса и кодирования β -адренорецепторов участвуют ген эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и ген, кодирующий β_1 -адренергический рецептор (ADRB1) [4].

Ген eNOS отвечает за синтез оксида азота (NO) эндотелием и является ключевым ферментом в регуляции тонуса кровеносных сосудов в работе гладкомышечной мускулатуры сосудистой стенки и процессов тромбообразования [5]. Из многих описанных полиморфных маркеров данного гена к настоящему времени лучше всего изучен полиморфизм в интроне-4 (4a/4b-полиморфизм), который представляет собой tandemный повтор с изменяющимся числом копий (variable number of tandem repeats – VNTR). В популяциях европеоидов и монголоидов выявлены аллели с 4 (аллель 4a) и 5 (аллель 4b) повторами [6, 7]. Полиморфизм количества повторов участка, состоящего из 27 п.н. в интроне-4 гена eNOS ассоциирован с уменьшением уровня NO в плазме крови. Это свидетельствует о потенциальной роли генотипа 4a/4a как фактора риска развития атеросклеротических ССЗ [8].

β_1 -Адренергический рецептор экспрессируется в миоцитах сердца. Его активация увеличивает силу и частоту сокращений сердечной мышцы. Ген ADRB1 расположен на хромосоме 10, и внутри кодирующих последовательностей этого гена обнаружено 2 однонуклеотидных полиморфизма. Наибольший интерес представляет полиморфный маркер Ser49Gly, который находится на N-концевом внеклеточном участке рецептора, не оказывает какого-либо эффекта ни на связывание лиганда с рецептором, ни на эффективность связывания с G-белком [9]. A/G-полиморфизм гена ADRB1 оказался ассоциирован с АГ и неблагоприятным коронарным прогнозом [10, 11].

Формирование генетического полиморфизма в значительной мере зависит от генофонда и исторически сложившихся условий жизни каждой конкретной популяции. У лиц разных национальностей могут существенно отличаться частоты аллелей и генотипов генетических маркеров, а также их ассоциации с патологическими фенотипами [12]. Ввиду чего исследование полиморфизмов генов-кандидатов в популяции малочисленных народов может внести дополнительный вклад в представление о патогенезе ССЗ.

Цель: изучить частоты генотипов и аллелей полиморфизма генов ADRB1 и eNOS в популяции коренных жителей Горной Шории (шорцев) и их ассоциации с АГ и ИБС.

Материал и методы

Проведено клинико-эпидемиологическое исследование коренного населения труднодоступных районов Горной Шории. Сплошным методом обследован 221 человек, выборка состояла из взрослого населения (18 лет и старше). Средний возраст обследуемых составил $51,07 \pm 1,46$ года у мужчин, $52,93 \pm 0,96$ года у женщин ($p=0,286$). Исследование проводилось в условиях экспедиции, при участии специалистов ФГБНУ НИИ КПССЗ и ГБОУ ДПО НГИУВ – кардиолога, терапевта, эндокринолога, офтальмолога, невро-

лога. Осмотры проводились по стандартным методикам (анкетирование, сбор жалоб, клинический осмотр) на базе сельских фельдшерско-акушерских пунктов. Вся обследованная когорта разделена на 5 возрастных групп: 18–34, 35–44, 45–54, 55–64 года, 65 лет и старше.

Измерение артериального давления (АД) проводилось по методике Всемирной организации здравоохранения и Международного общества по артериальной гипертензии (1999 г.). Диагноз АГ выставлялся в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов (2010 г.) лицам с систолическим АД (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и диастолическим АД ≥ 90 мм рт. ст., а также лицам, принимавшим антигипертензивные препараты во время исследования.

Электрокардиограмма (ЭКГ) регистрировалась при помощи электрокардиографа «Schiller Cardiovit AT-2», в положении лежа, в 12 стандартных отведениях, при скорости движения ленты 25 мм/с. Использовали эпидемиологические критерии ИБС и гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) на основе кодирования ЭКГ-изменений по Миннесотскому коду (R.Pnnas и соавт., 1982), опросника Rose и документированного инфаркта миокарда в анамнезе (G.Rose, H.Blackburn, 1984).

Обследуемым измеряли рост и массу тела, по которым рассчитывали индекс Кетле. Антропометрическое исследование включало измерение окружности талии (ОТ), окружности бедер и определение индекса талия/бедра (ИТБ). Критерием абдоминального ожирения считалась ОТ > 94 см у мужчин и свыше 80 см – у женщин, ИТБ $> 0,9$ у мужчин и более 0,8 – у женщин.

Изучены показатели липидного спектра крови (общего холестерина – ХС, ХС липопротеидов высокой плотности – ЛПВП, триглицеридов, ХС липопротеидов низкой плотности – ЛПНП, ХС липопротеидов очень низкой плотности). Расчетным методом определяли индекс атерогенности (ИА). Повышение уровня липидов оценивали в соответствии с Европейскими рекомендациями 3-го пересмотра 2003 г.

Выделение ДНК из крови проводилось методом фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование выполняли на базе Межинститутского сектора молекулярной эпидемиологии и эволюции человека (ИЦИГ и ФГБУ НИИТМ). Полиморфизмы генов ADRB1 (Ser49Gly, rs 1801252) и eNOS (4a/4b) тестировали с помощью полимеразной цепной реакции по опубликованным ранее методикам (S.Salimi, 2006; J.Lima, 2007).

Для характеристики количественных показателей рассчитывали среднюю арифметическую величину (М) и ошибку средней (m). При фактическом распределении, близком к нормальному, и при равенстве дисперсий в сравниваемых группах использовались параметрические критерии сравнения количественных показателей, при несоблюдении данных условий – непараметрические аналоги. По качественным показателям рассчитывался удельный вес (процент) вариантов. При оценке статистической значимости различий качественных показателей строились таблицы сопряженности с последующим расчетом критерия χ^2 Пирсона. При сравнении данных рассчитывались относительный риск (ОР) и 95% доверительный интервал (ДИ). Статистически значимыми различия признавались при $p < 0,05$. Статистическая обработка проводилась с помощью программы Statistica 6.1.

Результаты

Частоты генотипов A/G-полиморфизма гена ADRB1 в популяции шорцев находились в равновесии Харди–Вайнберга (AA – 47,0%, AG – 41,4%, GG – 11,6%). Среди мужчин распределение частот генотипов составило: AA – 46,7%, AG – 40,3%, GG – 13,0%, среди женщин – 47,1, 42,2, 10,7% соответственно. Выявлен рост частоты аллеля A в возрастном интервале 18–64 года. Между возрастными группами 18–34 года и 55–64 года выявлено статистически значимое различие в доле гомозигот AA – 38,9 и 66,7% соответственно ($p=0,016$). Частоты генотипов 4a/4b-полиморфизма ге-

Таблица 1. Анализ ассоциаций A/G-полиморфизма гена ADRB1 с фенотипическими признаками

Признак	AA			AG			GG		
	p	ОР	ДИ	p	ОР	ДИ	p	ОР	ДИ
АГ	0,003	1,57	1,18–2,09	0,092	0,73	0,51–1,07	0,035	0,35	0,12–0,99
Избыточная масса тела	0,610	1,09	0,79–1,51	0,861	0,97	0,66–1,42	0,600	0,78	0,30–1,99
Ожирение	0,775	1,07	0,67–1,71	0,539	0,83	0,45–1,55	0,618	1,34	0,43–4,10
ОТ	0,770	1,05	0,78–1,41	0,913	0,98	0,70–1,37	0,773	0,89	0,40–1,96
ИТБ	0,404	1,14	0,83–1,57	0,513	0,89	0,64–1,25	0,769	0,89	0,41–1,95
ГХС	0,596	1,09	0,80–1,49	0,806	1,05	0,73–1,49	0,227	0,62	0,28–1,35
ГТГ	0,682	1,07	0,78–1,48	0,502	0,87	0,59–1,30	0,695	1,18	0,51–2,74
ХС ЛПНП	0,684	1,06	0,79–1,44	0,919	1,02	0,72–1,43	0,427	0,73	0,33–1,60
ХС ЛПВП	0,124	1,28	0,95–1,74	0,053	0,65	0,41–1,04	0,564	1,28	0,55–2,96
ИА	0,044	1,38	1,03–1,84	0,049	0,65	0,42–1,03	0,912	0,95	0,39–2,30
СРБ	0,014	1,47	1,07–2,02	0,027	0,68	0,48–0,96	0,656	0,84	0,38–1,84
Апо-В/А	0,844	0,93	0,44–1,96	0,639	0,81	0,32–2,07	0,303	2,02	0,56–7,35
ИБС	0,034	1,54	1,11–2,14	0,059	0,52	0,24–1,14	0,695	0,76	0,19–3,03
ГМЛЖ	0,763	1,07	0,69–1,68	0,610	0,86	0,48–1,54	0,754	1,20	0,39–3,71

Примечание. Апо-В/А – аполипопротенин В/А.

Таблица 2. Распределение обследованных в зависимости от наличия АГ среди носителей генотипов AA, AG и GG гена ADRB1 (%)

	Генотипы гена ADRB1			Всего
	Генотип AA	Генотип AG	Генотип GG	
Больные АГ	60,8	33,8	5,4	100
Лица без АГ	38,7	46,0	15,3	100
p	0,003	0,092	0,035	

Таблица 3. Распределение обследованных в зависимости от наличия ИБС среди носителей генотипов AA, AG и GG гена ADRB1 (%)

	Генотипы гена ADRB1			Всего
	Генотип AA	Генотип AG	Генотип GG	
Больные с ИБС	68,2	22,7	9,1	100
Лица без ИБС	44,3	43,8	11,9	100
p	0,034	0,059	0,695	

на eNOS распределились следующим образом: 4b/4b – 80,8%, 4a/4b – 18,7%, 4a/4a – 0,5% (среди мужчин – 76,6, 22,1, 1,3%, среди женщин – 83,5, 16,5, 0,0% соответственно).

Проведен анализ ассоциаций генотипов A/G-полиморфизма гена ADRB1 с факторами риска ИБС (С-реактивным белком – СРБ, показателями липидного спектра). Шорцы, имеющие уровень СРБ выше нормы, в 1,5 раза чаще оказывались носителями генотипа AA по сравнению с населением, имеющим нормальные величины данного показателя [95% ДИ 1,07–2,02, $p=0,014$]. ОР обнаружить среди представителей коренной этнической группы с повышенным уровнем СРБ носителей аллелей А и G в 0,7 раза ниже, чем в группе с нормальным данным показателем [95% ДИ (0,48–0,96), $p=0,027$].

При анализе ассоциаций генотипов A/G-полиморфизма гена ADRB1 с показателями липидного обмена выявлены следующие тенденции. ОР выявить среди лиц с гетерозиготным генотипом гипоальфахолестеринемии ниже, чем у носителей генотипов AA и GG [95% ДИ 0,65 (0,41–1,04), $p=0,053$]. Оказалось, что у гетерозигот вероятность выявить повышенный уровень ИА также ниже по сравнению с носителями двух других генотипов [95% ДИ 0,65 (0,42–1,03), $p=0,049$]. Получено статистически значимое повышение доли гомозигот AA в 1,4 раза в группе с повышенным уровнем ИА [95% ДИ 1,07–2,02, $p=0,014$]. Ассоциации A/G-полиморфизма гена ADRB1 с фенотипическими признаками представлены в табл. 1.

При анализе ассоциаций 4a/4b-полиморфизма гена eNOS с фенотипическими признаками среди представителей коренной этнической группы Горной Шории статистически значимых закономерностей выявлено не было.

Информация о наличии АГ у представителей генотипов AA, AG и GG гена ADRB1 представлена в табл. 2. Больных

АГ выявлено больше по сравнению с лицами без данного заболевания среди носителей генотипа AA – 60,8% против 38,7% ($p=0,003$), а у носителей аллеля G лиц с АГ встречалось меньше, чем здоровых, – 5,4% против 15,3% ($p=0,035$). ОР развития АГ у гомозигот по аллелю А по сравнению с гомозиготами по аллелю G и гетерозиготами выше в 1,6 раза [95% ДИ 1,18–2,09, $p=0,003$]. Соответственно, у носителей аллеля G ОР развития повышенного АД ниже, чем у носителей аллеля А и гетерозигот [ОР 95% ДИ 0,35 (0,12–0,99), $p=0,035$]. Уровень САД выше у гомозигот AA ($137,8 \pm 2,5$ мм рт. ст.) по сравнению с гомозиготами GG – $127,4 \pm 4,0$ мм рт. ст. ($p=0,050$). При анализе ассоциаций генотипов и аллелей A/G-полиморфизма гена ADRB1 с ГМЛЖ значимых закономерностей выявлено не было (см. табл. 1). Наличие генотипа AA не ассоциируется с риском развития данного состояния [ОР 95% ДИ 1,07 (0,69–1,68)], как и носительство генотипов AG и GG – ОР 95% ДИ 0,86 (0,48–1,54) и ОР 95% ДИ 1,20 (0,39–3,71) соответственно. Статистически значимых различий между здоровыми и больными АГ шорцами по частоте повторов в интроне-4 гена eNOS выявлено не было [генотип 4b/4b: ОР 95% ДИ 1,0 (0,87–1,16); генотип 4a/4b: ОР 95% ДИ 0,91 (0,49–1,67); генотип 4a/4a: ОР 95% ДИ 0,94 (0,53–1,64)].

Информация о наличии ИБС у представителей генотипов AA, AG и GG гена ADRB1 представлена в табл. 3. Выявлена связь A/G-полиморфизма гена ADRB1 с данным заболеванием. Носители аллеля А имели повышенный ОР развития ИБС [ОР 95% ДИ 1,54 (1,11–2,14)]. Таких больных среди лиц, обладающих генотипом AA, – 68,2%, не имеющих данного заболевания – 44,3% ($p=0,034$). Среди гетерозигот и гомозигот по аллелю G данные показатели составили: 22,7 и 43,8% ($p=0,059$) и 9,1 и 11,9% ($p=0,695$) соот-

ветственно. При анализе ассоциаций генотипов и аллелей 4a/4b-полиморфизма гена eNOS с ИБС среди шорцев значимых закономерностей выявлено не было. Наличие генотипа 4b/4b не ассоциируется с риском развития данного заболевания [ОР 95% ДИ 1,01 (0,82–1,25)], как и носительство генотипов 4a/4b и 4a/4a [95% ДИ 0,97 (0,38–2,48) и ОР 95% ДИ 1,53 (0,65–3,53) соответственно].

Обсуждение

При проведении эпидемиологического исследования среди коренного населения Горной Шории выявлена взаимосвязь аллеля А гена ADRB1 с АГ и ИБС. Сходные результаты были продемонстрированы в работе T.Nieminen и соавт. (2006 г.) при обследовании коренного населения Финляндии: полиморфный маркер данного гена оказался ассоциирован с АД [10]. А исследование H.White и соавт. (2002 г.) показало влияние A/G-полиморфизма гена ADRB1 на неблагоприятный коронарный прогноз [11]. Кроме того, в ряде работ выявлена положительная ассоциативная связь между A/G-полиморфизмом и ГМЛЖ [15, 16]. Вместе с тем в нашем исследовании взаимосвязи генотипов и аллелей гена ADRB1 с данным патологическим состоянием выявлено не было.

Редко встречающееся гомозиготное носительство аллеля 4a гена eNOS (генотип 4a/4a) ассоциировано с почти 2-кратным увеличением массы миокарда левого желудочка у больных АГ в сравнении с носителями генотипов 4a/4b и 4b/4b [17]. Исследования C.Fatini и соавт. (2004 г.)

показали связь генотипа 4a/4a с возникновением острого коронарного синдрома, в особенности с острым инфарктом миокарда [18]. Аналогичные данные получены в исследованиях Ю.В.Котовской и соавт. (2002 г.): у жителей Москвы: обнаружена ассоциация 4a/4b-полиморфизма гена eNOS с развитием инфаркта миокарда, при этом маркерами риска являлись аллель 4a и генотипы, его содержащие [19]. Китайские ученые в анализе американских пациентов установили связь генотипа 4a/4a с повышенным риском развития ишемического инсульта [20]. Однако не во всех работах была найдена связь между 4a/4b-полиморфизмом гена eNOS и риском развития ССЗ [21–23]. В нашем исследовании также не получено ассоциации между данным геном и заболеваниями сердечно-сосудистой системы, поскольку в обследованной нами популяции преобладал генотип 4b/4b (80,8%).

Заключение

Выявлена связь A/G-полиморфизма гена ADRB1 с уровнем СРБ, ИА.

Среди представителей коренной этнической группы Горной Шории среднее значение САД выше у носителей генотипа AA по сравнению с носителями генотипа GG.

Аллель А гена ADRB1 в популяции шорцев ассоциируется с риском развития АГ и ИБС.

Ассоциаций 4a/4b-полиморфизма гена eNOS с фенотипическими признаками, АГ и ИБС среди представителей коренной этнической группы не выявлено.

Литература/References

- Бойцов С.А. Десять лет поиска генетической основы гипертонической болезни: трудности и перспективы. Артериальная гипертензия. 2004; 8 (3): 157–60. / Boitsov S.A. Desiat' let poiska geneticheskoi osnovy gipertonicheskoi bolezni: trudnosti i perspektivy. Arterial'naya gipertenziya. 2004; 8 (3): 157–60. [in Russian]
- Оганов Р.Г., Масленикова Г.Я. Эпидемию сердечно-сосудистых заболеваний можно остановить усилением профилактики. Профилактическая медицина. 2009; 6: 3–7. / Oganov R.G., Maslennikova G.Ya. Epidemiyu serdechno-sosudistyx zabolevaniy mozno ostanovit' usileniem profilaktiki. Profilakticheskaya meditsina. 2009; 6: 3–7. [in Russian]
- Терещенко С.Н., Затеишников Д.А., Жиров И.В. и др. Полиморфизм генов ангиотензинпревращающего фермента, ангиотензина II, NO-синтазы, эстрогеновых рецепторов и гендерные различия в их влиянии на развитие сердечно-сосудистой патологии. Кардиология. 2009; 4: 15–9. / Tereshchenko S.N., Zateishnikov D.A., Zhironov I.V. et al. Polimorfizm genov angiotenzinprevrashchayushchego fermenta, angiotenzina II, NO-sintetazy, estrogenovykh retseptorov i gendernye razlichia v ikh vliianii na razvitie serdechno-sosudistoi patologii. Kardiologiya. 2009; 4: 15–9. [in Russian]
- Naber CK, Siffer W. Genetics of human arterial hypertension. Minerva Med 2004; 5 (5): 347–56.
- Forstermann U, Munzel T. Endothelial Nitric Oxide Synthase in Vascular Disease: From Marvel to Menace. Circulation 2006; 113: 1708–14.
- Моисеев В.С., Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д. и др. Клинико-генетические аспекты гипотензивного ответа и обратного развития гипертрофии левого желудочка у больных артериальной гипертензией. Терапевт. архив. 2002; 10: 30–7. / Moiseev V.S., Kotovskaya Yu.V., Kobalava Zh.D. et al. Kliniko-geneticheskie aspekty gipotenzivnogo otveta i obratnogo razvitiya gipertrofii levogo zheludochka u bol'nykh arterial'noi gipertoniei. Terapevt. arkhiv. 2002; 10: 30–7. [in Russian]
- Мустафина О.Е., Шагисултанова Л.И., Насибулин Т.Р. и др. Полиморфизм минисателлита гена эндотелиальной синтазы окиси азота: исследование в популяциях Волго-Уральского региона и анализ ассоциаций с инфарктом миокарда и эссенциальной гипертензией. Генетика. 2001; 4: 1–7. / Mustafina O.E., Shagisultanova L.I., Nasibulin T.R. et al. Polimorfizm mini-satelita gena endotelial'noi sintazy okisi azota: issledovanie v populyatsiyakh Volgo-Ural'skogo regiona i analiz assotsiatsii s infarktom miokarda i essentsial'noi gipertenziei. Genetika. 2001; 4: 1–7. [in Russian]
- Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. Cell 2001; 104: 545–56.
- Frishman WH. Multifactorial actions of beta-adrenergic-blocking drugs in ischemic heart disease: current concepts. Circulation 1983; 67 (Suppl. 4): 549–60.
- Nieminen T, Lehtimäki T, Laiho J et al. Effects of polymorphisms in beta1-adrenoreceptor and alpha-subunit of G-protein on heart rate and blood pressure during exercise test. The Finnish Cardiovascular Study. J Appl Physiol 2006; 100 (2): 507–11.
- White HL, Maqbool A, McMahon AD et al. Anevaluation of the beta-1 adrenergic receptor Arg389Gly polymorphism in individuals at risk of coronary events. A WOSCOPS substudy. Eur Heart J 2002; 23 (14): 1087–92.
- Wöwern F, Bengtsson K., Lindblad U et al. Functional Variant in the alpha. 2B Adrenoreceptor Gene, a Positional Candidate on Chromosome 2, Associates With Hypertension. Hypertension 2004; 43 (3): 592–7.
- Lima JJ, Feng H, Duckworth L et al. Association analyses of adrenergic receptor polymorphisms with obesity and metabolic alterations. Metabolism 2007; 56 (6): 757–65.
- Salimi S, Firoozrai M, Nourmohammadi I et al. Endothelial nitric oxide synthase gene intron4 VNTR polymorphism in patients with coronary artery disease in Iran. Indian J Med Res 2006; 124 (6): 683–8.
- Fu C, Wang H, Wang S et al. Association of beta 1-adrenergic receptor gene polymorphisms with left ventricular hypertrophy in human essential hypertension. Clin Biochem 2008; 41 (10–11): 773–8.
- Meyers KJ, Mosley TH, Fox E et al. Genetic variations associated with echocardiographic left ventricular traits in hypertensive blacks. Hypertension 2007; 49 (5): 992–9.
- Карпов Р.С., Пузырев К.В., Павлюкова Е.Н. и др. Молекулярно-генетический анализ гипертрофии миокарда левого желудочка. Кардиология. 2001; 6: 25–30. / Karpov R.S., Puzyrev K.V., Pavliukova E.N. et al. Molekuliarno-geneticheskii analiz gipertrofii miokarda levogo zheludochka. Kardiologiya. 2001; 6: 25–30. [in Russian]
- Fatini C, Soffi F, Sticchi E et al. Influence of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms (G894T, 4a4b, T-786 C) and hyperhomocysteinemia on the predisposition to acute coronary syndromes. Am Heart 2004; 147: 516–21.
- Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д., Сергеева Т.В. и др. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы и гена эндотелиальной NO-синтазы и макрососудистые осложнения при сахарном диабете типа 2. Артериальная гипертензия. 2002; 8 (3): 86–90. / Kotovskaya Yu.V., Kobalava Zh.D., Sergeeva T.V. et al. Polimorfizm genov renin-angiotenzinovoii sistemy i gena endotelial'noi NO-sintazy i makrososudistye oslozhneniya pri sakharom diabete tipa 2. Arterial'naya gipertenziya. 2002; 8 (3): 86–90. [in Russian]
- Tong Y, Yin X, Wang Z et al. A tailed primers protocol to identify the association of eNOS gene variable number of tandem repeats polymorphism with ischemic stroke in Chinese Han population by capillary electrophoresis. Gene 2013; 517 (2): 218–23.
- Poirier O, Mao C, Mallet C et al. Polymorphisms of the endothelial nitric oxide synthase gene – no consistent association with myocardial infarction in the ECTIM study. Eur J Clin Invest 1999; 29 (4): 284–90.
- Granath B, Taylor RR, van Bockxmeer FM et al. Lack of evidence for association between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and coronary artery disease in the Australian Caucasian population. J Cardiovasc Risk 2001; 8 (4): 235–41.
- Nakagami H, Ikeda U, Maeda Y et al. Coronary artery disease and endothelial nitric oxide synthase and angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms. J. Thromb Thrombolysis 1999; 8 (3): 191–5.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мулерова Татьяна Александровна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. эпидемиологии ССЗ ФГБУ НИИ КПССЗ, ассистент каф. кардиологии ГБОУ ДПО НИУВ. E-mail: muleroval77@mail.ru

Рубцова Екатерина Васильевна – мл. науч. сотр. лаб. эпидемиологии ССЗ ФГБУ НИИ КПССЗ

Кузьмина Анастасия Александровна – мл. науч. сотр. лаб. исследования гомеостаза ФГБУ НИИ КПССЗ

Татарникова Нина Павловна – мл. науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний ФГБУ НИИ ТПМ

Максимов Владимир Николаевич – д-р мед. наук, зав. лаб. молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний ФГБУ НИИ ТПМ

Воевода Михаил Иванович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ НИИ ТПМ

Огарков Михаил Юрьевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. кардиологии ГБОУ ДПО НИУВ, зав. лаб. эпидемиологии ССЗ ФГБУ НИИ КПССЗ

Жесткость сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертонией

О.Д.Остроумова^{1,2}, А.И.Кочетков¹, И.И.Копченков¹, Т.Ф.Гусева¹, О.В.Бондарец¹

¹ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

²ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

В статье рассмотрена роль жесткости сосудистой стенки в патогенезе артериальной гипертонии, ее осложнений и сердечно-сосудистой смертности. Обсуждаются факторы, повышающие жесткость сосудистой стенки, – возраст, уровень артериального давления, атеросклероз, курение, сахарный диабет. Приведены показатели, которые отражают состояние сосудистой стенки и являются маркерами повышенного риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Рассмотрены данные об улучшении параметров, характеризующих жесткость сосудистой стенки под влиянием антигипертензивной терапии блоком рецепторов ангиотензина II 1-го типа кандесартаном. Обсуждаются возможные механизмы влияния кандесартана на эластические свойства сосудов. Подчеркивается, что эффект антигипертензивных медикаментов, даже относящихся к одному классу, на жесткость артерий разный, что, по-видимому, обусловлено различием в фармакокинетических свойствах.

Ключевые слова: артериальная гипертония, сахарный диабет, жесткость сосудистой стенки, скорость пульсовой волны, блокаторы рецепторов ангиотензина II, кандесартан.

✉ostroumova.olga@mail.ru

Для цитирования: Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Копченков И.И. и др. Жесткость сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертонией. Системные гипертензии. 2015; 12 (2): 43–48.

The hardness of the vessel wall in patients with arterial hypertension

O.D.Ostroumova^{1,2}, A.I.Kochetkov¹, I.I.Kopchenov¹, T.F.Guseva¹, O.V.Bondarec¹

¹A.I.Evdokimov Moscow State Medical and Dental University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1;

²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2

The article deals with the role of the hardness of the vessel wall in the pathogenesis of arterial hypertension and its complications and cardiovascular mortality. We discussed the factors increasing the hardness of the vessel wall, such as age, blood pressure level, atherosclerosis, smoking and diabetes mellitus. We showed the indicators reflecting the status of the vascular wall and which could play a role of markers of increased risk of cardiovascular complications. We reviewed the data concerning the improvement of the parameters of the hardness of the vessel wall under the influence of antihypertensive therapy using the angiotensin II type 1 receptor blocker – candesartan. We discussed the possible mechanisms of the candesartan influence on the elastic properties of the vessels. We stressed that the effect on the hardness of the arteries on using antihypertensive drugs, even within the same class, was different, which, apparently, was associated with the difference in the pharmacokinetic properties.

Key words: arterial hypertension, diabetes mellitus, the hardness of the vessel wall, pulse wave velocity, angiotensin II receptor blockers, candesartan.

✉ostroumova.olga@mail.ru

For citation: Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Kopchenov I.I. et al. The hardness of the vessel wall in patients with arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2015; 12 (2): 43–48.

З а последние годы получены убедительные данные о роли повышенной жесткости сосудистой стенки в прогрессировании артериальной гипертонии (АГ) и развитии ее основных осложнений:

1. Чем выше жесткость сосудистой стенки (по показателю скорости пульсовой волны – СПВ), тем больше смертность [1]. Авторы исследования основывались на данных обследования более 700 лиц с АГ и патологией почек, где показали, что СПВ может служить независимым маркером сердечно-сосудистого риска. Длительность наблюдения составила 140 мес. Было показано, что СПВ >12 м/с ассоциируется с меньшей выживаемостью этих больных по сравнению с лицами, имевшими СПВ >9,4 <12 м/с и пациентами со СПВ <9,4 м/с.

2. Исследование ASCOT-CAFF (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Conduit Artery Function Evaluation study) [2]: влияние антигипертензивной терапии на прогноз у пациентов с АГ при сопоставимом снижении плечевого артериального давления (АД) зависит от степени снижения центрального давления в аорте, которое модулируется эластическими характеристиками крупных артерий.

3. Увеличение сосудистой жесткости предшествует развитию АГ независимо от уровня АД [3].

4. Изменения сосудистой стенки регистрируются у лиц с АГ уже на ранних стадиях заболевания [4, 5].

5. Сила связи жесткости артерий с уровнем АД увеличивается по мере прогрессирования АГ [6, 7].

6. СПВ, характеризующая жесткость сосудистой стенки, является маркером сердечно-сосудистого риска на основании Фремингемских критериев. СПВ является более сильным предиктором фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений, чем курение, уровень глюкозы, общий холестерин и другие биологические маркеры [8].

7. Аортальная жесткость обладает независимой прогностической значимостью в отношении фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий у больных АГ [9, 10]. Схематично механизмы влияния повышенной жесткости сосудистой стенки на развитие сердечно-сосудистых осложнений представлены на рис. 1.

Сосудистая стенка была впервые обозначена как орган-мишень АГ, а повышенная СПВ включена в перечень критериев субклинического поражения органов-мишеней у лиц с АГ впервые в Европейских (2007 г.) [11] и Российских (2008 г.) [12] рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Этот показатель сохранил свое значение и в новом пересмотре Европейских рекомендаций, принятых в 2013 г. [13].

Разработаны разные методы и индексы, которыми оценивают состояние сосудов. К ним относят [14]:

- **Лодыжечно-плечевой индекс** (ankle-brachial pressure index – ABI) – применяется для оценки признаков атеросклероза артерий нижних конечностей.
- **Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс** (cardio-ankle vascular index – CAVI) – применяется для оценки тяжести коронарного атеросклероза, не зависит от уровня АД.

- **СПВ периферических артерий** – используется для оценки жесткости артерий (на каротидно-фemorальном или каротидно-брахиальном сегменте).
- **СПВ в аорте** (СПВ-ао) – используется для оценки жесткости стенки аорты.
- **Аугментационный индекс в аорте** (AIx-ао) – прежде всего зависит от эластических свойств стенки аорты.
- **AIx в плечевой артерии** (AIx-br) – связан с периферической (плечевой) отраженной волной.
- **Амплификация пульсового давления** (PPA) – отношение пульсового давления в плечевой артерии к центральному пульсовому давлению.
- **Индекс жесткости (ригидности) артерий** (ASI).
- **Амбулаторный индекс жесткости артерий** (AASI).
- **Потокиндуцированная вазодилатация артерий** (ЭЗВД) – применяется для оценки эндотелиальной функции сосудов.

Каждый из этих параметров имеет самостоятельное значение, но многие соотносятся между собой и степенью риска у разных категорий больных. Так, например, показатель жесткости аорты коррелирует со СПВ, определенной на каротидно-фemorальном участке ($r=0,22$; $p<0,001$) [4]. К сожалению, многие из этих методов трудоемки и требуют наличия специального оборудования.

Скорость каротидно-фemorальной пульсовой волны – это «золотой стандарт» измерения аортальной жесткости [13, 16]. В ряде исследований было количественно оценено значение СПВ в дополнение к традиционным факторам риска, включая SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) и Фремингемскую шкалу [9, 10, 17, 18]. Более того, по результатам измерения жесткости артерий значительная часть пациентов из группы среднего риска может быть реклассифицирована в группы более высокого или более низкого сердечно-сосудистого риска [9, 10, 17].

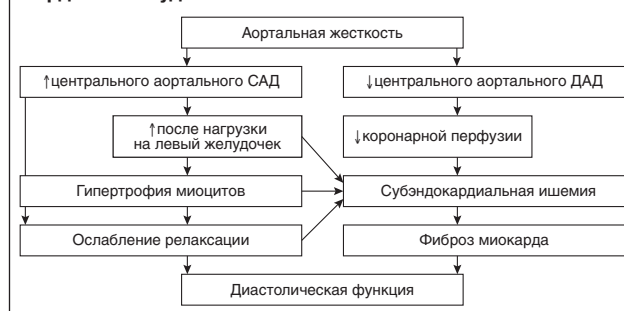
Жесткость сосудов – интегральный показатель, определяемый не только структурными элементами сосудистой стенки и давлением крови, но и регуляторными механизмами, среди которых эндотелиальная дисфункция и активность симпатической нервной системы играют ключевую роль [14].

Рассмотрим факторы, которые влияют на жесткость артериальной стенки. Практически все исследования показывают, что такой маркер артериальной жесткости, как СПВ, достоверно увеличивается с возрастом [19–25]. У женщин до 60 лет СПВ достоверно ниже, чем у мужчин, однако к 60 годам показатели выравниваются [19, 22]. Зависимость параметров отраженной волны от возраста оценивается противоречиво. В ряде работ была показана положительная ассоциация AIx с возрастом [26], но в исследовании C.McEniry и соавт. [25] и Фремингемском исследовании [27] получены свидетельства нелинейной связи AIx с возрастом и отсутствия существенного прироста индекса с возрастом у пожилых. Установлено, что феномен жесткости крупных артерий и отражения пульсовой волны – самые важные патофизиологические детерминанты изолированной систолической АГ и возрастания пульсового давления при старении [28].

Повышение жесткости сосудистой стенки при сахарном диабете (СД) становится следствием комбинации генетических, метаболических и гормональных изменений, причем увеличение жесткости сосудистой стенки у диабетиков развивается раньше, чем проявления ангиопатий [29–34]. Гликозилирование и его конечные продукты уменьшают эластичность соединительной ткани в стенках сосудов [29, 30], сосудистая жесткость повышается при СД типа 1 и 2 [31–33] и нарушении толерантности к глюкозе [34]. Вместе с тем в отношении молодых пациентов с СД типа 1 получены противоречивые данные [31].

Курение негативно влияет на показатели эластичности сосудов [35]. Так, СПВ увеличивается непосредственно после выкуривания сигареты и остается повышенной еще в течение 1–2 ч. СПВ и индекс жесткости стойко повышены у хронических курильщиков [36, 37], при-

Рис. 1. Взаимосвязь аортальной жесткости с развитием сердечно-сосудистых осложнений.



чем влияние курения на эти показатели является дозозависимым.

Рядом исследований представлены данные о связи артериальной жесткости с гиперхолестеринемией [38, 39], в том числе при семейной гиперхолестеринемии. Проведенные ранее исследования показали, что снижение эластичности сосудов свидетельствует о прогрессировании атеросклероза и ассоциируется с общей распространенностью атеросклеротического процесса [40–42]. В исследованиях с использованием ангиографии показано, что жесткость сосудистой стенки увеличивается пропорционально числу пораженных атеросклерозом коронарных артерий [43, 44]. N.Van Popele и соавт. (2001 г.) [40] в популяционной выборке лиц пожилого и старческого возраста (60–100 лет) показали корреляцию СПВ по аорте с толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий и количеством атеросклеротических бляшек, в том числе среди лиц без предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний.

Помимо влияния классических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний на сосудистую жесткость на сегодня большой интерес вызывает эффект новых потенциальных кардиоваскулярных детерминант, таких как маркеры воспаления, метаболические нарушения, уровни оксидантной/антиоксидантной активности и др. Так, в отдельных работах показана связь артериальной жесткости с гипергомоцистеинемией [41], повышенным уровнем С-реактивного протеина (hsCRP) [45, 46].

АД является одним из главных факторов, влияющих на жесткость сосудистой стенки [13]. Систолическое и пульсовое давление напрямую зависят от снижения эластичности стенок крупных артерий [47]. В целом ряде исследований показана связь повышения жесткости артериальной стенки с АГ [48, 49] преимущественно за счет увеличения систолического АД (САД) и пульсового АД [40]. P.Lantelme и соавт. представлены свидетельства ассоциации АД с жесткостью артериальной стенки даже у лиц с «гипертонией белого халата» [50].

В клинических исследованиях представлены доказательства о снижении артериальной жесткости под влиянием эффективной антигипертензивной терапии, выявлен эффект отдельных препаратов, в том числе блокаторов рецепторов ангиотензина (АТ) II – БРА [36, 52–54]. При этом существуют свидетельства того, что эффект гипотензивных препаратов в отношении жесткости артерий не связан напрямую со снижением АД или связан не только с этим [36, 52–54]. Другими словами, в БРА следует предполагать наличие дополнительных свойств помимо антигипертензивных, обусловленных их механизмом действия – блокадой рецепторов АТ II 1-го типа (АТ₁-рецепторы) и опосредованной активацией рецепторов 2-го типа (АТ₂-рецепторы).

Большинство эффектов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) реализуется через АТ₁-рецепторы, представленные в гладкомышечных клетках сосудов, сердце, легких, головном мозге, печени, почках, надпочечниках и гонадах [55, 56]. АТ₁-рецепторы связываются с целым рядом внутриклеточных сигнальных молекул,

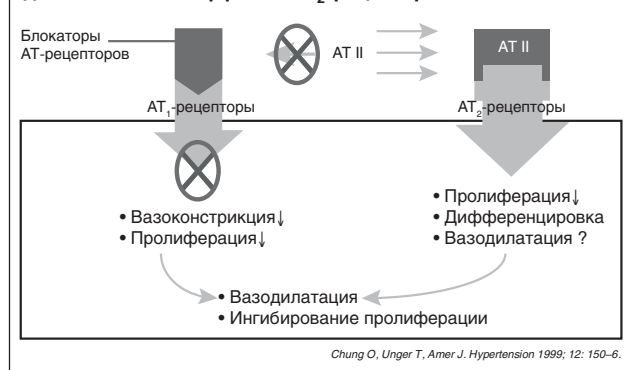
включая фосфолипазы A₂, C и D, аденилатциклазу, потенциалзависимые кальциевые каналы и большое количество киназ, принимающих участие в фосфорилировании. В зависимости от типа клетки и органа подобная стимуляция приводит к вазоконстрикции, увеличению секреции альдостерона, повышению тонуса симпатической нервной системы, гипертрофии кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов, активации фиброза и апоптоза, патологической цереброваскулярной реконструкции, стимуляции воспаления, активизации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, а также развитию тревожного синдрома. Одни из самых важных последствий активации AT₁-рецепторов – продукция и высвобождение реактивных форм кислорода [55, 56].

AT₂-рецепторы представлены также практически во всех органах, но в основном в ткани головного мозга и надпочечниках [55, 56]. В процессе эмбриогенеза AT₂-рецепторы экспрессируются в развивающихся артериях. Их стимуляция вызывает вазодилатацию и ингибирование пролиферации гладкомышечных клеток, что способствует сдерживанию роста последних и выполняет функцию своеобразного регулирования толщины стенки сосуда. Эффекты, вызванные стимуляцией AT₂-рецепторов, главным образом обусловлены активацией синтеза оксида азота и повышением продукции хемоаттрактанта моноцитов – ХМ1, ингибирующего ERK- и Bcl-2-дефосфорилирование. Однако в последние годы получены данные о том, что стимуляция AT₂-рецепторов в определенных ситуациях может сопровождаться активацией факторов роста, фиброза и атерогенеза [55, 56]. Схематично изложенные механизмы представлены на рис. 2.

Однако в таком случае следует предполагать наличие примерно сопоставимого эффекта разных представителей класса БРА на жесткость сосудистой стенки, что не нашло подтверждения, в частности, в исследовании японских авторов [52]. В данной работе авторы изучали влияние 3 представителей класса БРА – кандесартана, телмисартана и лозартана на уровень АД и жесткость сосудистой стенки у пациентов с АГ и СД типа 2. СД типа 2 представляет собой заболевание, при котором сконцентрированы практически все известные факторы риска атеросклероза (гипергликемия, гипертония, гиперлипидемия, висцеральное ожирение и др.) [57]. Эндотелий сосудов является первым слоем клеток, своего рода барьером, который сталкивается с неблагоприятным воздействием метаболических и гемодинамических факторов. Что происходит с сосудом под действием факторов риска при СД? Установлено, что в условиях гипергликемии снижается продукция эндотелиальными клетками оксида азота – сосудорасширяющего и антиатерогенного фактора, происходит активация РААС и повышение продукции AT II и эндотелина, активация молекул адгезии и миграции лейкоцитов, свертывающей системы крови, ростовых факторов, продукции коллагена и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов [58, 59]. Таким образом, развивается целый комплекс нарушений, ведущих к структурным изменениям сосудистой стенки, повышению ее жесткости, которые представляют собой не что иное, как ранние проявления атеросклероза. Эти данные позволяют рассматривать жесткость артерий в качестве одного из ранних предикторов сосудистой патологии при СД, ассоциированного с риском смертности этих пациентов [60]. В то же время сочетание АГ и СД увеличивает риск развития всех осложнений в несколько раз [13]. Именно поэтому по многим причинам приоритетными препаратами для лечения лиц с АГ и СД являются блокаторы РААС, прежде всего БРА (в силу их отличной переносимости) [13]. Следовательно, выбор препарата внутри класса имеет очень важное клиническое значение.

В исследование G.Uehara, H.Takeda [52] были включены 95 лиц с АГ и СД типа 2, которые были рандомизированы на 3 группы. Пациенты 1-й группы (31 человек, из них

Рис. 2. Влияние блокирования AT₁-рецепторов на сосудистый тонус и пролиферацию клеток с учетом дополнительных эффектов AT₂-рецепторов.



20 женщин, средний возраст 61,9±10,0 года) получали телмисартан в дозе 40 мг/сут, больным 2-й группы (40 человек, из них 21 женщина, средний возраст 59,7±8,2 года) был назначен кандесартан в дозе 8 мг/сут, пациенты 3-й группы (24 человека, из них 11 женщин, средний возраст 59,4±8,1 года) принимали лозартан в дозе 50 мг/сут. Исходный уровень АД (САД/диастолическое АД – ДАД) составил 142,6/85,6 мм рт. ст. в группе телмисартана; 148,2/88,2 мм рт. ст. – кандесартана и 151,9/89,7 мм рт. ст. – лозартана. Средний индекс массы тела в 3 группах колебался от 23,1 до 25,0 кг/м². Все исходные характеристики пациентов достоверно не различались в 3 группах. Жесткость артерий оценивали по САVI. Длительность наблюдения составила 12 мес [52].

Уровень АД, как САД, так и ДАД, достоверно ($p < 0,01$) снизился во всех 3 группах: с 142,6±10,7/85,6±9,0 до 134,8±13,6/80,5±13,16 мм рт. ст. – в группе телмисартана; с 148,2±14,4/88,2±8,6 до 132,7±14,0/80,0±9,9 мм рт. ст. – кандесартана и с 151,9±12,0/89,7±8,7 до 137,4±13,7/81,8±9,9 мм рт. ст. – лозартана [52]. Достоверных различий между группами не обнаружено.

Однако САVI в конце периода наблюдения достоверно уменьшился только в группе кандесартана – на -2,7% (рис. 3), тогда как в группах телмисартана и лозартана достоверных изменений САVI не обнаружено [52].

Процент изменения жесткости артерий (процент изменения САVI) достоверно различался в пользу кандесартана по сравнению с двумя другими БРА (см. рис. 3). Следовательно, согласно полученным данным, только кандесартан в отличие от телмисартана и лозартана через год терапии уменьшал жесткость артериальной стенки при равном гипотензивном эффекте. Проведенный корреляционный анализ обнаружил, что в группе кандесартана процент изменения САVI не коррелировал с изменениями САД и ДАД, т.е. у кандесартана имеются какие-то дополнительные свойства, приводящие к уменьшению жесткости сосудистой стенки [52]. По мнению авторов, ангиопротективный эффект кандесартана является результатом его очень высокой аффинности и прочной связи с AT₁-рецепторами [52]. Действительно, по данным специальных исследований, показатели диссоциации блокаторов AT₁-рецепторов CHO-клетки (Chinese hamster ovary cells) с человеческими AT₁-рецепторами на порядок отличаются от таковых у лозартана (рис. 4) [61].

Способность кандесартана уменьшать жесткость артериальной стенки обнаружена и в работе H.Sasamura и соавт. [53]. В данном исследовании участвовали 27 пациентов с эссенциальной АГ, не получавших ранее антигипертензивных препаратов, из них 11 мужчин, средний возраст 61±2 года, исходное АД (САД/ДАД) – 160±4/91±3 мм рт. ст., среднее пульсовое АД на момент включения – 69±3 мм рт. ст. Исключали лиц со вторичными формами АГ, СД, сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, печени, почек, ревматическими болезнями. Всем больным

Рис. 3. Изменение САВИ через 12 мес лечения у лиц с АГ и СД [52].

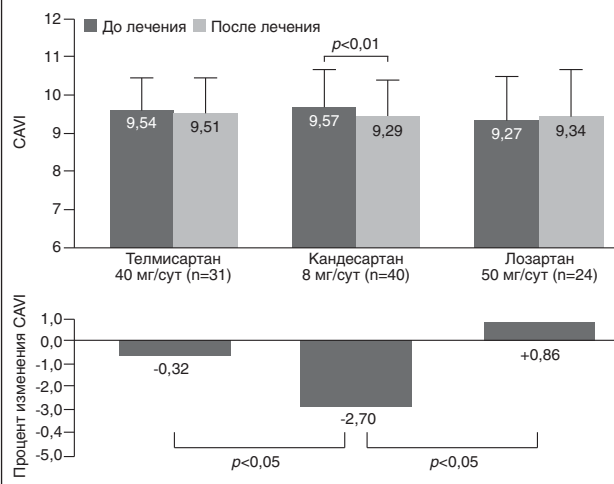
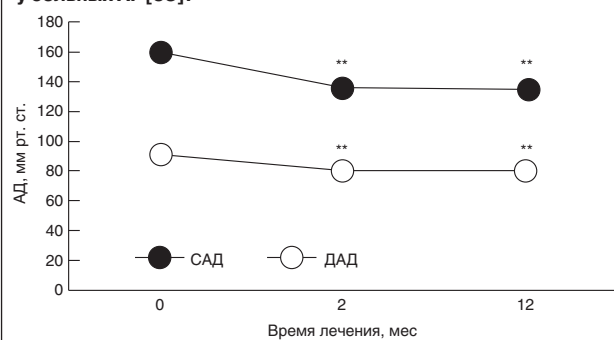


Рис. 4. Снижение АД на фоне лечения кандесартаном у больных АГ [53].



был назначен кандесартан в стартовой дозе 4 мг, в дальнейшем дозу титровали до 8 или 12 мг для достижения целевого АД <140/90 мм рт. ст. В случае если на монотерапии кандесартаном не удавалось добиться целевого АД, к лечению добавляли тиазидный диуретик. Жесткость артерий оценивали по СПВ и АВИ. Период наблюдения составил 1 год [53].

На фоне терапии кандесартаном уровень САД и ДАД достоверно снизился уже ко 2-му месяцу лечения и оставался на достигнутом уровне до конца периода наблюдения (12 мес), т.е. не наблюдалось феномена «ускользания» гипотензивного эффекта (см. рис. 4) [53]. СПВ достоверно ($p=0,013$) снизилась со 2-го (достижение целевого АД) к 12-му месяцу с поправкой на уровень АД и частоту пульса (рис. 5), достоверных изменений АВИ не отмечено. Это позволяет сделать вывод о том, что кандесартан улучшает эластичность артерий.

Для понимания механизмов влияния кандесартана на жесткость артериальной стенки в этой же работе [53] авторы изучали влияние кандесартана на показатели метаболизма экстрацеллюлярного матрикса (в сыворотке крови) – С-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа, N-терминальный пропептид коллагена 3-го типа, стромелизин-1, ТМН-1 (белок человека – эндогенный или тканевой ингибитор металлопротеиназ-1), уровень гиалуроновой кислоты.

В сосудистой стенке обнаружено много типов коллагена (1, 3–6, 8, 12, 14-й типы), однако более 90% – это коллаген 1-го (60%) и коллаген 3-го типа (30%) [62, 63]. У человека коллаген 1 и 3-го типов обнаружены в интима, медиа и адвентиции сосудов, оба играют важную роль в формировании жесткости сосудистой стенки [53]. Оба коллагена (1 и 3-го типа) синтезируются из проколлагенов соответственно 1 и 3-го типов, которые содержат терминальные пропептиды [63]. После секреции в экстрацеллюляр-

Рис. 5. Снижение СПВ на фоне терапии кандесартаном больных АГ [53].

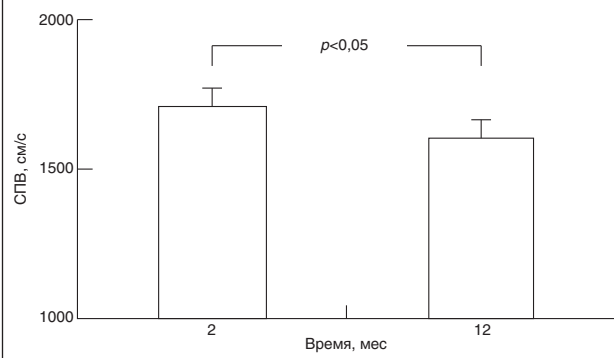
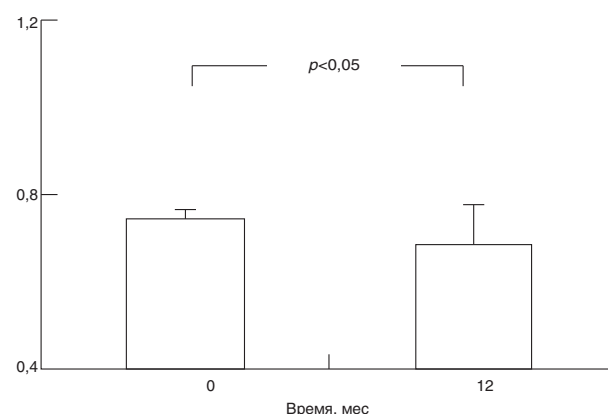
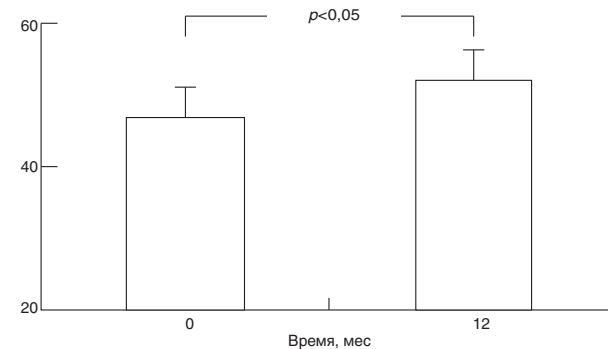


Рис. 6. Кандесартан влияет на процессы синтеза и разрушения коллагена у больных АГ [53].

РІІР, У/мл



Стромелизин-1, нг/мл



ное пространство эти пропептиды отщепляются специфической эндопептидазой. Соответственно, в процессе синтеза коллагена 1-го типа отщепляется С-терминальный пропептид, состоящий из 10 аминокислот (РІР), а в процессе синтеза коллагена 3-го типа – N-терминальный пропептид (РІІР), состоящий из 3 аминокислот, которые попадают в кровь. Именно поэтому концентрация РІР и РІІР в сыворотке отражает активность процессов синтеза коллагена 1 и 3-го типов соответственно [53, 63]. Ранее были получены данные, что у пациентов с АГ повышена концентрация РІР и РІІР в сыворотке крови [64].

Стромелизин-1 относится к семейству металлопротеиназ (ММР) – это группа протеолитических ферментов, способных разрушать практически все макромолекулы, находящиеся в межклеточном матриксе [53, 65]. В это семейство включены стромелизин-1, стромелизин-2 и стромелизин-3, металлоэластаза и матрилизин. Стромелизин-1 синтезируется фибробластами и клетками эпителия. Он гидролизует многочисленные белки межклеточного матрикса, включая коллагены, протеоглики

и др. Стромелизин-1 также расщепляет фактор некроза опухоли и интерлейкин-1 β [53, 65].

Авторы выявили, что на фоне терапии кандесартаном происходит достоверное ($p<0,05$) уменьшение РППР (рис. 6), уровень РПР несколько снизился, но недостоверно, а также обнаружена тенденция к повышению уровня гиалуроновой кислоты.

Следовательно, можно говорить о том, что кандесартан уменьшает синтез коллагена 3-го типа. Также отмечено достоверное ($p<0,05$) увеличение концентрации стромелизина-1 в сыворотке крови (см. рис. 6), что может свидетельствовать о повышении активности деградации коллагена. При проведении корреляционного анализа авторы выявили наличие достоверной ($p=0,02$) обратной корреляционной взаимосвязи между снижением СПВ и увеличением активности стромелизина-1. Таким образом, кандесартан уменьшает жесткость артериальной стенки за счет влияния на процессы синтеза и деградации коллагена [53]. Эти дополнительные эффекты кандесартана наиболее вероятно являются следствием его прямого действия – блокады AT $_1$ -рецепторов. Ранее было установлено, что AT II повышает синтез коллагена 1 и 3-го типов, а также модулирует синтез, секрецию и активность MMPs [62, 65–67].

Имеются также данные о достоверном уменьшении СПВ, AIx и центрального САД на фоне лечения кандесартаном, в том числе в комбинации с эналаприлом, у пациентов с хронической болезнью почек, при этом снижение СПВ не зависило от гипотензивного эффекта [54].

Таким образом, повышенная жесткость сосудистой стенки играет важную роль в развитии, прогрессировании АГ, развитии ее основных осложнений и сердечно-сосудистой смертности. Среди факторов, повышающих жесткость сосудистой стенки, главными являются возраст, уровень АД, гиперхолестеринемия, курение, разные нарушения углеводного обмена, особенно СД. Существуют разные показатели, оценивающие состояние сосудистой стенки, среди них СПВ, которые становятся маркерами повышенного риска развития осложнений и критериями оценки эффективности лечения различными препаратами, в том числе антигипертензивными. Имеются данные об улучшении параметров, характеризующих жесткость сосудистой стенки, под влиянием антигипертензивных препаратов, особенно влияющих на РААС. Однако эффект разных антигипертензивных медикаментов, даже относящихся к одному классу, на жесткость артерий отличается, что, по-видимому, обусловлено различием в фармакокинетических свойствах. Так, кандесартан в отличие от некоторых других представителей класса БРА снижает ригидность сосудистой стенки, что может быть обусловлено его высокой аффинностью к AT $_1$ -рецепторам. Правильный выбор антигипертензивного препарата с учетом его дополнительных свойств может способствовать более выраженному снижению сердечно-сосудистого риска у конкретных пациентов в реальной практике.

Литература/References

- Blacher J, Guerin A, Pannier B et al. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999; 99: 2434–9.
- Williams B, Lacy PS, Thom SM et al. CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113 (9): 1213–25.
- Агафонов А.В., Туев А.В., Некрутенко Л.А., Бочкова Ю.В. Артериальное ремоделирование у больных артериальной гипертензией пожилого и старшего возраста. *Рос. кардиол. журн.* 2005; 3: 25–8. / Agafonov A.V., Tuv A.V., Nekrutenko L.A., Bochkova Yu.V. Arterial'noe remodelirovanie u bol'nykh arterial'noi gipertenziei pozhilogo i starshego vozrasta. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2005; 3: 25–8. [in Russian]
- Ребров А.П. Жесткость артерий в зависимости от наличия факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. *Терапевт. арх.* 2009; 81 (3): 54–7. / Rebrov A.P. Zhestkost' arterii v zavisimosti ot nalichii faktorov riska razvitiia serdечно-sosudistykh zabolevani. *Terapevt. arkh.* 2009; 81 (3): 54–7. [in Russian]
- Орлова Я.А. Жесткость артерий, как предиктор сердечно-сосудистых осложнений при ИБС. *Терапевт. арх.* 2010; 82 (1): 68–73. / Orlova Ya.A. Zhestkost' arterii, kak prediktor serdечно-sosudistykh oslozhnenii pri IBS. *Terapevt. arkh.* 2010; 82 (1): 68–73. [in Russian]
- Mathiassen ON, Buus NH, Sihm I. Small artery structure is an independent predictor of cardiovascular events in essential hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1021–6.
- Бойцов С.А. Что нового нам дает информация о жесткости стенки артерий и об отраженной пульсовой волне? *Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова.* 2009; 95(5): 516–31. / Boitsov S.A. Chto novogo nam daet informatsiia o zhestkosti stenki arterii i ob otrazhennoi pul'sovoi volne? *Ros. fiziolog. zhurn. im. I.M.Sechenova.* 2009; 95(5): 516–31. [in Russian]
- Blacher J, Asmar R, Djane S. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 33: 1111–7.
- Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37: 1236–41.
- Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1318–27.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. 2007 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* 2007; 25: 1105–87.
- Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр). *Кардиоваск. терапия и профилактика (Прил. 2).* 2008; 7 (6). / Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii. Rossiiskie rekomendatsii (tretii peresmotr). *Kardiolog. terapiia i profilaktika (Pril. 2).* 2008; 7 (6). [in Russian]
- 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). *J Hypertens* 2013; 31: 1281–357.
- Глезер М.Г. Пульсовое АД: почему это важно? М.: Медиком, 2013. / Glezer M.G. Pul'sovoe AD: pochemu eto vazhno? M.: Medikom, 2013. [in Russian]
- Matsui Y, O'Rourke MF, Ishikawa J et al. Association of changes in ambulatory arterial stiffness index and pulse wave velocity during antihypertensive treatment: the J-CORE study. *Am J Hypertens* 2012; 25 (8): 862–8.
- 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.
- Sehestedt 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.
- Sehestedt 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.
- Tomiyama H, Yamashina A, Arai T et al. Influences of age and gender on results of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement – a survey of 12517 subjects. *Atherosclerosis* 2003; 166 (2): 303–9.
- Ohmori K, Emura S, Takashima T. Risk factors of atherosclerosis and aortic pulse wave velocity. *Angiology* 2000; 51 (1): 53–60.
- Fernandez MJ, Menendez A et al. Factors associated with arterial distensibility in hypertension. *Aten Primaria* 2000; 25 (9): 613–7.
- Li AE, Kamel I, Rando F et al. Using MRI to assess aortic wall thickness in the multi-ethnic study of atherosclerosis: distribution by race, sex, and age. *Am J Roentgenol* 2004; 182 (3): 593–7.
- Takazawa K, Tanaka N, Fujita M et al. Assessment of vasoactive agents and vascular aging by the second derivative of photoplethysmogram waveform. *Hypertension* 1998; 32: 365–70.
- Safar ME, London GM. Therapeutic studies and arterial stiffness in hypertension: Recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2000; 18: 1527–35.
- McEniery CM, Yasmin, Hall IR et al. Normal vascular aging: differential effect on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1753–60.
- Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 4th edition. London: Arnold, 1998.
- Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2004; 43:1239–45.
- 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.

29. Airaksinen KE, Salmela PI, Linnaluoto MK et al. Diminished arterial elasticity in diabetes: association with fluorescent advanced glycosylation end products in collagen. *Cardiovasc Res* 1993; 27(6): 942–5.
30. Chappey O, Dosquet C, Wautier MP, Wautier JL. Advanced glycation end products, oxidant stress and vascular lesions. *Eur J Clin Invest* 1997; 27 (2): 97–108.
31. Lehmann ED. Arterial wall compliance in diabetes. *Diab Med* 1992; 9 (2): 114–9.
32. Schram MT, Henry RM, Van Dijk RA et al. Increased central arterial stiffness in impaired glucose metabolism and type 2 diabetes: the Hoorn study. *Hypertension* 2005; 43: 176–81.
33. Schram MT, Schalkwijk CG, Bootsma AH et al. Advanced glycation end products are associated with pulse pressure in type 1 diabetes: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Hypertension* 2005; 46: 232–7.
34. McLeavy OD, McCallum RW, Petrie JR et al. Higher carotidradial pulse wave velocity in healthy offspring of patients with Type 2 diabetes. *Diab Med* 2004; 21 (3): 262–6.
35. Kool MJ, Hoeks AP, Struijker-Boudier H et al. Short- and longterm effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1881–6.
36. Mahmud A, Feely J. Reduction in arterial stiffness with angiotensin II antagonist is comparable with and additive to ACE inhibition. *Am J Hypertens* 2002; 15: 321–5.
37. Levenson J, Simon AC, Cambien FA, Beretti C. Cigarettes smoking and hypertension. Factors independently associated with blood hyperviscosity and arterial rigidity. *Arteriosclerosis* 1987; 7: 572–8.
38. Aggoun Y, Bonnet D, Sidi D et al. Arterial mechanical changes in children with familial hypercholesterolemia. *Arteriocler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2070–5.
39. Wilkinson IB, Prasad K, Hall IR et al. Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1005–11.
40. Van Popele NM, Grobbee DE, Bots M et al. Association Between Arterial Stiffness and Atherosclerosis. *Stroke* 2001; 32: 454–60.
41. Bortolotto LA, Safar ME, Billaud E et al. Plasma homocysteine, aortic stiffness, and renal function in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 34: 837–42.
42. Blacher J, Guerin AP, Pannier B et al. Aortic Pulse Wave Velocity as a Marker of Cardiovascular Risk in Hypertensive Patients. *Hypertension* 1999; 33: 1111–7.
43. Hirai T, Sasayama S, Kawasaki T, Yagi S. Stiffness of systemic arteries in patients with myocardial infarction. A noninvasive method to predict severity of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1989; 80: 78–86.
44. Drechsler D. Assessment of Carotid Arteries and Pulse Wave Velocity in Patients with Three-Vessel coronary Artery Disease. *Polish Heart J* 2002; 57 (9): 254–9.
45. Booth AD, Wallace S, McEniery CM et al. Inflammation and arterial stiffness in systematic vasculitis: a model of vascular inflammation. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 581–857.
46. Yasmin, McEniery CM, Wallace S. C-reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals. *Arteriocler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 969–74.
47. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L et al, on behalf of the European Network of Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical application. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588–605.
48. O'Rourke MF. Arterial function in health and disease. Edinburgh: Churchill, 1982.
49. Simon AC, Levenson J, Safar ME, Avolio AP. Evidence of early degenerative changes in large arteries in human essential hypertension. *Hypertension* 1985; 7: 675–80.
50. Lantelme P, Milon H, Gharib C et al. White coat effect and reactivity to stress: cardiovascular and autonomic nervous system responses. *Hypertension* 1998; 31: 1021–9.
51. Benetos A, Adamopoulos C, Bureau JM et al. Determinants of progression of arterial stiffness in normotensive subjects and treated hypertensive subject over a 6-year period. *Circulation* 2002; 105: 1202–7.
52. Uehara G, Takeda H. Relative effects of telmisartan, candesartan and losartan on alleviating arterial stiffness. *J Intern Med Res* 2008; 36: 1094–102.
53. Sasamura H, Kitamura Y, Nakamura M, Ryuzaki M. Effects of angiotensin receptor blocker candesartan on arterial stiffness and markers of extracellular matrix metabolism in patients with essential hypertension. *Clin Experim Hypertens* 2006; 28: 511–20.
54. Frimodt-Møller M et al. Beneficial effects on arterial stiffness and pulse-wave reflection of combined enalapril and candesartan in chronic kidney disease – a randomized trial. *PLoS One*. 2012; 7 (7): e41757.
55. Бойцов С.А. Особенные органопротективные свойства блокаторов рецепторов ангиотензина II. Сердце. 2008; 6 (4): 52–5. / Boitsov S.A. Osobennyye organoprotektivnyye svoystva blokatorov retseptorov angiotenzina II. Serdtse. 2008; 6 (4): 52–5. [in Russian]
56. Levy BI. Can angiotensin II type 2 receptors have deleterious effects in cardiovascular disease? Implications for therapeutic blockade of the renninangiotensin system. *Circulation* 2004; 109 (1): 8–13.
57. Ryden L, Standl E, Bartnik M et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; 28: 88–136.
58. Stehouwer CD, Ferreira I. Diabetes, lipids and other risk factors. In: Safar ME, O'Rourke MF (eds) Arterial stiffness in hypertension. London: Elsevier, 2006; p. 427–56.
59. Luscher TF. Endothelial dysfunction: the role and impact of the renin-angiotensin system. *Heart* 2000; 84 (Suppl. I): 20–2.
60. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG et al. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function. *Circulation* 2002; 106: 2085–90.
61. Vanderheyden PML, Fierens FL, De Backer JP et al. Distinction between surmountable and insurmountable selective AT1-receptor antagonists by use of CHO-K1 cells expressing human angiotensin II AT1-receptors. *Br J Pharmacol* 1999; 126: 1057–65.
62. Sasamura H, Shimizu-Hirota R, Saruta T. Extracellular matrix remodeling in hypertension. *Curr Hypertens Rev* 2005; 1: 51–60.
63. Jacob MP. Extracellular matrix remodeling and matrix metalloproteinases in the vascular wall during aging and in pathological conditions. *Biomed Pharmacother* 2003; 57: 195–202.
64. Diez J, Laviades C, Mayor G et al. Increased serum concentrations of procollagen peptides in essential hypertension. Relation to cardiac alterations. *Circulation* 1995; 91: 1450–6.
65. Baramova E, Foidart JM. Matrix metalloproteinase family. *Cell Biol Int* 1995; 19: 239–42.
66. Tharaux PL, Chatziantoniou C, Fakhouri F, Dussault JC. Angiotensin II activates collagen I gene through a mechanism involving the MAP/ER kinase pathway. *Hypertension* 2000; 36: 330–6.
67. Ghiggeri GM, Oleggini R, Musante L et al. A DNA element in the alpha1 type III collagen promoter mediates a stimulatory response by angiotensin II. *Kidney Int* 2000; 58: 537–48.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Кочетков Алексей Иванович – ассистент каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: ak_info@list.ru

Копченев Иван Иванович – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: iik976@mail.ru

Гусева Татьяна Федоровна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Бондарец Ольга Валентиновна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Блокаторы кальциевых каналов: более 50 лет на страже здоровья

И.Е.Чазова, Ю.В.Жернакова[✉]

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

Класс препаратов антагонисты кальция (АК), или блокаторы кальциевых каналов (БКК), объединяет в себе довольно разнородную группу лекарственных средств, обладающих общими вазодилатирующими свойствами за счет снижения тока кальция через гладкомышечные клетки сосудистой стенки и вместе с тем разной степенью влияния на сердечную мышцу, функцию синусового узла, атриовентрикулярную проводимость, тонус периферических сосудов и коронарное кровоснабжение. Появление лекарственных препаратов этого класса стало одним из великих достижений в области фармакологии в конце XX в. Особое место в гипертензиологии занимают БКК III поколения, обладающие высокой биодоступностью и тканевой селективностью. Современные пролонгированные АК широко применяются при артериальной гипертензии (АГ), особенно актуальны они у пациентов с сахарным диабетом, заболеваниями периферических артерий, хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой, ишемической болезнью сердца, у больных пожилого возраста с систолической АГ. Эти препараты обладают не только выраженным антигипертензивным действием, органопротективными свойствами, но и способны улучшать прогноз у пациентов высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, блокаторы кальциевых каналов.

[✉]juli001@mail.ru

Для цитирования: Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Блокаторы кальциевых каналов: более 50 лет на страже здоровья. Системные гипертензии. 2015; 12 (2): 49–56.

Calcium channel blockers: more than 50 years on guard of health

I.E.Chazova, Yu.V.Zhernakova[✉]

A.L.Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiological Scientific-Industrial Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaya, d. 15a

The class of drugs – calcium antagonists (CA), or calcium channel blockers (CCBs) is combined a quite heterogeneous drugs group possessing common vasodilatory characteristics by disruption of the movement of calcium through the vascular smooth muscle cells and with different degree of impact on myocardium, the sinus node function, atrioventricular conduction, tonus of peripheral vessels and coronary blood flow. The existence of this class of drugs has become one of the great achievements in the field of pharmacology, at the end of the 20th century. Third Generation CCBs takes the special place in hypertensiology because of high bioavailability and tissue selectivity. Modern long-acting CA are widely used in case of arterial hypertension (AH), they can be used especially in patients with diabetes mellitus, peripheral artery disease, chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma, ischemic heart disease and in elderly patients with systolic AH. These drugs show not only antihypertensive effect and organoprotective characteristics, but also can improve the prognosis in patients with high and very high cardiovascular risk.

Key words: arterial hypertension, antihypertensive therapy, calcium channel blockers.

[✉]juli001@mail.ru

For citation: Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. Calcium channel blockers: more than 50 years on guard of health. System Hypertension. 2015; 12 (2): 49–56.

Ионы кальция являются неотъемлемой частью многих физиологических процессов. Однако иногда возникает необходимость притормозить некоторые их действия, что связано с определенными заболеваниями. Эту роль на себя взяли антагонисты кальция (АК). Данная группа препаратов тормозит ток кальция в гладкомышечные клетки через кальциевые каналы. Лекарственные средства такого назначения применяются в разных клинических ситуациях, они устраняют симптомы многих сердечно-сосудистых заболеваний, уменьшают выраженность патологических процессов, в отдельных случаях обладают способностью влиять на прогноз. Появление лекарственных препаратов этого класса стало одним из великих достижений в области фармакологии в конце XX в.

Термин АК был впервые предложен А.Флекенштейном в 1969 г. для обозначения фармакологических свойств препаратов, которые обладали одновременно коронарным вазодилатирующим и отрицательным инотропным эффектом [1]. Действие этих препаратов на миокард очень напоминало признаки дефицита кальция, описанные С.Рингером в 1882 г. [2]. В 1961 г. был синтезирован первый представитель АК – верапамил. Это стало возможным благодаря синтезу активных аналогов папаверина, который обладает вазодилатирующим действием. Знаменит 1966 г. также синтезом еще одного представителя АК – нифедипина, а в 1971 г. был изобретен дилтиазем. Эти три препарата – наиболее изученные представители блокаторов кальциевых каналов (БКК). Они считаются прототипами, поэтому новые лекарственные средства характери-

зуют на основании сравнения с ними. Однако АК не сразу стали известны благодаря своим уникальным свойствам. В 1962 г. было обнаружено, что верапамил, кроме сосудорасширяющего свойства, обладает отрицательным хронотропным и инотропным эффектом, это отличает его от других вазодилататоров. Ближе к 1970-м годам было выдвинуто предположение о том, что действие данного препарата обусловлено тем, что происходит снижение входа в кардиомиоциты ионов кальция – Ca^{2+} . После более тщательного изучения было доказано, что препарат действует так же, как и удаление этих ионов из перфузионной среды. Если добавить данные ионы, снимается его кардиодепрессивное действие. Впоследствии были изучены остальные важные функции этого и других препаратов, принадлежащих к БКК.

АК являются гетерогенной группой препаратов с достаточно широким спектром влияния на сердечную мышцу, функцию синусового узла, атриовентрикулярную проводимость, тонус периферических сосудов и коронарное кровоснабжение. В зависимости от химической структуры БКК делятся на 3 группы:

- производные фенилалкиламина: верапамил, девапамил, галлопамил, тиропамил, анипамил, тиапамил и фалипамил;
- производные бензотиазепина: дилтиазем и клентиазем;
- дигидропиридиновые АК: амлодипин, исрадипин, манидипин, нифедипин, лерканидипин и т.д.

Дигидропиридиновые БКК характеризуются наиболее выраженной вазодилатирующей активностью и минимальным влиянием на проводящую систему сердца и

функцию синусового узла, и из всех АК именно они наиболее широко используются в качестве антигипертензивных препаратов (АГП). Производные бензотиазепина и дифенилалкиламина влияют и на сердце, и на сосуды. Они угнетают действие на автоматизм синусового узла, снижают сократимость миокарда, являются профилактикой спазма коронарных артерий, удлиняют проводимость атриовентрикулярного узла и уменьшают сосудистое периферическое сопротивление. Данные АК снижают частоту сердечных сокращений (ЧСС). Препараты этой группы обладают частотнозависимым эффектом: проникновение недигидропиридиновых БКК к местам связывания тем лучше, чем чаще открываются каналы кальция.

В 1996 г. была предложена еще одна классификация БКК, которая учитывает разную продолжительность действия лекарств, особенности воздействия на больного и тканевую селективность.

• **Препараты I поколения.** АК этой группы: верапамил, нифедипин и дилтиазем. У них есть некоторые свойства, ограничивающие их эффективное применение. Например, они обладают низкой биодоступностью из-за того, что подвержены значительному метаболизму в то время, когда происходит первичное прохождение через печень. Действие данных препаратов непродолжительное и часто вызывает побочные эффекты, такие как покраснение кожи, головная боль и тахикардия. Дилтиазем и верапамил снижают силу и частоту сокращений сердца.

• **Препараты II поколения:** нифедипин GITS и SR, дилтиазем SR, верапамил SR, манидипин, фелодипин и т.д. Их использование более эффективно, хотя действие некоторых из них также непродолжительно. Эффект сложно прогнозировать заранее. Самая большая концентрация этих лекарств в крови пациента достигается в разные сроки.

• **Препараты III поколения:** амлодипин, лерканидипин, лацидипин. Данные БКК имеют высокую биодоступность и тканевую селективность, а также длительный период полувыведения ($T_{1/2}$) из организма. Именно поэтому данные лекарственные средства часто применяются при терапии повышенного артериального давления (АД).

Прием короткодействующих БКК I поколения приводил к большому размаху терапевтической концентрации препарата в плазме. Из-за этого повышалась вариабельность АД и ЧСС, суточная кривая АД напоминала зубья пилы, вместе с тем вариабельность и тахикардия повышают риск осложнений артериальной гипертензии (АГ). Использование АК I поколения в пожилом возрасте может приводить к угнетению функции миокарда.

В связи с этим впоследствии были изобретены АК II поколения, обладающие более продолжительным действием, более высокой тканевой селективностью и хорошей переносимостью. Препараты, относящиеся к этому поколению, имеют хороший фармакокинетический профиль. Их $T_{1/2}$ более продолжителен, а нарастание концентрации лекарства в плазме более плавное. На практике они лишены многих нежелательных эффектов препаратов I поколения. Режим дозирования также более удобный: 1 или 2 раза в сутки. Например, галлопамил действует дольше, чем верапамил. Клентиазем сильнее, чем дилтиазем. Однако характеристики лекарственных средств II поколения далеки от идеала. Некоторые из них имеют проблемы с высокой биодоступностью.

Наличие недостатков потребовало создания более эффективных препаратов, поэтому появились БКК III поколения. Они очень хорошо взаимодействуют со специфическими высокоаффинными связывающими участками в комплексах каналов кальция, а их влияние еще более продолжительное. Характеристики этой группы можно свести к двум важным свойствам: постепенное начало и длительное антигипертензивное действие. Именно эти факторы определяют оптимальную антигипертензивную терапию (АГТ). Существуют не только синтетические АК, но

и растительные БКК. Например, тетрандрин используется в народной китайской медицине с целью терапии коронарной недостаточности.

Необходимо помнить о том, что на особенности клинического применения АК в определенной степени влияют их фармакокинетические свойства. Так, нифедипин не обладает способностью накапливаться в организме, поэтому при регулярном использовании в одной и той же дозировке его действие (как основное, так и побочное) не становится сильнее. Верапамил, напротив, при регулярном применении накапливается в организме, это может привести как к усилению его терапевтического действия, так и появлению побочных эффектов. Дилтиазем тоже может накапливаться в организме, но в меньшей степени, чем верапамил [3].

Следует иметь в виду и возможность фармакокинетического взаимодействия АК с некоторыми другими препаратами. Наибольшую клиническую значимость, по-видимому, имеет способность верапамила увеличивать концентрацию дигоксина в крови, что нередко приводит к развитию побочных действий последнего. Именно поэтому при добавлении к лечению верапамила больному, получающему дигоксин, доза дигоксина должна быть предварительно уменьшена. Дилтиазем сочетается с дигоксином в значительно меньшей степени, чем верапамил, а взаимодействие нифедипина и дигоксина, по-видимому, не имеет клинической значимости.

Практически для всех АК характерно изменение фармакокинетики с возрастом. Отмечено, что у пожилых пациентов снижается клиренс нифедипина, верапамила и дилтиазема и увеличивается $T_{1/2}$ этих препаратов, соответственно, повышается частота их побочных эффектов. Для амлодипина также характерно снижение клиренса в пожилом возрасте. Именно поэтому пожилым больным требуется особенно тщательный подбор дозы всех АК, причем начальные их дозы должны быть, как правило, меньше, чем обычно назначаемые.

Наличие почечной недостаточности не оказывает существенного влияния на фармакокинетику верапамила и дилтиазема. При использовании нифедипина у лиц с почечной недостаточностью, напротив, возможны увеличение $T_{1/2}$ этого препарата и как следствие – появление побочных эффектов. При печеночной недостаточности изменяется фармакокинетика практически всех БКК. Сообщалось о возможности возрастания концентраций этих препаратов у лиц с циррозами печени до токсического уровня [4].

Не следует забывать и о возможности фармакодинамического взаимодействия АК с рядом других препаратов. Так, при совместном назначении верапамила или дилтиазема с β -адреноблокаторами (β -АБ) может суммироваться отрицательное инотропное действие этих препаратов, что нередко приводит к значительному ухудшению функции левого желудочка. Совместное применение нифедипина и β -АБ, напротив, вполне оправдано, поскольку при этом нивелируются нежелательные эффекты обоих этих препаратов. Нифедипин, как правило, не следует назначать совместно с нитратами, поскольку такая комбинация может привести к избыточной вазодилатации, значительному снижению АД и появлению побочных действий.

Гемодинамической основой уменьшения АД при использовании АК становятся выраженная вазодилатация и снижение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС). Они обладают способностью препятствовать движению ионов кальция внутрь клетки через вольтажзависимые кальциевые L-каналы, которые обнаружены в миокарде, гладкомышечных клетках сосудистой стенки и гладкой мускулатуре мочевого тракта. Кроме того, АК влияют на перемещение ионов кальция внутри клетки и их выход из внутриклеточных депо. Блокада L-каналов в сосудистой ткани приводит к релаксации сосудов и желаемому гипотензивному и антиангинальному эффектам, снижению ОПСС, что способствует

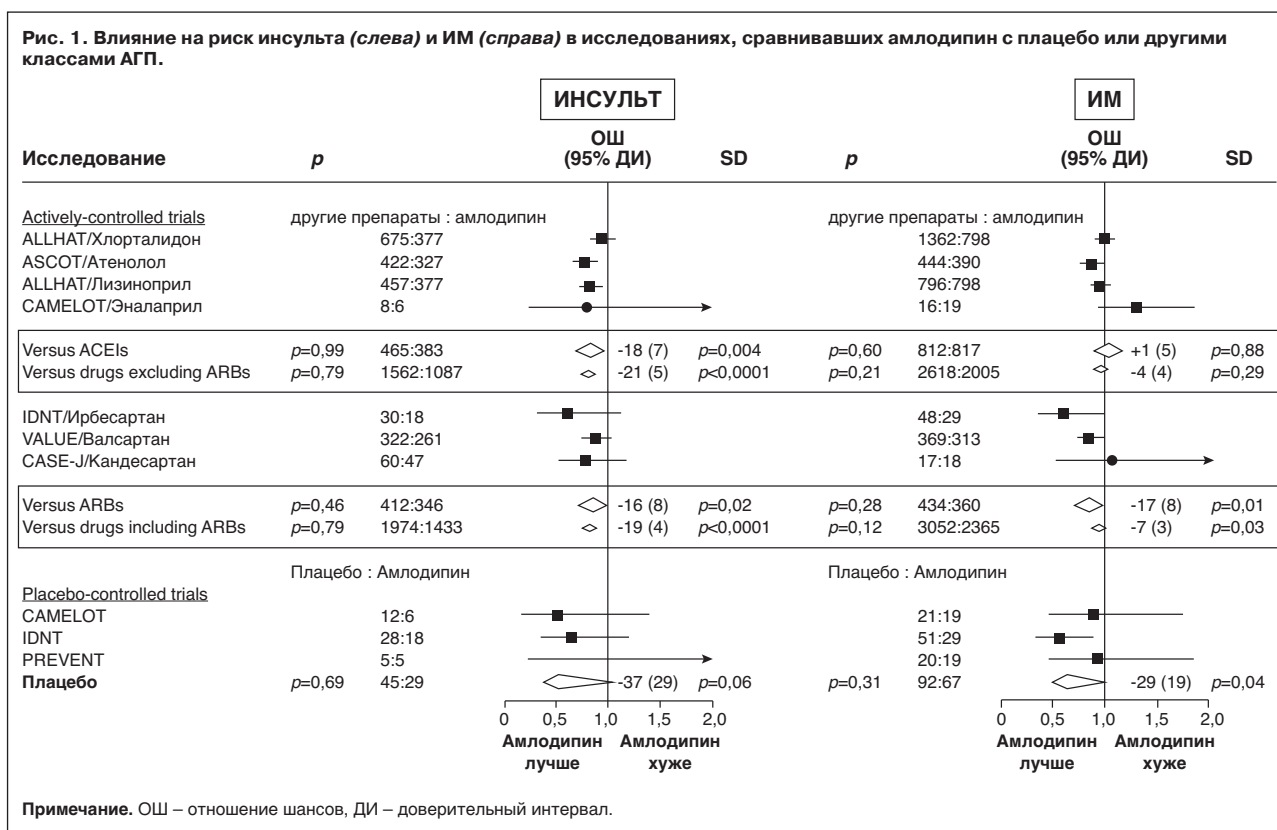
уменьшению риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [5, 6]. Эти свойства в наибольшей степени выражены у дигидропиридиновых производных АК.

Как известно, основной целью АГТ становится предупреждение ССО и смерти от них. Это особенно важно в свете дискуссии, инициированной в 1995 г. группой американских ученых, о том, что нифедипин короткого действия при длительном применении ухудшает прогноз пациентов с АГ и ишемической болезнью сердца (ИБС). Метаанализ C.Furberg и соавт. (1995 г.) [7], включавший 16 рандомизированных контролируемых клинических исследований, показал дозозависимое увеличение смертности лиц с ИБС, получавших нифедипин. Необходимо подчеркнуть, что эти данные в определенной степени могут быть объяснены реактивной гиперактивацией симпатической нервной системы и резкой артериальной гипотензией, развивающимися при использовании короткодействующего нифедипина. Эта негативная печать легла и на новую, в то время лекарственную форму нифедипина замедленного и контролируемого высвобождения, – нифедипин GITS. С тех пор благодаря проведению крупных международных многоцентровых рандомизированных исследований миф о вреде АК был окончательно развеян. Первое из них **INSIGHT (Intervention as a Goal in Hypertension Treatment)** – это крупномасштабное проспективное рандомизированное двойное слепое исследование. В нем участвовали 703 исследовательских центра из 9 стран [8]. В рамках этого исследования сравнивалась частота возникновения фатальных и нефатальных осложнений у больных АГ (инсульт, острый инфаркт миокарда – ОИМ, сердечная недостаточность и кардио- и цереброваскулярная смертность) с сопутствующими факторами риска (курение, гиперхолестеринемия, сахарный диабет – СД типа 1 и 2, семейный анамнез раннего развития сердечно-сосудистых заболеваний, гипертрофия миокарда левого желудочка, признаки перегрузки левого желудочка, протеинурия, поражение периферических артерий, ИБС, перенесенный ранее инфаркт миокарда – ИМ). Пациенты были разделены на две группы. Первая группа получала терапию АК группы дигидропиридинов – нифедипином длительного действия с замедлен-

ным и контролируемым высвобождением – нифедипином GITS. Вторая – комбинацию диуретиков амилорид и гидрохлоротиазид (ГХТ). Для достижения целевого уровня АД при необходимости использовалась комбинация нескольких препаратов. Исследование INSIGHT показало, что нифедипин GITS так же эффективен, как и диуретики в плане уменьшения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. В отношении всех клинических исходов разница также была недостоверной. Всего разных осложнений было зафиксировано 383 в группе больных, получавших нифедипин GITS, и 397 – в группе мочегонных. Общая смертность также была одинаковой в обеих группах. Причины смерти в основном не были связаны с заболеваниями сердечно-сосудистой системы – 5,6% случаев в группе нифедипина GITS и 5,4% – в группе мочегонных. Аналогичные результаты наблюдались и в отношении кардио- и цереброваскулярной смертности, которая была одинаковой в обеих группах (1,9 и 1,6% соответственно). Общая сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность, а также общая смертность составили 12,1% в группе нифедипина GITS и 12,5% – в группе диуретиков. Это почти на 50% ниже, чем прогнозировалось на основе определения сердечно-сосудистого риска. Таким образом, в результате данного исследования впервые удалось доказать, что эффективность АК, в частности, нифедипина GITS сравнима с диуретиками в отношении снижения АД и предупреждения кардио- и цереброваскулярных осложнений АГ.

В настоящее время длительно действующие дигидропиридиновые АК в качестве АГТ применяются у самого широкого круга пациентов, что обосновано результатами крупных контролируемых исследований, в которых представители этого класса препаратов были использованы в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). В данных исследованиях комбинация, включавшая длительно действующий дигидропиридиновый АК (во всех крупных рандомизированных исследованиях с амлодипином использовался оригинальный препарат Норваск®), зачастую превосходила другие общепринятые схемы (рис. 1).

Исследование **ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial)** [9] включало 19 257 больных АГ в возрас-



те 40–79 лет, имевших по крайней мере еще 3 сердечно-сосудистых фактора риска, рандомизированных к приему амлодипина (5–10 мг/сут), к которому при необходимости добавляли периндоприл (4–8 мг/сут) или атиенолол (50–100 мг/сут) в сочетании с бендрофлуметиазидом (1,25–2,5 мг/сут) и средствами, содержащими калий. Первичной конечной точкой считали нефатальный (в том числе недиагностированный клинически) ОИМ и смерть от ИБС. Исследование ASCOT-BPLA было преждевременно остановлено через 5,5 года; достигнутая суммарная продолжительность наблюдения составила 106 153 человеко-лет. Было установлено, что АГТ, основанная на применении дигидропиридинового АК с присоединением ИАПФ, позволяет добиться достоверного по сравнению с получающими комбинацию β -АБ с тиазидным диуретиком снижения вероятности смертельного и несмертельного мозгового инсульта на 23% ($p=0,0003$), любых ССО и вмешательств на сердце и сосудах – на 16% ($p<0,0001$), общей смертности – на 11% ($p=0,025$). Кроме того, комбинация АК с ИАПФ на 30% по сравнению с сочетанием β -АБ с тиазидным диуретиком уменьшала частоту развития СД 2.

Еще одним классическим исследованием, подтвердившим эффективность АГТ, основанной на использовании длительно действующего дигидропиридинового АК (амлодипин), является **ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension)** [10]. Оно включало 11 506 больных АГ, характеризовавшихся высоким риском ССО, рандомизированных к приему комбинации дигидропиридинового АК и ИАПФ или тиазидного диуретика и ИАПФ. В качестве первичной конечной точки рассматривали сердечно-сосудистую смерть, нефатальные ОИМ и мозговой инсульт, госпитализацию в связи со стенокардией, вмешательство на коронарных артериях и эпизод сердечной реанимации. Популяция пациентов, включенных в исследование ACCOMPLISH, полностью соответствовала общепринятым представлениям об АГ высокого/очень высокого риска. Средние величины АД, достигнутые к завершению исследования, практически не различались и составили 131,6/73,3 мм рт. ст. у принимавших комбинацию АК с ИАПФ и 132,5/74,4 мм рт. ст. у получавших комбинацию ИАПФ с ГХТ. Тем не менее комбинация АК с ИАПФ обеспечила дополнительное по сравнению с комбинацией ИАПФ с ГХТ снижение риска наступления любого события, отнесенного к первичной конечной точке, на 19,6% ($p<0,001$). Среди больных, принимавших комбинацию АК и ИАПФ, в сопоставлении с теми, кто получал ИАПФ и ГХТ, на 20% ($p<0,001$) снизился риск любого ССО и сердечно-сосудистой смерти; на 22% ($p=0,04$) – риск ОИМ; на 14% ($p=0,04$) – вмешательства на коронарных артериях и на 17% ($p=0,002$) – любого ССО. Необходимо подчеркнуть, что комбинация АК с ИАПФ оказывала дополнительное положительное влияние на прогноз в группах участников, характеризовавшихся максимальной вероятностью ССО, в частности, старше 70 лет или страдавших СД 2, уменьшив у них риск смерти и ССО на 21%. Результаты исследования ACCOMPLISH окончательно утвердили комбинацию дигидропиридинового АК с блокатором ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в качестве приоритетного подхода к терапии АГ высокого/очень высокого риска.

Исследование **VALUE** продемонстрировало способность амлодипина в большей степени, чем валсартана, снижать риск развития ИМ; частота ИМ в группе амлодипина была на 19% ниже.

Завершение таких крупных исследований, как **STOP-2 (Stroke Prevention in Sickle Cell Anemia)**, **ASCOT**, **ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial)**, **VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation)**, **CAMELOT (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis)** доказало полную безопасность разных представителей АК, сравнимую с

ИАПФ эффективность в улучшении прогноза больных АГ и хорошую переносимость в плане метаболических нарушений [9–14].

Метаболическая нейтральность – одно из преимуществ АК, а для некоторых представителей этого класса лекарств было показано даже положительное действие на состояние углеводного и липидного обменов [15]. Эффективность и безопасность применения АК у пациентов с метаболическим синдромом и СД 2 была доказана целым рядом крупных многоцентровых исследований [8, 9, 16, 17]. В крупномасштабном исследовании **HOT (Hypertensive Optimal Treatment)** у лиц с сочетанием АГ и СД при терапии фелодипином на фоне выраженного антигипертензивного эффекта показатели углеводного обмена не изменились, при этом отмечалось снижение риска коронарной смерти на 51% [18].

В обзоре исследований, завершенных между 1990 и 2000 г., N.Kaplan сделал заключение, что нет причин для беспокойства при использовании АК у больных СД. Однако данные о влиянии АК на чувствительность тканей к инсулину противоречивы. В одних исследованиях показано их положительное влияние на чувствительность тканей к инсулину [8], в других – нейтральное [19, 20]. Положительное воздействие АК на инсулинорезистентность (ИР) может быть объяснено с точки зрения мембранной теории [21], а также способностью увеличивать объемный периферический кровоток. Согласно данной теории у пациентов с АГ внутриклеточный обмен ионов характеризуется более высоким уровнем цитозольного кальция и сниженной концентрацией внутриклеточного свободного магния и уровня pH-фактора по сравнению с нормотензивными лицами. Кроме того, выяснилось, что данные нарушения ионообменных механизмов тесно связаны с масой миокарда левого желудочка и степенью ИР. Аналогичные внутриклеточные нарушения обмена ионов кальция и магния были найдены у пациентов с ожирением и СД 2, что объединяет эти разные клинические состояния в «generalized cardiovascular-metabolic disease» (GCMD). В связи с тем что нарушение внутриклеточной ионотранспортной системы играет важную роль в развитии АГ и ИР при метаболическом синдроме, АК являются препаратами выбора для ее коррекции. Они блокируют один из патогенетических механизмов, обуславливающих взаимосвязь между ИР и АГ.

В последние годы обсуждается влияние АК на липидный обмен. По мнению большинства авторов – они нейтральны. Однако отечественные ученые при терапии амлодипином отмечали достоверное снижение уровня холестерина на 11,3%, триглицеридов – на 18,2% [19].

Уменьшение сердечно-сосудистой смертности в результате применения той или иной группы АГП прежде всего обусловлено так называемыми органопротективными свойствами – предупреждением поражения органов-мишеней. Имеются данные, что АК II и III поколений препятствуют развитию атеросклероза, это доказано в одном из крупнейших исследований **ELSA (European Lacidipin Study on Atherosclerosis)** [22], а также в исследованиях **INSIGHT, PREVENT (Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial)** [23], **ELVERA** [24] и **CAMELOT** [25]. В исследовании ELSA установлено, что дигидропиридиновый АК лацидипин достоверно замедляет прирост толщины комплекса интима–медиа в общих сонных артериях по сравнению с β -АБ атиенололом [22].

В исследовании **PREVENT** изучалось влияние амлодипина на прогрессирование атеросклероза. Одним из первых результатов данного исследования стало обнаружение действия амлодипина в отношении снижения толщины слоя интима–медиа общей сонной артерии. Уменьшение толщины стенки сонной артерии на фоне терапии амлодипином происходило независимо от динамики АД, что отражает прямое антиатеросклеротическое действие препарата. Немаловажным является тот факт, что для амлодипина характерно также дезагрегационное действие. Последующий

анализ ангиограмм в исследовании PREVENT (Post Hoc Analysis) показал, что амлодипин обладал отчетливым влиянием на обратное развитие изменений в коронарных артериях в тех случаях, когда исходно имелся стеноз более 70%. Исследование CAMELOT с использованием внутрисосудистой эхокардиографии показало, что амлодипин замедляет развитие коронарного атеросклероза: препарат продемонстрировал достоверно большее уменьшение объема атеромы и средней максимальной толщины атеромы по сравнению с эналаприлом (рис. 2).

Одним из наиболее известных и широко применяемых АК дигидропиридинового ряда является амлодипин (Норваск®). Он относится к БКК III поколения, для которых характерен особый механизм связи со специфическими высокоаффинными участками кальциевых каналов и длительный период действия. $T_{1/2}$ амлодипина, по данным разных авторов, составляет от 34 до 55 ч [26]. Этот показатель варьирует вследствие целого ряда причин, например, возраста, наличия АГ, длительности приема препарата. В то же время почечная недостаточность не влияла существенно на $T_{1/2}$ амлодипина.

Начало гипотензивного эффекта амлодипина вследствие его выраженной пролонгированности наступает постепенно, с максимумом действия через 6–12 ч после приема препарата перорально. Снижение АД сохраняется в течение 24 ч и более. При исследовании «следового» действия амлодипина было установлено, что в течение 6 дней после отмены препарата происходило постепенное повышение уровня АД, которое тем не менее даже к исходу этого срока оставалось на более низком по сравнению с исходным уровне, а ЧСС достоверно не менялась как на фоне приема препарата, так и после его отмены [27]. Таким образом, очевидно, что данный препарат полностью лишен такого неприятного эффекта, как «синдром отмены». Важно отметить, что при длительном – до года и более применении препарата толерантности к нему не возникало.

Как и другие представители дигидропиридиновых АК, он ингибирует ток ионов кальция через медленные кальциевые каналы разных клеток, включая кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудов. Характерна избирательность действия препарата на гладкомышечные клетки сосудов, которая в 80 раз выше по сравнению с сократительным миокардом [28]. Это определяет преобладаю-

щий механизм снижения АД – уменьшение ОПСС. Амлодипин эффективно снижает как систолическое АД (САД), так и диастолическое АД (ДАД). При развитии гипотензивного действия не происходит рефлекторного изменения ЧСС [28] и нарушения циркадного ритма колебания АД. По данным исследования ACCT (Amlodipine Cardiovascular Community Trial Study Group) [29], эффективность амлодипина у лиц с АГ составляла 86–91% в зависимости от возраста, TOMHS (Treatment of Mild Hypertension Study) [30] – 82,5%, при этом абсолютное большинство пациентов принимали амлодипин в дозе 5 мг/сут на протяжении всего периода исследования; в исследовании С.Ю.Марцевич и соавт. – 58,6% [31].

Известно, что повышенная вариабельность АД в течение 24 ч – предиктор прогрессирования субклинического поражения органов-мишеней (повышения индекса массы миокарда левого желудочка и толщины комплекса интима-медиа), сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смертности [32, 33]. В исследовании K.Eguchi и соавт. ночная вариабельность АД при суточном мониторинге АД была мощным предиктором ССО у пациентов с СД 2, не зависящим от других переменных [34]. В другом исследовании того же автора продемонстрировано прогностическое значение вариабельности ночного САД для сердечно-сосудистых событий (ИМ, инсульта и внезапной сердечной смерти) [35]. Если вариабельность АД при суточном мониторинге отражает контроль АД на фоне АГТ только на протяжении 24 ч, то вариабельность клинического АД от визита к визиту отражает степень контроля АД и его влияние на сердечно-сосудистую систему на протяжении длительного времени. Ранее считалось, что этот показатель – скорее маркер имеющейся патологии, а не независимый предиктор ССО. Однако в последнее время появляется все больше доказательств независимого прогностического значения межвизитной вариабельности АД [36, 37]. Анализ всего массива данных исследования ASCOT-BPLA показал, что среднее САД было слабым предиктором инсульта и коронарных событий, в то время как вариабельность САД от визита к визиту обладала сильным предсказывающим значением в отношении обоих типов исходов независимо от тренда САД во время наблюдения [9]. Вариабельность САД от визита к визиту была выше в группе терапии атенолол/тиазид по сравне-

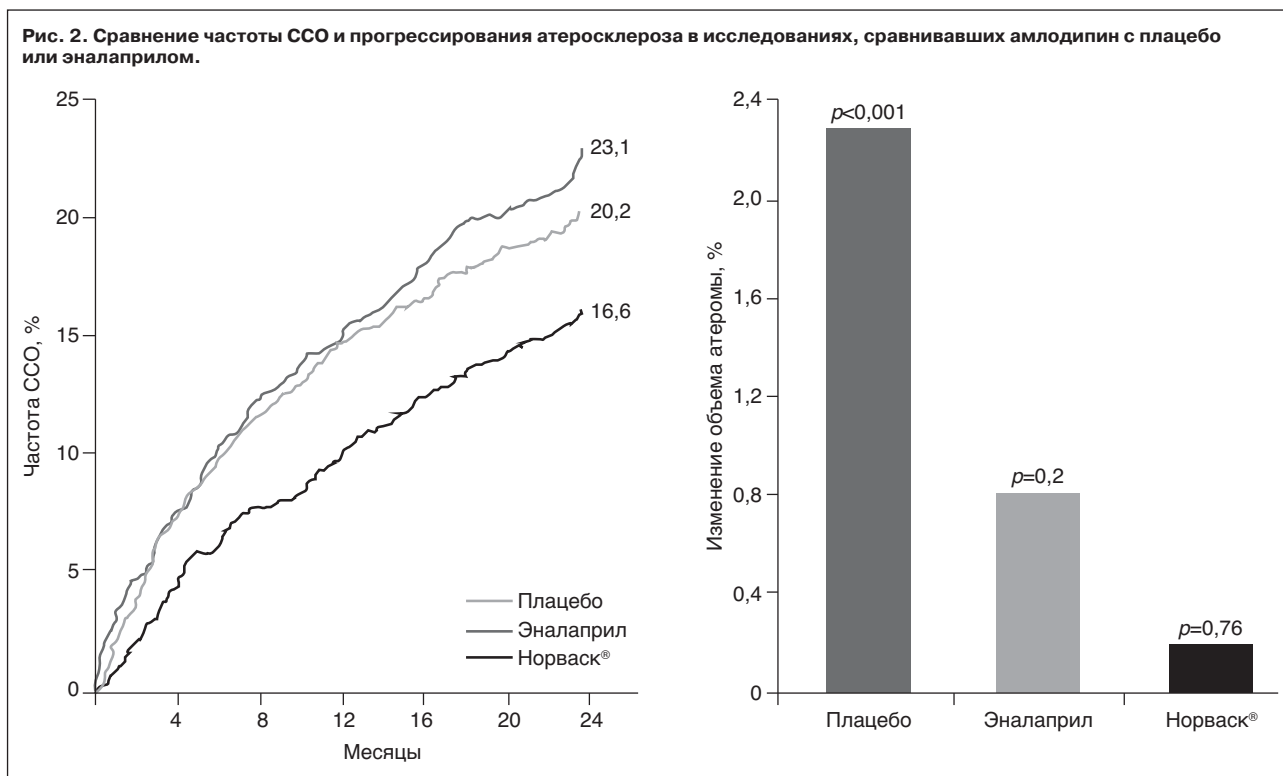
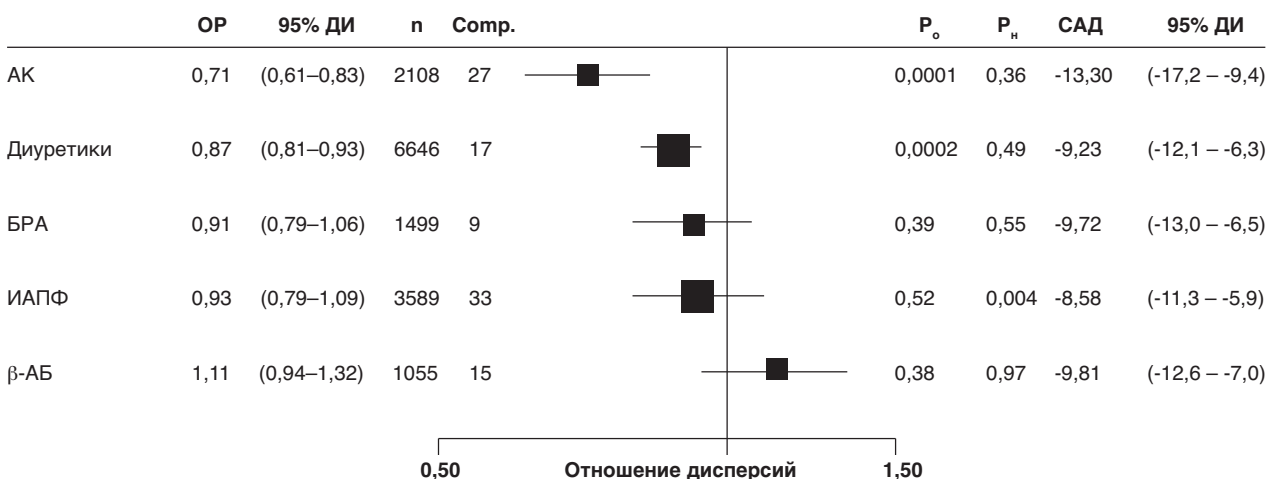


Рис. 3. Влияние разных классов АГ препаратов на вариабельность АД.



Примечание. БРА – антагонисты рецепторов к ангиотензину II, P_о – общее, P_н – неоднородности.

нию с группой амлодипин/периндоприл, однако характер взаимосвязи между величиной вариабельности и риском был однонаправленным. При сравнении децилей с наименьшей и наибольшей вариабельностью между визитами САД обнаружено 4-кратное увеличение риска развития инсульта и 2–3-кратное повышение риска коронарных осложнений. Вариабельность ДАД обладала существенно меньшим предсказывающим значением. Межвизитная вариабельность САД оказалась более сильным предсказывающим фактором в отношении ишемического инсульта, чем геморрагического и сохраняла свое значение после исключения из анализа больных с анамнезом цереброваскулярных событий. Вариабельность САД от визита к визиту сохраняла свое предсказывающее значение у лиц с уровнем САД ниже медианы (<142,8 мм рт. ст.) на фоне терапии. Наиболее отчетливой взаимосвязь между межвизитной вариабельностью САД и инсультом была у больных моложе 57 лет. Межвизитная вариабельность обладала прогностическим значением в отношении ИМ, стенокардии и сердечной недостаточности. В последнее время все больше исследователей относят показатель межвизитной вариабельности к самостоятельной мишеней для АГТ. В анализе 389 исследований, проведенном P.Rothwell (рис. 3), БКК обладали несомненным преимуществом перед другими классами АГП относительно уменьшения показателя вариабельности АД [38].

Эти результаты подтверждались и в исследованиях с параллельными группами, и в перекрестных исследованиях, и в дозозависимых протоколах [39]. В исследовании

X-CELLENT (NatriliX SR versus CandE Sartan and amLo-dipine in the reduction of systolic blood pressure in hypertensive patients study) только амлодипин и индапамид замедленного высвобождения достоверно снижали вариабельность САД [40]. Значение амлодипина и тиазидоподобного диуретика (хлорталидона) по сравнению с лизиноприлом для снижения межвизитной вариабельности АД показано и в работе P.Muntner [41]. Похожие результаты продемонстрированы в работе J.Wang и соавт.: амлодипин являлся наиболее эффективным препаратом для снижения межвизитной вариабельности АД по сравнению с атенололом и лизиноприлом [42].

Таким образом, обзор литературных данных свидетельствует, что АК и в первую очередь амлодипин занимают важное место в современном арсенале антигипертензивных средств. Наличие у АК побочных и нежелательных действий (препаратов без побочных действий не существует) диктует необходимость дифференцированного подхода как к назначению АК вообще, так и выбору конкретного препарата из этой группы. В настоящее время современные пролонгированные АК широко используются при АГ, предпочтение им следует отдавать у пациентов с СД, заболеваниями периферических артерий, хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой, ИБС, у больных пожилого возраста с систолической АГ. Несомненно, этот класс препаратов не только эффективно снижает АД, но и улучшает прогноз, уменьшая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний.

Литература/References

1. Fleckenstein A, Tritthart H, Fleckenstein B et al. Eine neue Gruppe kompetitiver Ca²⁺-Antagonisten (Iproveratril, D6000, Prenylamin) mit starken Hemeffekten auf die elektromechanische Koppelung im Warmbluter-myocard. Pflügers Arch 1969; 307: R25.
2. Ringer S. A further contribution regarding the influence of the different constituents of the blood on the contraction of the heart. J Physiol Lond 1882; 4: 29–42.
3. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. Руководство для практикующих врачей. Под общ. ред. Е.И.Чазова, Ю.А.Карпова. 2-е изд. М.: Литтерра, 2014. / Rational'naya farmakoterapiya serdechno-sosudistykh zabolevaniy. Rukovodstvo dlia praktikuiushchikh vrachei. Pod obshch. red. E.I.Chazova, Yu.A.Karpova. 2-e izd. M.: Litterra, 2014. [in Russian]
4. Echizen H, Eichelbaum M. Clinical pharmacokinetics of verapamil, nifedipine and diltiazem. Clin Pharmacokinetics 1986; 11: 425–49.
5. Hansson L. Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular morbidity and mortality the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension – II Study. Lancet 1999; 354: 1751–6.
6. The NORDIL Study group. The Nordic Diltiazem Study: An investigation study in hypertension comparing calcium antagonists base treatment with conventional therapy. 10th Meeting of the European Society on Hypertension, Goteborg, Sweden. Lancet 2000; 356: 359–65.
7. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. Circulation 1995; 92 (5): 1326–31.
8. Brown MJ et al. INSIGHT: International Nifedipine GITS Study: intervention as a goal in hypertension treatment. 10th Meeting of the European Society on Hypertension, Goteborg, Sweden Oral communication. Lancet 2000; 356: 366–72.
9. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR. For the 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: 895–906.
10. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. Lancet 2010; 375 (9721): 1173–81.
11. Lindholm LH, Hansson L. Swedish trial in old patients with hypertension 2 (STOP-Hypertension 2). Blood Press 1996; 5: 300–4.

12. Davis BR, Cutler JD, Gordon DJ et al. Rationale and design for the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Am J Hypertens* 1996; 9: 342–60.
13. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with valsartan- or amlodipine-based regimens: VALUE, randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022–31.
14. Nissen S. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292 (18): 2217–25.
15. Estasio RO, Jeffers BW, Hiatt WR et al. The effect of nisoldipine as compared with noninsulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 645–52.
16. Packer M, Bristow MR, Cohn JN et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349–55.
17. Zannad F et al. Double-blind, randomized, multicentre comparison of the effects of amlodipine and perindopril on 24h therapeutic coverage and beyond in patients with mild to moderate hypertension. General Physicians Investigators Group. *J Hypertens* 1999; 17 (1): 137–46.
18. Hansson L. Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular morbidity and mortality the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension – II Study. *Lancet* 1999; 354: 1751–6.
19. Карпов Ю.А. Применение антагонистов кальция у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца: современное состояние вопроса. *Кардиология*. 2000; 10: 52–5. / Karpov Yu.A. Primenenie antagonistov kal'tsiia u bol'nykh arterial'noi gipertoniei i ishemicheskoi bolezni'u serdtsa: sovremennoe sostoianie voprosa. *Kardiologiia*. 2000; 10: 52–5. [in Russian]
20. Esfasio R. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non insulin depended diabetes and hypertension. ABCD Study. *N Engl J Med* 1998; 338: 645–52.
21. Resnick LM. Ionic basis of hypertension, insulin resistance, vascular disease and related disorders. *Am J Hypertens* 1993; 6: (4): 123–4.
22. Rahn K. On behalf of the ELSA investigators. The European Lacidipin Study on Atherosclerosis (ELSA): prevalence of baseline carotid lesions and co-relations with risk factors. *J Hypertens* 1998; 16: 31–3.
23. Mancini G. Post hoc analysis of coronary findings from the Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of the Norvasc Trial (PREVENT). *Am Coll Cardiol* 2002; 89: 1414–6.
24. Terpstra W. Effects of amlodipine and lisinopril on intima-media thickness imperiously untreated, elderly hypertensive patients (ELVERA trial). *J Hypertens* 2004; 22 (7): 1309–16.
25. Nissen S. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292 (18): 2217–25.
26. Abernethy DR. The pharmacokinetic profile of amlodipine. *Am Heart J* 1989; 118 (5 Pt. 2): 1100–3.
27. Burges RA, Dodd MG, Gardiner DG. Pharmacologic profile of amlodipine. *Am J Cardiol* 1989; 64: 101–201.
28. Барышникова Г.А. Возможности изомера амлодипина в лечении артериальной гипертензии. *Рус. мед. журн.* 2009; 7 (17): 431–5. / Baryshnikova G.A. Vozmozhnosti izomera amlodipina v lechenii arterial'noi gipertenzii. *Rus. med. zhurn.* 2009; 7 (17): 431–5. [in Russian]
29. Kloner R et al. Sex-and age-related antihypertensive effects amlodipine. The Amlodipine Cardiovascular Community Trial Study Group. *Am J Cardiol* 1996; 77 (9): 713–22.
30. Liebson P. Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Circulation* 1995; 91: 698–706.
31. Марцевич С.Ю. Изучение терапевтической эквивалентности двух препаратов амлодипина (оригинального и воспроизведенного) у больных артериальной гипертензией. Результаты двойного слепого рандомизированного перекрестного исследования. *Рос. кардиол. журн.* 2004; 4 (48): 53–6. / Martsevich S.Iu. Izuchenie terapevticheskoi ekvivalentnosti dvukh preparatov amlodipina (original'nogo i vosproizvedennogo) u bol'nykh arterial'noi gipertoniei. Rezul'taty dvoynogo slepogo randomizirovannogo perekrestnogo issledovaniia. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2004; 4 (48): 53–6. [in Russian]
32. Frattola A et al. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *Hypertension* 1993; 11(10): 1133–7.
33. Hansen TW. Prognostic value of reading-to-reading blood pressure variability over 24 hours in 8,938 subjects from 11 populations. *Hypertension* 2010; 55 (4): 1049–57.
34. Eguchi K. Night Time Blood Pressure variability Is a Strong Predictor for Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes. *Am J Hypertens* 2009; 22 (1): 46–51.
35. Eguchi K. Visit-to-visit and ambulatory blood pressure variability as predictors of incident cardiovascular events in patients with hypertension. *Am J Hypertens* 2012; 25 (9): 962–8.
36. Webb A, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 906–15.
37. Mancia G. Short-and long-term blood pressure variability: present and future. *Hypertension* 2012; 60: 512–7.
38. Rothwell PM et al. *Stroke* 2011; 42: 2860–5.
39. Webb A, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 906–15.
40. Zhang Y, Agnoletti D, Blacher J, Safar ME. Effects of antihypertensive agents on blood pressure variability. *Hypertension* 2011; 58: 155–60.
41. Muntner P. Effect of chlorthalidone, amlodipine, and lisinopril on visit-to-visit variability of blood pressure: results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *J Clin Hypertens* 2014; 16 (5): 323–30.
42. Wang JG, Yan P, Jeffers BW. Effects of amlodipine and other classes of antihypertensive drugs on long-term blood pressure variability: evidence from randomized controlled trials. *J Am Soc Hypertens* 2014; 8 (5): 340–9.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Жернакова Юлия Валерьевна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд. координации и мониторинга научных программ ФГБУ РКНПК. E-mail: juli001@mail.ru

Влияние компонентов метаболического синдрома на уровень стабильных метаболитов оксида азота у больных эссенциальной гипертензией

В.И.Подзолков, А.Е.Брагина, Г.И.Брагина, Н.А.Мурашко[✉]

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119992, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Цель работы. Исследование взаимосвязи компонентов метаболического синдрома (МС) и уровня стабильных метаболитов оксида азота (NO_x) в плазме крови больных артериальной гипертензией (АГ), не получавших систематическую антигипертензивную терапию.

Материал и методы. Обследованы 124 больных АГ и 25 здоровых человек сопоставимого возраста.

Результаты. Уровень NO_x у больных АГ был выше ($43,18 \pm 21,7$ мкмоль/л), чем в группе контроля ($28,3 \pm 9,6$ мкмоль/л); $p < 0,05$. У больных с гипергликемией концентрация NO_x была достоверно выше ($46,5 \pm 23,9$ мкмоль/л), чем в группе без нее ($38,6 \pm 18,2$ мкмоль/л); $p < 0,05$. Получена корреляционная связь уровня NO_x и глюкозы крови ($r = 0,32$, $p < 0,05$). У больных АГ с ожирением концентрация NO_x была ниже, чем у лиц с АГ и нормальной массой тела ($38,8 \pm 17,9$ и $48,5 \pm 24,7$ мкмоль/л соответственно; $p < 0,05$). Была получена корреляционная связь уровня NO_x с наличием ожирения ($r = -0,44$, $p < 0,05$) и со степенью ожирения ($r = -0,3$, $p < 0,05$). Уровень NO_x был достоверно ниже у больных с МС ($31,6 \pm 11,3$ и $47,05 \pm 20,7$ мкмоль/л соответственно; $p < 0,05$). По мере увеличения количества компонентов МС уровень NO_x уменьшался ($p < 0,05$). Была выявлена корреляционная связь между уровнем NO_x и количеством компонентов МС ($r = -0,38$, $p < 0,05$). У больных АГ с гиперлептинемией концентрация NO_x была ниже ($29 \pm 12,2$ мкмоль/л), чем у пациентов с АГ и нормальным уровнем лептина ($34,7 \pm 10,5$ мкмоль/л); $p < 0,05$.

Заключение. При АГ и гипергликемии уровень NO_x повышается, тогда как МС и его важнейшие компоненты – ожирение и гиперлептинемия – приводят к снижению уровня NO_x .

Ключевые слова: оксид азота, эссенциальная гипертензия, метаболический синдром.

[✉]natalia_mur87@mail.ru

Для цитирования: Подзолков В.И., Брагина А.Е., Брагина Г.И., Мурашко Н.А. Влияние компонентов метаболического синдрома на уровень стабильных метаболитов оксида азота у больных эссенциальной гипертензией. Системные гипертензии. 2015; 12 (2): 57–61.

Influence of metabolic syndrome components on the level of nitric oxide stable metabolites in patients with essential hypertension

V.I.Podzolkov, A.E.Bragina, G.I.Bragina, N.A.Murashko[✉]

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119992, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2

Objective. To investigate levels of the stable nitric oxide metabolites (NO_x) in relation to different components of the metabolic syndrome (MS) in essential hypertension (EH).

Methods. We examined 124 untreated patients with EH and 25 healthy volunteers with comparable age.

Results. NO_x levels were significantly higher in hypertensives (43.18 ± 21.7 $\mu\text{mol/l}$) than in controls (28.3 ± 9.6 $\mu\text{mol/l}$); $p < 0.05$. In patients with hyperglycemia NO_x concentration was significantly higher (46.5 ± 23.9 $\mu\text{mol/l}$) than in those without it (38.6 ± 18.2 $\mu\text{mol/l}$); $p < 0.05$. NO_x levels correlated with blood glucose levels ($r = 0.32$, $p < 0.05$). Obese hypertensives had lower NO_x concentration than nonobese hypertensives (38.8 ± 17.9 and 48.5 ± 24.7 $\mu\text{mol/l}$ accordingly; $p < 0.05$). NO_x levels correlated with the presence ($r = -0.44$, $p < 0.05$) and degree of obesity ($r = -0.3$, $p < 0.05$). NO_x levels were significantly lower in patients with MS (31.6 ± 11.3 and 47.05 ± 20.7 $\mu\text{mol/l}$ accordingly; $p < 0.05$). NO_x levels decreased with the increase of the quantity of MS components ($p < 0.05$). NO_x levels correlated with the amount of MS components ($r = -0.38$, $p < 0.05$). Hypertensives with high leptin levels had lower NO_x concentration (29 ± 12.2 $\mu\text{mol/l}$), compared to hypertensives with normal leptin levels (34.7 ± 10.5 $\mu\text{mol/l}$); $p < 0.05$.

Conclusion. Hypertension per se and hyperglycemia increase NO_x levels, whereas MS and its essential signs like visceral obesity and high plasma leptin level decrease NO_x levels.

Key words: nitric oxide, essential hypertension, metabolic syndrome.

[✉]natalia_mur87@mail.ru

For citation: Podzolkov V.I., Bragina A.E., Bragina G.I., Murashko N.A. Influence of metabolic syndrome components on the level of nitric oxide stable metabolites in patients with essential hypertension. Systemic Hypertension. 2015; 12 (2): 57–61.

Введение

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) – один из ключевых механизмов развития эссенциальной артериальной гипертензии (АГ) наравне с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, симпатической нервной системы и метаболическими нарушениями [1, 3, 10, 16]. Наиболее часто для оценки функционального состояния эндотелия используют интегральный параметр эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД), который не позволяет оценить тонкие механизмы развития ЭД [9]. Нарушение ЭЗВД является мерой изменения соотношения пресорных и депрессорных систем эндотелия [7, 9], сопровождающегося повышением уровня эндотелина-1, ингибитора активатора плазминогена-1, фактора фон Виллебранда и снижением тканевого активатора плазминогена, простациклина, эндотелийгиперполяризующего фактора [3, 5–7, 15, 31–32]. До настоящего времени остается неоднозначным понимание вопроса о состоянии нитрооксидпродуцирующей функции эндотелия.

Феномен ЭД у больных с метаболическим синдромом (МС) нередко связывают со снижением продукции оксида азота (NO) [5–7], проявляющейся уменьшением концентрации его стабильных метаболитов NO_x (нитритов и нитратов) в плазме крови [1, 8, 11–13, 22–29]. В ряде исследований было показано снижение уровня NO_x у больных с висцеральным ожирением (Ож) и сахарным диабетом (СД) [1, 8, 11–13].

Однако в экспериментальных работах на животных с АГ выявлено повышение активности NO-синтазы и концентрации NO_x [2, 31]. Некоторыми авторами получены сходные результаты у больных АГ [4, 6]. Убедительных данных о состоянии нитрооксидпродуцирующей системы эндотелия у больных гипергликемией (ГГ) и дислипидемией (ДЛ) в литературе нет.

Таким образом, неоднозначность современных представлений о влиянии разных компонентов МС на уровень NO_x определяет актуальность дальнейших исследований в этой области.

Целью нашей работы являлась оценка взаимосвязи компонентов МС и уровня NO_x в плазме крови больных эссенциальной АГ, не получавших систематическую антигипертензивную терапию.

Материалы и методы

В одномоментное наблюдательное исследование были включены 124 человека (45 мужчин и 79 женщин) с АГ 1–3-й степени (средний возраст $51,4 \pm 6,5$ года, средняя продолжительность АГ $7,9 \pm 7,3$ года). Диагноз МС основывался на рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов, 2009 г. В группу контроля были включены 25 человек (10 мужчин и 15 женщин), сопоставимых с основной группой по основным показателям (см. таблицу).

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией о правах человека. Все больные подписали добровольное информированное согласие. Критериями включения в основную группу были: наличие эссенциальной АГ без предшествующей систематической антигипертензивной терапии, возраст от 35 до 65 лет.

Критериями исключения из исследования были: наличие симптоматической АГ, клинические проявления атеросклероза, в том числе ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная болезнь, клинико-лабораторные проявления хронических заболеваний печени и почек (снижение уровня скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин и протеинурия 300 мг/сут и более), СД типа 1 и 2 (глюкоза крови более 7,1 ммоль/л натощак), воспалительные заболевания любой локализации, прием лекарственных препаратов, влияющих на уровень NO_x (нитраты, небиволол и др.).

Всем пациентам проведено полное лабораторно-инструментальное обследование, предусмотренное стандартами по АГ, исследование уровня NO_x и лептина в плазме.

Для оценки суммарного уровня NO_x в плазме крови использовался спектрофотометрический метод, 520 нм, на аппарате D450 Vasman, США. Уровень лептина в плазме оценивался методом радиоиммунного анализа.

При статистической обработке полученных результатов использовались стандартные статистические методы и пакет программ Statistica 6.0. Цифровые результаты описывались с указанием средней по совокупности $M \pm$ стандартное отклонение (σ). Для сравнения средних показателей между двумя независимыми выборками применяли тест Манна–Уитни. Для множественных межгрупповых сравнений использовали критерий Ньюмана–Кейлса, множественный линейный регрессионный анализ. Статистическая значимость различий между качествен-

ными показателями оценивалась с помощью критерия χ^2 . Для изучения корреляции использовался непараметрический метод Спирмена. Статистически значимыми считали результат при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика обследованных групп представлена в таблице. Больные были сопоставимы по возрасту и полу.

Для оценки влияния разных компонентов МС на уровень NO_x больные АГ были разделены на группы в зависимости от количества компонентов МС: ГГ натощак (уровень глюкозы крови 5,6 и более, но менее 7,1 ммоль/л), ДЛ (уровень общего холестерина крови более 5 ммоль/л), висцерального Ож (объем талии более 102 см у мужчин и 88 см – у женщин; индекс массы тела – ИМТ > 30 кг/м²) и наличия повышенного уровня лептина плазмы крови. Распространенность метаболических факторов риска и компонентов МС представлена на рис. 1.

Диагноз МС был поставлен на основании наличия трех компонентов у 32% пациентов, на основании четырех – у 68% (см. таблицу).

Концентрация NO_x в группе контроля составляла $28,3 \pm 9,6$ мкмоль/л. У больных АГ была выявлена достоверно более высокая концентрация NO_x ($43,2 \pm 21,7$ мкмоль/л) по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$); рис. 2.

Была выявлена достоверная корреляционная связь между уровнем NO_x и фактом наличия АГ ($r = 0,21$, $p < 0,05$).

У больных АГ с ГГ уровень NO_x был достоверно выше ($46,5 \pm 23,9$ мкмоль/л), чем в группе без нее ($38,6 \pm 18,2$ мкмоль/л); $p < 0,05$; рис. 3. Для оценки влияния ГГ на уровень NO_x из группы больных АГ с ГГ были выделены группы с изолированной ГГ (без Ож), при этом оказалось, что концентрация NO_x была значительно выше в группах больных АГ и ГГ без Ож ($64,4 \pm 25,4$ мкмоль/л), чем у больных с МС ($31,6 \pm 11,3$ мкмоль/л); $p < 0,05$.

Была получена прямая корреляционная зависимость между концентрацией NO_x и уровнем глюкозы крови ($r = 0,32$, $p < 0,05$); рис. 4.

Концентрация NO_x статистически значимо не отличалась в группах больных АГ с наличием и без ДЛ ($43,2 \pm 22,2$ и $42,05 \pm 21,1$ мкмоль/л соответственно; $p > 0,05$).

У больных АГ с нормальной массой тела концентрация NO_x была статистически значимо выше, чем у лиц с АГ и Ож ($48,5 \pm 24,7$ и $38,8 \pm 17,9$ мкмоль/л соответственно; $p < 0,05$); рис. 5.

Обращает на себя внимание то, что при 1-й степени Ож у больных АГ уровень NO_x оставался достоверно выше,

Клиническая характеристика обследованных групп			
	Основная группа (n=124)	Группа контроля (n=25)	p
Возраст, лет	51,4±6,5	47,2±7,8	>0,05
Пол (муж/жен), %	36/64	33/67	>0,05
Длительность АГ, годы	4,9±7,3	–	–
Систолическое АД, мм рт. ст.	160,3±24,4	125,2±7,8	<0,05
Диастолическое АД, мм рт. ст.	100,5±7,5	70,6±10,9	<0,05
Степень АГ 1/2/3, %	25/43/32	–	–
Курение, %	35,5	28	>0,05
ИМТ, кг/м ²	30,9±6,2	24,1±3,2	<0,05
Избыточная масса тела, %	30	33	>0,05
Висцеральное Ож, %	64	–	–
ДЛ, %	80,6	–	–
ГГ, %	41,6	–	–
МС, %	24	–	–
Количество компонентов МС, 3/4, %	32/68	–	–

Рис. 1. Распространенность метаболических факторов риска в основной группе.

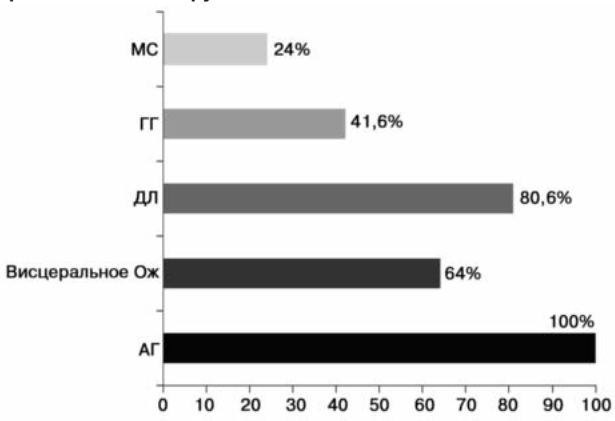


Рис. 2. Уровень NO_x в основной и контрольной группах.

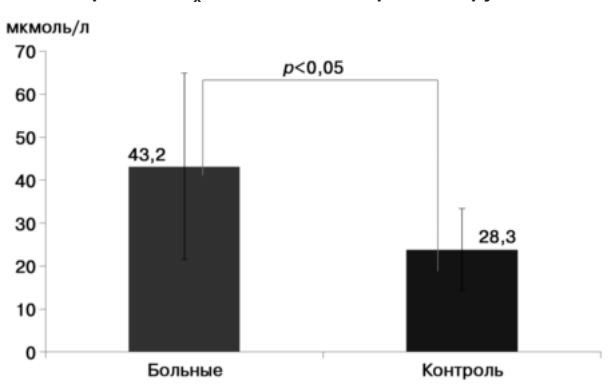
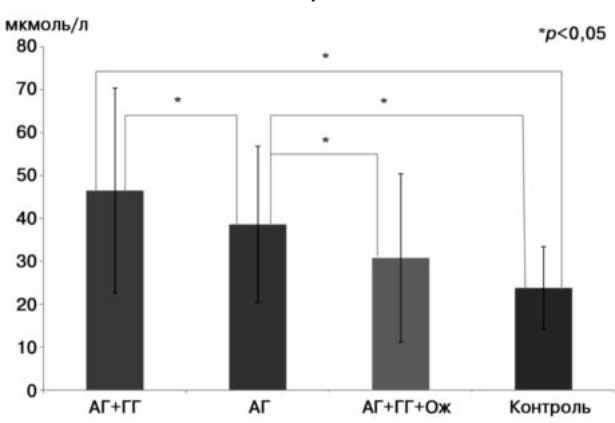


Рис. 3. Средние концентрации NO_x в основной группе в зависимости от наличия гипергликемии.



чем в контрольной группе, в то время как самые низкие концентрации NO_x отмечались у больных АГ с 3-й степенью Ож.

Была получена обратная корреляционная зависимость уровня NO_x от наличия ($r = -0,44, p < 0,05$) и степени Ож ($r = -0,3, p < 0,05$).

Средняя концентрация NO_x была достоверно ниже у больных с МС, чем у больных АГ без МС ($31,6 \pm 11,3$ и $47,05 \pm 20,7$ мкмоль/л соответственно; $p < 0,05$); рис. 6.

По мере увеличения количества компонентов МС уровень NO_x уменьшался с $37,9 \pm 12,6$ мкмоль/л при наличии 3 компонентов до $28,3 \pm 9,6$ мкмоль/л – при наличии 4 ($p < 0,05$); рис. 6.

Нами была выявлена обратная корреляционная зависимость между уровнем NO_x и количеством компонентов МС ($r = -0,4, p < 0,05$).

У больных АГ с гиперлептинемией концентрация NO_x была ниже ($29 \pm 12,2$ мкмоль/л), чем у пациентов с АГ и

Рис. 4. Зависимость концентрации NO_x от уровня глюкозы плазмы крови.

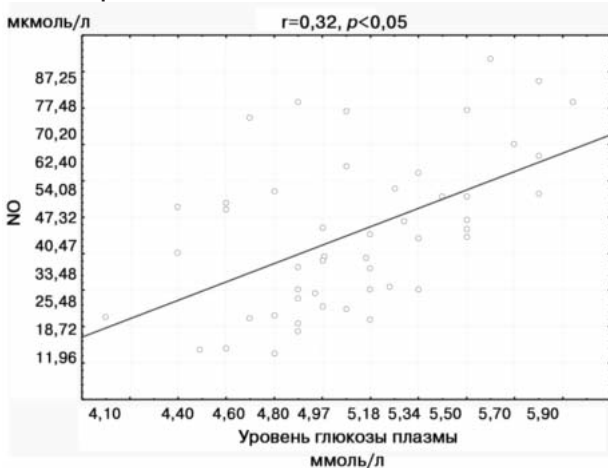


Рис. 5. Средние концентрации NO_x в основной группе в зависимости от наличия ожирения.

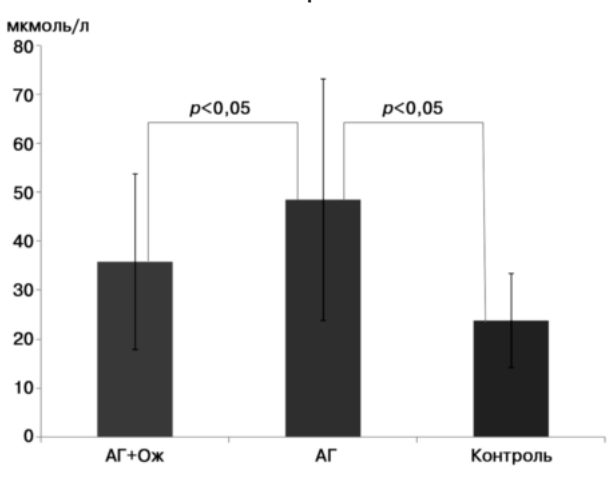
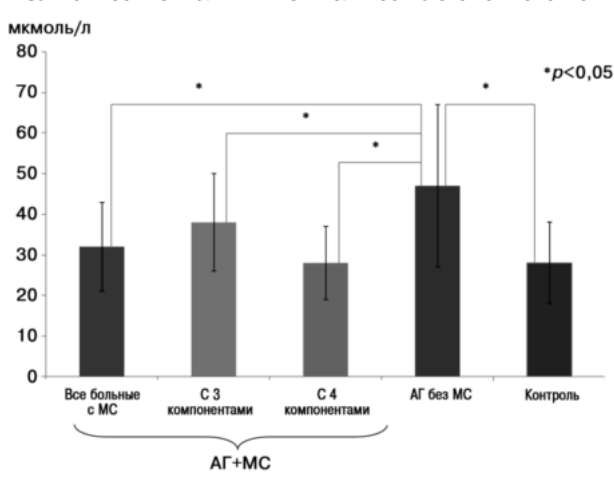


Рис. 6. Средние концентрации NO_x в основной группе в зависимости от наличия МС и количества его компонентов.



нормальным уровнем лептина плазмы ($34,7 \pm 10,5$ мкмоль/л) ($p < 0,05$); рис. 7.

Для оценки достоверности влияния компонентов МС (АГ, ГГ, ДЛ, Ож) на уровень NO_x использовался множественный линейный регрессионный анализ. При статистической обработке полученных результатов оказалось, что достоверно на уровень NO_x влияют только 2 члена в рамках данной модели – Ож и уровень гликемии, причем взаимосвязь с Ож была более выражена ($p = 0,00089, B = 34,58, \text{St.Er } B = 8,4$); рис. 8.

Рис. 7. Средние концентрации NO_x в основной группе в зависимости от наличия гиперлептинемии.

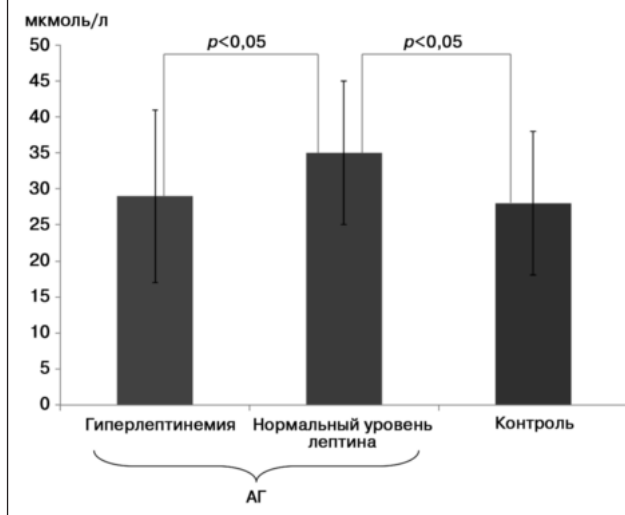
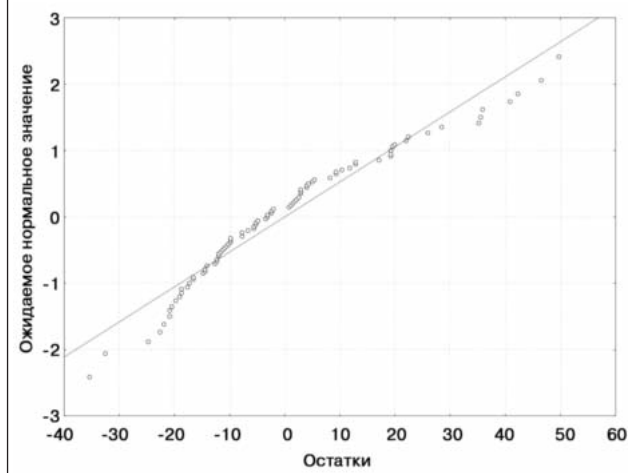


Рис. 8. Множественный линейный регрессионный анализ влияния компонентов МС на уровень NO_x .

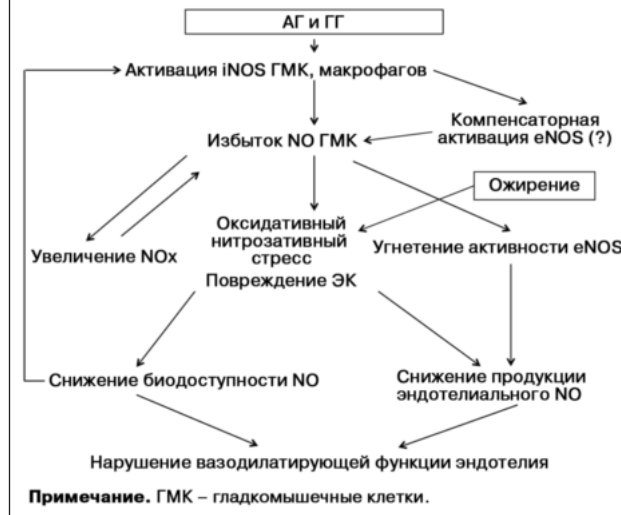


Обсуждение

В нашем исследовании было выявлено статистически значимое снижение концентрации NO_x в крови у больных АГ с МС по сравнению с группой больных АГ без МС. При этом уровень NO_x у больных АГ без МС был достоверно выше, чем в группе здоровых добровольцев, тогда как наличие МС приводило к достоверному снижению концентрации NO_x до нормальных значений. Схожие данные по снижению уровня NO_x у больных с МС были получены и другими авторами [8, 11–13, 22–29], однако в данных исследованиях не проводилось изучение влияния разных компонентов МС на уровень NO_x . Полученные нами результаты позволяют предположить, что отдельные компоненты МС, представляющие собой факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, оказывают разное влияние на уровень NO_x .

АГ и ГГ статистически значимо способствовали увеличению концентрации NO_x , тогда как Ож и гиперлептинемия приводили к его снижению, что в целом согласуется с данными литературы [8, 12, 22–29]. ДЛ в меньшей степени влияла на уровень NO_x , что, возможно, обусловлено особенностями нашей выборки больных, среди которых отсутствовали лица с клиническими формами атеросклероза. Традиционно считается, что ДЛ и атеросклероз приводят к развитию ЭД [7, 13, 21], однако подобные исследования проводились с участием пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза (ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная болезнь, поражение перифериче-

Рис. 9. Предположительный патогенез формирования ЭД при АГ и метаболических нарушениях.



ских артерий), что в нашем исследовании являлось критерием исключения.

Увеличение продукции NO на фоне АГ было продемонстрировано и другими исследователями как в исследованиях на животных [31], так и у больных АГ разного пола и возраста [2, 4, 6].

Молекула NO в небольших физиологических количествах, синтезируемых эндотелиальной (конститутивной) изоформой NO-синтазы (eNOS), участвует в процессах регуляции АД, гемостаза, пролиферации и миграции клеток в сосудистой стенке. Тогда как синтезируемые индуцибельной изоформой NO-синтазы (iNOS) значительно более высокие концентрации NO, в десятки раз превосходящие физиологические, оказывают повреждающее действие на эндотелиоциты, активируя окислительный, нитрозативный стресс, что в свою очередь приводит к снижению компенсаторных резервов эндотелия, снижению биодоступности NO, подавлению ЭЗВД, активации процессов апоптоза и фиброза [1–3, 5–7, 15–22, 30–32].

Возможным механизмом повышенного синтеза NO и, соответственно, NO_x является компенсаторная активация эндотелиальной eNOS в ответ на гемодинамическую нагрузку при АГ, сопровождаемую повышением напряжения сдвига, которое, как и повышенные цифры глюкозы крови, является стимулирующим фактором для eNOS [2, 3, 14].

Из всех метаболических факторов у больных ГГ отмечалось наиболее выраженное повышение концентрации NO_x в плазме, при этом самые высокие цифры NO_x выявлялись у больных АГ с ГГ при отсутствии Ож.

Выявленное нами снижение уровня NO_x при Ож и гиперлептинемии описано рядом авторов [8, 12, 13, 22–29]. При Ож в адипоцитах усиливаются образование и секреция некоторых адипокинов (лептина, резистина, ингибитора активатора плазминогена-1 и др.), воспалительных цитокинов (факторов некроза опухоли α , β , интерлейкина-6, 8, 10, 1, факторов комплемента и др.), компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ангиотензиноген, ангиотензин II), оказывающих провоспалительное, вазопрессорное и протромботическое действие [8, 29], участвующих в формировании окислительного, нитрозативного стресса, за счет стимуляции iNOS; что в свою очередь приводит к непосредственному повреждению эндотелиоцитов и уменьшению продукции эндотелиального NO [8, 27, 28].

При сравнении полученных результатов и основываясь на данных множественного линейного регрессионного анализа наиболее значимым компонентом МС, вызывающим наиболее достоверное снижение уровня NO_x , является висцеральное Ож. Уже при Ож

1-й степени у больных АГ концентрации NO_x достоверно ниже, чем у больных без Ож. Сходные данные получены и в группе больных АГ с гиперлептинемией, у которых выявлялось статистически значимое снижение уровня NO_x до нормальных значений, такие же низкие цифры NO_x наблюдались в группе больных с максимальным количеством компонентов МС. Это позволяет нам предположить основную роль Ож и гиперлептинемии в подавлении нитрооксидпродуцирующей функции эндотелия [8, 12, 13, 27–29].

По результатам нашего исследования нами предложена схема формирования ЭД у пациентов с разными компонентами МС (рис. 9).

Литература/References

- Викуллова О.К., Ярек-Мартынова И.Р., Трубицина Н.П., Шестакова М.В. Показатели вазомоторной функции эндотелия и эластичности артериальной стенки при терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента рамиприлом у больных сахарным диабетом 2 типа. Кардиология. 2008; 10: 47–52. / Vikulova O.K., Iarek-Martynova I.R., Trubitsina N.P., Shestakova M.V. Pokazateli vazomotornoi funktsii endoteliia i elastichnosti arterial'noi stenki pri terapii ingibitorami angiotenzinprevrashchaiushchego fermenta ramiprilom u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa. Kardiologiya. 2008; 10: 47–52. [in Russian]
- Дудчак А.П. Оксид азота как маркер риска формирования артериальной гипертензии у детей. Клиническая педиатрия. 2008; 4 (13): 59–62. / Dudchak A.P. Oksid azota kak marker riska formirovaniia arterial'noi gipertenzii u detei. Klinicheskaiia pediatriia. 2008; 4 (13): 59–62. [in Russian]
- Загидуллин Н.Ш., Валеев К.Ф., Гасалов Н., Загидуллин Ш.З. Значение дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях и методы ее медикаментозной коррекции. Кардиология. 2010; 5: 54–60. / Zagidullin N.Sh., Valeev K.F., Gasalov N., Zagidullin Sh.Z. Znachenie disfunktsii endoteliia pri serdечно-sosudistykh zabolevaniakh i metody ee medikamentoznoi korrektsii. Kardiologiya. 2010; 5: 54–60. [in Russian]
- Кушнаренко Н.Н., Говорин А.В., Кушнаренко К.Е. Состояние функции эндотелия у больных подагрой с артериальной гипертензией. Системные гипертензии. 2012; 9: 48–52. / Kushnarenko N.N., Govorin A.V., Kushnarenko K.E. Sostoianie funktsii endoteliia u bol'nykh podagroy s arterial'noi gipertenziei. Sistemnye Gipertenzii. 2012; 9: 48–52. [in Russian]
- Манухина Е.Б., Лямина Н.П., Долотовская П.В. и др. Роль оксида азота и кислородных свободных радикалов в патогенезе артериальной гипертензии. Кардиология. 2002; 5: 55–63. / Manukhina E.B., Liamina N.P., Dolotovskaiia P.V. i dr. Rol' oksida azota i kislorodnykh svobodnykh radikalov v patogeneze arterial'noi gipertenzii. Kardiologiya. 2002; 5: 55–63. [in Russian]
- Манухина Е.Б., Малышев И.Ю., Бувальце В.И. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия: механизмы и пути коррекции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2003; 4: 26–30. / Manukhina E.B., Malyshev I.Yu., Buvaltse V.I. Endotelial'naia disfunktsiia i arterial'naia gipertenzii: mekhanizmy i puti korrektsii. Kardiiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2003; 4: 26–30. [in Russian]
- Марков Х.М. Оксид азота и атеросклероз. Оксид азота, дисфункция сосудистого эндотелия и патогенез атеросклероза. Кардиология. 2009; 11: 64–74. / Markov Kh.M. Oksid azota i ateroskleroz. Oksid azota, disfunktsiia sosudistogo endoteliia i patogeneze ateroskleroza. Kardiologiya. 2009; 11: 64–74. [in Russian]
- Недогода С.В. Ожирение и артериальная гипертензия: теория и практика выбора оптимального гипотензивного препарата. М.: Медиком, 2012: 3–26. / Nedogoda S.V. Ozhirenie i arterial'naia gipertenzii: teoriia i praktika vybora optimal'nogo gipotenzivnogo preparata. M.: Medikom, 2012: 3–26. [in Russian]
- Олейников В.Э., Матросова И.Б. Клиническое исследование артериальной ригидности. Ремоделирование сосудов при артериальной гипертензии и метаболическом синдроме. Возможности медикаментозной коррекции. Кардиология. 2009; 12: 51–7. / Oleinikov V.E., Matrosova I.B. Klinicheskoe issledovanie arterial'noi rigidnosti. Remodelirovanie sosudov pri arterial'noi gipertonii i metabolichekском синдроме. Vozmozhnosti medikamentoznoi korrektsii. Kardiologiya. 2009; 12: 51–7. [in Russian]
- Ройтберг Г.Е., Ушакова Т.И., Шархун О.О., Дорош Ж.В. Интегральный подход к диагностике метаболического синдрома в клинической практике. Кардиология. 2012; 10: 45–50. / Roitberg G.E., Ushakova T.I., Sharkhun O.O., Dorosh Zh.V. Integral'nyi podkhod k diagnostike metabolichekского синдрома v klinicheskoi praktike. Kardiologiya. 2012; 10: 45–50. [in Russian]
- Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М., 2008. / Chazova I.E., Mychka V.B. Metabolicheskii sindrom. M., 2008. [in Russian]
- Шамансурова З.М. Уровень стабильных метаболитов оксида азота в крови при метаболическом синдроме и сахарном диабете. Сахарный диабет. 2011; 3: 71–4. / Shamansurova Z.M. Uroven' stabil'nykh metabolitov oksida azota v krvi pri metabolichekском синдроме i sakharnom diabete. Sakharnyi diabet. 2011; 3: 71–4. [in Russian]
- Шварц В.Я. Воспаление жировой ткани и атеросклероз. Кардиология. 2009; 13: 80–6. / Shvarts V.Ia. Vospalenie zhirovoi tkani i ateroskleroz. Kardiologiya. 2009; 13: 80–6. [in Russian]
- Яновская Г.Р., Белов В.В., Болотов А.А. Функция эндотелия у молодых мужчин с эссенциальной гипертензией. Рос. кардиол. журн. 2004; 3: 21–6. / Yanovskaiia G.R., Belov V.V., Bolotov A.A. Funktsiia endoteliia u molodykh muzhchin s essentsial'noi gipertoniei. Ros. kardiolog. zhurn. 2004; 3: 21–6. [in Russian]
- Lekakis J, Abraham P et al. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation 2011; 8.
- Higashi Y, Nakagawa K et al. Circadian variation of blood pressure and endothelial function in patients with essential hypertension: a comparison of dippers and non-dippers. J Am Coll Cardiol 2002; 40 (11).
- Pierdomenico SD, Cipollone F et al. Endothelial function in sustained and white coat hypertension. Am J Hypertens 2002; 15 (11).
- Chowdhary S, Townend JN. Nitric oxide and hypertension: not just an endothelium derived relaxing factor. J Human Hypertens 2001; 15.
- Jeong-Ho Oak, Hua Cai. Attenuation of Angiotensin II Signaling Recouples eNOS and Inhibits Nonendothelial NOX Activity. Diabetic Diabetes 2007; 56 (1).
- Dikalova AE, Gfingora MC et al. Upregulation of Nox1 in vascular smooth muscle leads to impaired endothelium-dependent relaxation via eNOS uncoupling. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2010; 299 (3).
- Moriel P et al. Nitric oxide, cholesterol oxides and endothelium-dependent vasodilation in plasma of patients with essential hypertension NO derivatives and cholesterol oxides in hypertension. Braz J Med Biol Res 2002; 35.
- European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2003; 10 (4): S1–S10.
- SimJo AN, Lozovoy MA, SimJo TN, Venturini D. Immunological and biochemical parameters of patients with metabolic syndrome and the participation of oxidative and nitroactive stress. Braz J Med Biol Res 2011; 44 (7): 707–12.
- Bi'e Tan, Xinguo Li, Yulong Yin, Zhenlong Wu. Regulatory roles for L-arginine in reducing white adipose tissue. Front Biosci 2012; 17: 2237–46.
- Huang PL. eNOS, metabolic syndrome and cardiovascular disease. Trends Endocrinol Metab 2009; 20 (6): 295–302.
- Ghiadoni L, Magagna A, Versari D et al. Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function. Hypertension 2003; 41: 1281–6.
- Giuntoli F, Huang SS et al. Combination of an ACE inhibitor and indapamide improves blood pressure control, but attenuates the beneficial effects of ACE inhibition on plasma adiponectin in patients with essential hypertension. Circ J 2009; 73: 2282–7.
- Ludwig DS. Childhood Obesity – The Shape of Things to Come. N Engl J Med 2007; 357: 2325.
- Williams IL, Wheatcroft SB, Shah AM, Kearney MT. Obesity, atherosclerosis and the vascular endothelium: mechanisms of reduced nitric oxide bioavailability in obese humans. Int J Obesity 2002; 26: 754–64.
- Meadows JL, Douglas E. Vaughan/Endothelial biology in the post-menopausal obese woman. Maturitas 69 2011: 120–5.
- Hong H-J, Loh S-H, Yen M-H. Suppression of the development of hypertension by the inhibitor of inducible nitric oxide synthase. Br J Pharmacol 2000; 131: 631–7.
- Jianping Ye. Adipose Tissue Vascularization: Its Role in Chronic Inflammation/ Curr Diab Rep 2011; 11 (3): 203–10. doi:10.1007/s11892-011-0183-1.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Подзолков Валерий Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии №2 лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Брагина Анна Евгеньевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №2 лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Брагина Галина Ивановна – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Мурашко Наталья Александровна – аспирант каф. факультетской терапии №2 лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: natalia_mur87@mail.ru

Возможности электрокардиографических и дэкартографических параметров в диагностике перегрузки правого желудочка у больных артериальной легочной гипертензией

Т.А.Сахнова^{✉1}, Е.В.Блинова¹, М.А.Саидова¹, Е.С.Юрасова², О.А.Архипова¹, Т.В.Мартынюк¹, В.Г.Трунов³, Э.А.Айду³, И.Е.Чазова¹

¹Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а;

²Институт экспериментальной кардиологии ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а;

³Институт проблем передачи информации им. А.А.Харкевича РАН. 127051, Россия, Москва, Большой Каретный пер., д. 19, стр. 1

Цель исследования: изучить возможности дэкартографических параметров для выявления и оценки тяжести перегрузки правого желудочка у больных легочной артериальной гипертензией (ЛАГ).

Материал и методы. Дэкартографические параметры длительности активации и ускорения реполяризации изучались у 120 пациентов с ЛАГ и 120 здоровых лиц в сопоставлении с традиционными электрокардиографическими критериями гипертрофии правого желудочка. Умеренное повышение систолического давления в легочной артерии (СДЛА) определялось при СДЛА 30–50 мм рт. ст.; тяжелое – при СДЛА >50 мм рт. ст.

Результаты. Наиболее информативными дэкартографическими показателями при разделении как группы ЛАГ в целом, так и подгруппы с умеренным повышением СДЛА и нормы были компоненты X и Z вектора ускорения реполяризации и индекс длительности активации правого желудочка, а при разделении подгрупп с умеренным и тяжелым повышением СДЛА – компонента Y вектора ускорения реполяризации и индекс длительности активации правого желудочка. По информативности дэкартографические показатели превышали электрокардиографические критерии.

Заключение. У пациентов с ЛАГ дэкартографические параметры могут быть полезными для обнаружения перегрузки правого желудочка и оценки ее тяжести.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, перегрузка правого желудочка, электрокардиографические показатели, дэкартографические показатели.

✉tamara-sahnova@mail.ru

Для цитирования: Сахнова Т.А., Блинова Е.В., Саидова М.А. и др. Возможности электрокардиографических и дэкартографических параметров в диагностике перегрузки правого желудочка у больных артериальной легочной гипертензией. Системные гипертензии. 2015; 12 (2): 62–65.

Possibilities of electrocardiographic and decartographic parameters in the diagnosis of right ventricular overload in patients with pulmonary arterial hypertension

T.A.Sakhnova^{✉1}, E.V.Blinova¹, M.A.Saidova¹, E.S.Yurasova², O.A.Arkipova¹, T.V.Martynyuk¹, V.G.Trunov³, E.A.Aydu³, I.E.Chazova¹

¹A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiological Scientific-Industrial Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, 15a

²Institute of Experimental Cardiology, Russian Cardiology Research And Production Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, 15a;

³A.A. Harkevich Institute for Information Transmission Problems of the Russian Academy of Sciences. 127051, Russian Federation, Moscow, Bol'shoi Karetnyi per., d. 19, str. 1

Aim: to study the possibilities of electrocardiographic and decartographic parameters to identify and assess the severity of overload of the right ventricle in pulmonary arterial hypertension (PAH) patients.

Material and methods. Decartographic parameters of the activation duration and repolarization acceleration were studied in 120 patients with PAH and 120 healthy individuals compared to traditional ECG criteria of right ventricular hypertrophy. Moderate increase in systolic pulmonary artery pressure (SPAP) was determined as SPAP 30–50 mm Hg; severe as SPAP greater than 50 mm Hg.

Results. The most informative decartographic indicators for the separation of the PAH group as a whole, and the subgroup with moderate increase in SPAP and normal group were the X and Z components of the repolarization acceleration vector and the index of activation duration, and for the separation of subgroups with moderate and severe increase in SPAP – Y component of the repolarization acceleration vector and index of activation duration. Decartographic parameters were more informative as compared with ECG criteria.

Conclusion. In patients with PAH decartographic parameters can be useful for detecting the overload of the right ventricle and the assessment of its severity.

Key words: pulmonary hypertension, right ventricular overload, electrocardiographic parameters, decartographic parameters.

✉tamara-sahnova@mail.ru

For citation: Sakhnova T.A., Blinova E.V., Saidova M.A. et al. Possibilities of electrocardiographic and decartographic parameters in the diagnosis of right ventricular overload in patients with pulmonary arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2015; 12 (2): 62–65.

Введение

Выявление хронической перегрузки правого желудочка давлением является сложной диагностической задачей. Известно, что информативность обычной электрокардиографии (ЭКГ) в XII отведениях для выявления гипертрофии правого желудочка (ПЖ) является относительно низкой [1]. В то же время эхокардиографическая диагностика ПЖ также вызывает трудности из-за сложной трехмерной формы правого желудочка и нередкого наличия «плохого ультразвукового окна». В последние годы некоторые экспериментальные и клинические исследования [2, 3] показали, что развитие легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) может сопровождаться значительными изменениями электрокардиографического желудочкового градиента – трех-

мерного показателя, который отражает усредненную неоднородность продолжительности потенциала действия в миокарде желудочков. Дэкартографическая карта ускорения реполяризации, или вектор ускорения реполяризации, по электрофизиологическому значению близки к желудочковому градиенту. В наших предыдущих работах также была показана высокая информативность интегральных дэкартографических показателей деполаризации желудочков при диагностике ПЖ [4, 5].

Целью данной работы было изучение возможностей дэкартографических параметров по сравнению с традиционными электрокардиографическими показателями для выявления и оценки тяжести перегрузки правого желудочка у пациентов с ЛАГ.

Материал и методы

Были обследованы 120 больных, у которых присутствие ЛАГ было подтверждено клиническими и инструментальными методами в соответствии с Российскими рекомендациями по диагностике и лечению легочной гипертензии (2013 г.). Среди них у 81 пациента была диагностирована идиопатическая легочная гипертензия; у 10 – ЛАГ вследствие врожденного порока сердца (дефекта межпредсердной перегородки); у 12 – резидуальная ЛАГ после коррекции врожденного порока сердца; у 9 – ЛАГ, ассоциированная с хронической обструктивной болезнью легких; у 5 – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия и у 3 – ЛАГ, ассоциированная с системной склеродермией; 120 здоровых лиц составили контрольную группу.

Эхокардиографическое исследование проводили на приборе Vivid 7 (GE, США) в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов/Американского общества эхокардиографии (ESC/ASE). Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) рассчитывалось при доплеровской эхокардиографии (ЭхоКГ), при этом учитывались систолический градиент давления между правым желудочком и правым предсердием и давление в правом предсердии, которое определялось по диаметру

нижней полой вены и степени ее коллабироваия на вдохе. Умеренное повышение СДЛА определялось при СДЛА от 30 до 50 мм рт. ст.; тяжелое – при СДЛА >50 мм рт. ст.

ЭКГ в 12 отведениях и ортогональные электрокардиограммы (система Макфи–Парунгао) регистрировались с помощью цифрового электрокардиографа (АТЕС, Россия). Ортогональные электрокардиограммы обрабатывались с помощью программного обеспечения, разработанного в РКНПК и Институте проблем передачи информации РАН. Мы изучали амплитуду G (в мс) и пространственные компоненты Gx, Gy и Gz вектора ускорения реполяризации (направленного влево, вниз и вперед), а также индекс длительности активации правого желудочка (IRVH). Этот параметр вычислялся как соотношение длительности активации в правом полушарии сферы отображения и общей длительности активации, умноженное на модуль вектора, компоненты которого равны величинам зубцов Sx и Rz ортогональной ЭКГ [5]. На ЭКГ в 12 отведениях оценивались параметры, которые, по данным литературы, являются наиболее информативными при диагностике ГПЖ: положение электрической оси сердца (ось QRS), амплитуда зубца R в отведении V₁, амплитуда зубца S в отведении V₅, соотношение зубцов R и S в отведении V₁, суммарный показатель R_{V1}+S_{V5}.

Таблица 1. Клинические характеристики групп

	Норма	Умеренная ЛАГ	Тяжелая ЛАГ
Возраст, лет	33,5±10,5	47,4±14,3*	36,9±12,2#
Мужчины, %	32,5	30	26,8
СДЛА, мм рт. ст.	<30	39,4±6,7	95,2±29,4#
ЧСС, уд/мин	68,8±10,3	70,3±12,5	73,1±13,1*

ЧСС – частота сердечных сокращений; *p<0,05 по сравнению с нормальной группой; #p<0,05 по сравнению с группой с умеренным повышением СДЛА.

Таблица 2. Значения декартографических параметров в изученных группах

	Норма	Умеренная ЛАГ	Тяжелая ЛАГ
G, мс	82,2±22,4	72,7±25,4*	53,6±26,3**
Gx, мс	42,4±13,2	23,2±20,2*	5,7±22,8**
Gy, мс	34,2±12,4	36,2±16,6	9,9±20,2**
Gz, мс	26,6±17,6	-6,1±31,7*	-18,5±26,9**
IRVH, усл. ед.	96±59	292±258*	1061±761**

*p<0,05 по сравнению с нормальной группой; #p<0,05 по сравнению с группой с умеренным повышением СДЛА.

Таблица 3. Площади под ROC-кривыми для наиболее информативных электрокардиографических и декартографических показателей

	ЛАГ – норма	Умеренная ЛАГ – норма	Тяжелая ЛАГ – умеренная ЛАГ
Ось QRS	0,85±0,03	0,66±0,06	0,76±0,05
R _{V1}	0,74±0,03#	0,53±0,06*	0,78±0,04
S _{V5}	0,84±0,03	0,68±0,06	0,80±0,04
R/S _{V1}	0,83±0,03	0,65±0,06	0,73±0,05#
R _{V1} +S _{V5}	0,82±0,03	0,62±0,06	0,82±0,04
Gx	0,87±0,02	0,79±0,04	0,73±0,06
Gy	0,76±0,03#	0,56±0,06	0,87±0,04
Gz	0,90±0,02	0,83±0,05*	0,62±0,06#
IRVH	0,93±0,02*	0,79±0,05	0,88±0,03

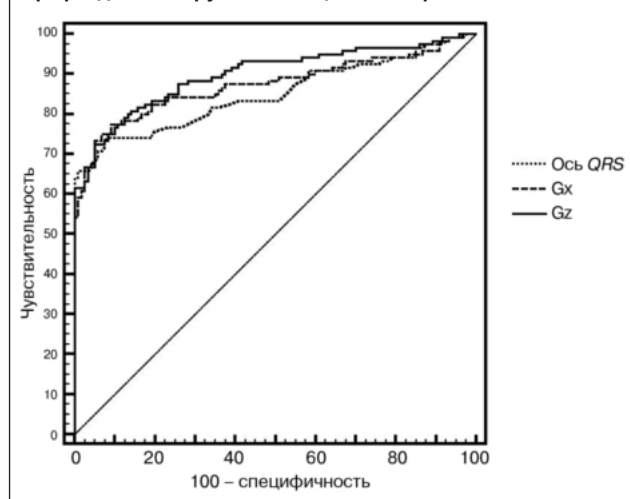
*Достоверно больше (p<0,05) по сравнению с наиболее информативным параметром ЭКГ.

#Достоверно меньше (p<0,05) по сравнению с наиболее информативным параметром ЭКГ; жирным шрифтом выделены наиболее информативные параметры ЭКГ.

Таблица 4. Пороговые значения, чувствительность и специфичность наиболее информативных электрокардиографических и дэкартографических показателей

		Ось QRS	S _{V5}	R _{V1} +S _{V5}	Gx	Gy	Gz	IRVH
ЛАГ – норма	Порог	>90°			<23 мс		>-2 мс	>203 усл. ед.
	Чувствительность	67			73		73	82*
	Специфичность	95			95		95	95
Умеренная ЛАГ – норма	Порог		>0,6 мВ		<23 мс		>-2 мс	>203 усл. ед.
	Чувствительность		20		50*		60*	53*
	Специфичность		95		95		95	95
Тяжелая ЛАГ – умеренная ЛАГ	Порог			>1,7 мВ		<12 мс		>627 усл. ед.
	Чувствительность			51		58		69*
	Специфичность			93		93		93

* Достоверно больше ($p < 0,05$) по сравнению с наиболее информативным параметром ЭКГ.

ROC-кривые для показателей оси QRS, Gx и Gz при разделении группы ЛАГ в целом и нормы.

Статистический анализ проводился с использованием программы Medcalc Version 12.7.8.0 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium). Результаты представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение. Для оценки различий двух независимых переменных использовался непарный t-тест. Для описания и сравнения информативности электрокардиографических параметров использовали характеристические кривые (ROC-кривые). Для сравнения чувствительности показателей при одинаковых уровнях специфичности использовали метод χ^2 . Различия считались значимыми при $p < 0,05$. Чувствительность и специфичность критериев вычисляли по формулам:

$$\text{чувствительность} = \frac{\text{ИП}}{\text{ИП} + \text{ЛО}} \times 100\%,$$

$$\text{специфичность} = \frac{\text{ИО}}{\text{ИО} + \text{ЛП}} \times 100\%,$$

где ИП – истинно положительные результаты; ЛО – ложноотрицательные результаты; ИО – истинно отрицательные результаты; ЛП – ложноположительные результаты.

Результаты

Среди обследованных пациентов с ЛАГ 30 имели умеренное повышение СДЛА и 90 – тяжелое. Клинические характеристики групп представлены в табл. 1. Значения дэкартографических параметров в изученных группах представлены в табл. 2. У пациентов с умеренным повышением СДЛА значения G, Gx и Gz были меньше по сравнению с группой нормы, а у пациентов с тяжелым повышением СДЛА значения G, Gx и Gy были меньше по сравнению с группой с умеренным повышением СДЛА.

В табл. 3 приведены площади под ROC-кривыми для наиболее информативных показателей при разделении группы ЛАГ в целом и нормы; подгруппы с умеренным повышением СДЛА и нормы, а также подгруппы с умеренным и тяжелым повышением СДЛА. Данные представлены как среднее значение $\pm$ стандартная ошибка среднего. Информативность дэкартографических показателей (за исключением показателя G) превышала информативность ЭКГ-критериев или не уступала ей.

Как традиционные электрокардиографические, так и дэкартографические показатели были менее информативны при разделении подгруппы с умеренным повышением СДЛА и нормы.

Наиболее информативными электрокардиографическими показателями были: при разделении группы ЛАГ в целом и нормы – ось QRS; при разделении подгруппы с умеренным повышением СДЛА и нормы – амплитуда зубца S_{V5}; при разделении подгрупп с умеренным и тяжелым повышением СДЛА – суммарный показатель R_{V1}+S_{V5}. Наиболее информативными дэкартографическими показателями при разделении как группы ЛАГ в целом, так и подгруппы с умеренным повышением СДЛА и нормы были Gx, Gz и IRVH, а при разделении подгрупп с умеренным и тяжелым повышением СДЛА – Gy и IRVH.

В табл. 4 представлены пороговые значения, чувствительность и специфичность наиболее информативных электрокардиографических и дэкартографических показателей.

На рисунке представлены ROC-кривые, построенные для показателей оси QRS, Gx и Gz при разделении группы ЛАГ в целом и нормы. Несмотря на то что различия площадей под ROC-кривыми не достигали статистически значимого уровня, видно, что в большом диапазоне значений показатели Gx и Gz при одинаковых уровнях специфичности по чувствительности превышали показатель оси QRS.

Обсуждение

Данные нашего исследования согласуются с данными работы I.Henkens и соавт. (2008 г.) [2], что компонента X электрокардиографического желудочкового градиента позволяет выявлять хроническое увеличение нагрузок давлением на правый желудочек, а также может быть использована для разграничения умеренной и тяжелой перегрузки правого желудочка давлением. У пациентов, включенных в наше исследование, компонента X вектора ускорения реполяризации также постепенно уменьшалась с увеличением СДЛА. Однако, кроме того, в нашей работе установлено, что компонента Y вектора ускорения реполяризации, оставаясь неизменной у пациентов с умеренным повышением СДЛА, значительно изменяется у больных с тяжелым повышением СДЛА.

Компонента Z вектора ускорения реполяризации при умеренной ЛАГ была ниже по сравнению с нормальной группой, но с дальнейшим увеличением СДЛА не имела резких изменений. В данной работе также была подтверждена высокая информативность декартографического показателя, характеризующего деполяризацию желудочков – IRVN.

В заявлении Международной рабочей группы по ЭКГ-диагностике гипертрофии левого желудочка [4, 5] предлагается сосредоточить усилия на выяснении механизмов изменений ЭКГ при гипертрофии желудочков, что потенциально может дать дополнительную информацию о патогенезе заболевания. С этой точки зрения декартографические показатели – вектор ускорения реполяризации и IRVN – представляют особый интерес, поскольку теоретически должны отражать изменение электрофизиологических свойств миокарда, а именно неоднородность продолжительности потенциала действия и скорость проведения в миокарде желудочков.

ГПЖ является интересным объектом для исследования, поскольку диапазон изменения нагрузки на правый желудочек при ЛАГ гораздо более широкий, чем при гипертрофии левого желудочка у больных артериальной гипертензией. Дальнейшее исследование механизмов изменений ЭКГ при ГПЖ может способствовать не только разработке новых ЭКГ-критериев для улучшения выявления перегрузки правого желудочка давлением, но и более точной оценки состояния сердца у пациентов с ЛАГ.

Литература/References

1. Hancock EW, Deal BJ, Mirvis DM et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part V: electrocardiogram changes associated with cardiac chamber hypertrophy: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society: endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *Circulation* 2009; 119 (10): e251–61.
2. Henkens IR, Mouchaers KT, Vonk-Noordegraaf A et al. Improved ECG detection of presence and severity of right ventricular pressure load validated with cardiac magnetic resonance imaging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 294 (5): H2150–7.
3. Henkens IR, Mouchaers KT, Vliegen HW et al. Early changes in rat hearts with developing pulmonary arterial hypertension can be detected with three-dimensional electrocardiography. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 293: H1300–7.
4. Titomir LI, Trunov VG, Aidu EA et al. Recognition of right ventricular hypertrophy using the DECARTO images of the cardioelectric characteristics. *Measurement Science Rev* 2007; 7 (2) 2: 16–9.
5. Titomir LI, Trunov VG, Aidu EA et al. New approaches to the diagnosis of left and right ventricular hypertrophy by means of dipolar electrocardiography. *Anadolu Kardiyol Derg* 2007; 7 (Suppl. 1): 29–31.
6. Bacharova L, Estes H, Bang L, Mateasik A. The first statement of the Working Group on Electrocardiographic Diagnosis of Left Ventricular Hypertrophy. *J Electrocardiol* 2010; 43 (3): 197–9.
7. Bacharova L, Estes EH, Bang LE et al. Second statement of the working group on electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy. *J Electrocardiol* 2011; 44 (5): 568–70.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сахнова Тамара Анатольевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. новых методов диагностики ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: tamara-sahnova@mail.ru

Блинова Елена Валентиновна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. новых методов диагностики ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Сайдова Марина Абдулатиповна – д-р мед. наук, рук. лаб. ультразвуковых методов исследования ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Юрасова Елена Сергеевна – канд. мед. наук, рук. лаб. телемедицины отд. новых медицинских информационных технологий ИЭК ФГБУ РКНПК

Архипова Ольга Александровна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. лаб. легочной гипертензии отд. гипертензии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

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

Трунов Владимир Григорьевич – канд. тех. наук, ст. науч. сотр. лаб. обработки биозлектрической информации ИППИ им. А.А.Харкевича

Аиду Эдуард Альфредович – канд. тех. наук, ст. науч. сотр. лаб. обработки биозлектрической информации ИППИ им. А.А.Харкевича

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

Клинический случай: применение комбинированной патогенетической терапии ингаляционным илопростом в сочетании с ингибитором фосфодиэстеразы 5-го типа силденафилом при идиопатической легочной гипертензии

И.Н.Завырылина, О.А.Архипова[✉], М.А.Саидова, Н.М.Данилов, Т.В.Мартынюк, И.Е.Чазова

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

Идиопатическая легочная гипертензия – редкое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся выраженным повышением легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии, часто прогрессирующим течением с быстрым развитием правожелудочковой недостаточности и фатальным прогнозом. Применение комбинированной патогенетической терапии позволяет контролировать течение заболевания и замедляет его прогрессирование, улучшает прогноз и снижает потребность в госпитализациях у наиболее тяжелых больных легочной артериальной гипертензией III–IV функционального класса.

Представленный клинический случай пациентки с верифицированным при катетеризации правых отделов сердца диагнозом «идиопатическая легочная гипертензия, III функциональный класс» (по классификации Всемирной организации здравоохранения) демонстрирует возможности проведения комбинированной терапии. Назначение ингаляционного простаноида илопроста в дополнение к стандартной терапии (антикоагулянты, диуретики) и назначенному ранее препарату из группы ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа силденафилу способствовало существенному улучшению клинико-гемодинамического статуса, увеличению толерантности к физическим нагрузкам и повышению качества жизни пациентки.

Ключевые слова: идиопатическая легочная гипертензия, комбинированная патогенетическая терапия, ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа, простаноид, силденафил, илопрост.

[✉]Olga_ark@list.ru

Для цитирования: Завырылина И.Н., Архипова О.А., Саидова М.А. и др. Клинический случай: применение комбинированной патогенетической терапии ингаляционным илопростом в сочетании с ингибитором фосфодиэстеразы 5-го типа силденафилом при идиопатической легочной гипертензии. Системные гипертензии. 2015; 12 (2): 66–70.

Clinical case: combination therapy with iloprost and sildenafil in the treatment of idiopathic pulmonary hypertension

I.N.Zavyrylina, O.A.Arhipova[✉], M.A.Saidova, N.M.Danylov, T.V.Martynyuk, I.E.Chazova

A.L.Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiological Scientific-Industrial Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaya, 15a

Idiopathic pulmonary arterial hypertension is a rare disease with unknown etiology, characterized by progressive increase in pulmonary vessel resistance, right heart failure. Combined pathogenetic therapy using leads to depression of disease progression, repeated hospitalization, improvement in disease prognosis in patients with III–IV functional class (WHO).

The patient with diagnosis of idiopathic pulmonary arterial hypertension, verified by right heart catheterization method, functional class III (WHO) was treated by anticoagulants, diuretics. There were observed the negative dynamic with right heart chambers dilation, appearing of heart failure signs during the treatment with phosphodiesterase type 5-inhibitor sildenafil. After adding an inhaled form of prostanoids-iloprost to sildenafil therapy there was achieved the significant improvement of the functional and hemodynamic status. Reduction in dyspnoea level, improvement in physical activity tolerance and disease prognosis were reached.

Key words: idiopathic pulmonary arterial hypertension, phosphodiesterase type 5 inhibitor, sildenafil, prostanoids, iloprost.

[✉]Olga_ark@list.ru

For citation: Zavyrylina I.N., Arhipova O.A., Saidova M.A. et al. Clinical case: combination therapy with iloprost and sildenafil in the treatment of idiopathic pulmonary hypertension. Systemic hypertension. 2015; 12 (2): 66–70.

Идиопатическая легочная гипертензия (ИЛГ) – редкое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся выраженным повышением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в легочной артерии (ДЛА), часто прогрессирующим течением с быстрым развитием правожелудочковой недостаточности и фатальным прогнозом [1].

До появления новых препаратов патогенетической терапии продолжительность жизни у пациентов с ИЛГ III функционального класса (ФК) от момента установления диагноза в среднем составляла около 2,6 года, а для пациентов с IV ФК – около 6 мес [2]. ИЛГ формируется в результате прогрессирующего повышения ЛСС, которое является следствием сложных необратимых патобиологических процессов в сосудистой стенке, таких как воспаление, вазоконстрикция, пролиферация и тромбоз, приводящих в совокупности к обструктивной реконструкции мелких ЛА и артериол. Считается, что в патогенезе ИЛГ ос-

новную роль играет эндотелиальная дисфункция, которая приводит к хроническому нарушению выработки сосудорасширяющих и антипролиферативных веществ (оксида азота – NO и простациклина) наряду с гиперэкспрессией сосудосуживающих и пролиферативных веществ (тромбоксан A₂ и эндотелин-1), что и предопределяет основные подходы к лечению. Современные лекарственные препараты обладают вазодилатирующими, цитопротективными, антипролиферативными, антиагрегационными свойствами. Они способны стабилизировать и даже улучшить клиническое состояние, повысить переносимость физических нагрузок и гемодинамические показатели, качество жизни больных, замедлить темпы прогрессирования заболевания, снизить потребность в госпитализациях, что, в свою очередь, улучшает прогноз больных [3].

К группе препаратов, доказавших свое положительное влияние на показатели легочной гемодинамики, выраженность ремоделирования легочных сосудов, функцио-

нальные возможности больных, согласно данным экспериментальных и клинических исследований, относятся протаноиды, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5), антагонисты рецепторов эндотелина.

Одним из основных компонентов патогенетической терапии легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) является илопрост (Вентавис, Байер, Германия) – первый доступный протаноид в ингаляционной форме. Это синтетическая, химически стабильная субстанция с высокой аффинностью к рецепторам простагличина. В структуре илопроста, в отличие от эндогенного простагличина, имеются метильная группа в С16 и атом углерода в С18 и С19, соединенные тройной связью. Терапевтическая активность илопроста объясняется его воздействием на три фундаментальных патофизиологических механизма ЛАГ – аномальная вазоконстрикция, ремоделирование сосудистой стенки и тромбоз *in situ*. Илопрост вызывает вазодилатацию, ингибирует агрегацию тромбоцитов и адгезию лейкоцитов, обладает профибринолитической активностью, антипролиферативным, антифибротическим и противовоспалительным эффектами [4]. Одним из объяснений преимущественного воздействия илопроста на легочные сосуды считается возможность доставки активной субстанции непосредственно к легочным альвеолам при помощи небулайзера и более высокая локальная концентрация илопроста в прекапиллярных сфинктерах гладкомышечных клеток и интерстиции до их распределения в системном кровотоке [5, 6].

Силденафил – селективный ингибитор циклической гуанозинмонофосфатазависимой ФДЭ-5 доказал свою эффективность и безопасность в лечении пациентов с ЛАГ. Он способствует повышению внутриклеточного содержания циклического гуанозинмонофосфата, который является вторым мессенджером эндогенного NO [7, 8], в результате чего развиваются расслабление гладкомышечных клеток и подавление их пролиферации, что приводит к вазодилатации легочных артериол.

Данные клинического исследования SUPER-1 показали улучшение переносимости физических нагрузок по данным теста 6-минутной ходьбы и гемодинамических параметров через 12 нед приема силденафила у пациентов с ЛАГ. В открытом длительном исследовании SUPER-2 были доказаны стабильный клинический эффект и хорошая переносимость силденафила, принимаемого в дозах 80 мг 3 раза в сутки в течение 3 лет [7–9].

В качестве примера, иллюстрирующего возможность использования комбинированной терапии, представляем клинический случай применения ингаляционного протаноида илопроста и ингибитора ФДЭ-5 силденафила у пациентки с ИЛГ.

Больная М. 1968 г. рождения наблюдается в лаборатории легочной гипертензии отдела системных гипертензий ИКК им. А.Л.Мясникова с августа 2012 г., когда впервые поступила для уточнения причины высокой легочной гипертензии (ЛГ).

Из анамнеза жизни и заболевания известно, что пациентка в детстве и подростковом возрасте в развитии от сверстников не отставала, вела активный образ жизни. Единственная беременность в 1989 г. протекала без осложнений.

В течение 20 лет страдала артериальной гипертензией (АГ) с максимальными подъемами значений артериального давления (АД) до 200/140 мм рт. ст., до 2009 г. симптоматической терапии не получала.

Впервые осенью 2009 г. на фоне сильного психоэмоционального стресса в покое возник эпизод болей в области сердца ноющего характера, иррадиирующих в левую лопатку, стала отмечать появление одышки при выполнении умеренных физических нагрузок. Постепенно толерантность к физическим нагрузкам снижалась. Впервые эхокардиография (ЭхоКГ) по месту жительства была проведена в 2011 г., выявлено повышение систолического ДЛА (СДЛА) до 83 мм рт. ст., умеренное расширение пра-

вых отделов сердца. Был заподозрен диагноз «тромбоэмболия ЛА» (ТЭЛА), проведен тромболитиз препаратом Активлизе, однако уточняющие методики не были применены. В дальнейшем рекомендована терапия варфарином под контролем международного нормализованного отношения (МНО) 2,5–3,5, ацетилсалициловой кислотой 100 мг/сут, фозиноприлом 10 мг/сут, лозартаном 50 мг/сут, на фоне которой субъективного улучшения состояния не наблюдалось.

В мае 2011 г. госпитализировалась в стационар по месту жительства. По данным ЭхоКГ отмечалось повышение СДЛА до 130 мм рт. ст. По данным мультиспиральной компьютерной томографии с контрастным усилением (МСКТ-ангиопульмонографии) – данных за перенесенную ТЭЛА не получено. Была рекомендована терапия варфарином с целевым уровнем МНО 2,5–3,5, амлодипином 10 мг/сут, силденафилем 25 мг/сут, дигоксином 0,125 мг/сут, фуросемидом 20 мг/сут и дилтиаземом 45 мг/сут, однако силденафил и дигоксин пациентка не принимала, а на фоне приема дилтиазема 45 мг отмечалась резкая гипотония, в связи с чем самостоятельно его отменила.

В августе 2012 г. пациентка впервые поступила в 5-е кардиологическое отделение ИКК им. А.Л.Мясникова с целью уточнения диагноза и коррекции терапии.

При поступлении предъявляла жалобы на одышку при минимальных физических нагрузках, боли в области сердца ноющего характера, иррадиирующие в левую лопатку, возникающие без связи с физической нагрузкой, проходящие самостоятельно через 30 мин, на непродуктивный кашель, возникающий на фоне физической нагрузки, чувство кома в горле, эпизоды учащенного сердцебиения, отеки голеней.

При объективном осмотре больной состояние средней тяжести, индекс массы тела – 28 кг/м². Обращало на себя внимание наличие акроцианоза. В легких дыхание проводилось во все отделы, с жестким оттенком, частота дыхательных движений – 16 в минуту. При аускультации тоны сердца ясные, ритм правильный; акцент II тона над ЛА. Выслушивался систолический шум над проекцией трикуспидального клапана с проведением по пятому межреберью до передней ключичной линии. АД 160/70 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 72 уд/мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный. Отеки ног до средней трети голеней.

По данным электрокардиографии ритм синусовый, частота сердечных сокращений – 84 уд/мин, отклонение электрической оси сердца вправо, ротационные сдвиги. Изменение предсердного компонента по смешанному типу, признаки гипертрофии правого желудочка – ПЖ (рис. 1).

По результатам рентгенографии органов грудной клетки: легкие без инфильтративных изменений. Легочный рисунок обеднен на периферии за счет сосудистого компонента. Выявлены признаки ЛГ: повышение коэффициента Мура до 37%, коэффициента Люпи – до 35%. Корни легких расширены, ширина правого корня – 22 мм. Кардиоторакальный индекс (КТИ) – 61%. Заключение: ЛАГ, увеличение правых отделов сердца. Расширение верхней и нижней полых вен.

По данным ЭхоКГ было выявлено расширение правых отделов сердца (увеличение переднезаднего размера – ПЗР ПЖ до 4,5 см, площади правого предсердия – до 34 см²), гипертрофия миокарда ПЖ (толщина передней стенки ПЖ – 0,85 см), дилатация ЛА до 3,0 см, относительная недостаточность трикуспидального клапана 2–3-й степени, расчетное СДЛА составило 118 мм рт. ст.

При оценке функции внешнего дыхания патологии не выявлено, жизненная емкость легких и показатели вентиляции были в пределах возрастной нормы.

По данным вентилиционно-перфузионной сцинтиграфии легких визуализировалось мозаичное снижение перфузии, дефектов, характерных для ТЭЛА, выявлено не было.

Рис. 1. Электрокардиограмма пациентки М. (август 2012 г.).



Таблица 1. Общий анализ крови пациентки М. (август 2012 г.)

	Август 2012 г.	Норма
Лейкоциты, тыс./л	6,6	4,80–10,8
Эритроциты, млн/л	5,18	4,2–5,4
Гемоглобин, г/дл	16,5	12,0–16,0
Гематокрит, %	48,9	37,0–47,0
Тромбоциты, тыс./л	157	130–400
СОЭ, мм/ч	2,0	2–15

Таблица 2. Биохимический анализ крови пациентки М. (9 августа 2012 г.)

	Август 2012 г.	Норма
К, ммоль/л	4,8	3,5–5,8
Креатинин, ммоль/л	90	44–106
Мочевина, ммоль/л	8,0	1,7–8,3
Общий билирубин, мкмоль/л	104,7	1,7–20,5
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л	29	3–29
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	17	3–40
Холестерин, ммоль/л	4,1	3,5–5,2
D-димер, мкг/мл	0,19	<0,5
МНО	2,27	1,5–2,5

Катетеризацию правых отделов сердца (КПОС) на тот момент провести не удалось по техническим причинам.

Были выполнены ультразвуковые исследования (УЗИ) печени и желчного пузыря, почек: патологических изменений не выявлено. Клинический анализ крови без особенностей. В биохимическом анализе крови отмечалось повышение общего билирубина до 115,8 мкмоль/л, мочевой кислоты до – 504,0 мкмоль/л; тест на ВИЧ-инфекцию отрицательный. D-димер крови в пределах нормальных значений (табл. 1, 2). Проанализированы тесты на антифосфолипидный синдром, скрининг на системные заболевания, тромбофилии, генетические мутации, которые оказались отрицательными.

Для оценки функциональной способности проводился тест 6-минутной ходьбы с оценкой степени одышки по шкале Борга. Пройденная дистанция в тесте составила 320 м, одышка – 3 балла (умеренная).

Таким образом, по результатам тщательного диагностического поиска данных, указывающих на вторичный генез, ЛГ выявлено не было. Учитывая длительный анамнез АГ, в стационаре проводилось комплексное обследование, убедительных данных в пользу симптоматической АГ получено не было.

Пациентке был поставлен диагноз: ИЛГ, ФК III (по классификации Всемирной организации здравоохранения – ВОЗ). Легочное сердце: относительная недостаточность трикуспидального клапана 2–3-й степени. Недостаточность кровообращения IIА-стадии. Гипертоническая болезнь I стадии, 2-я степень АГ. Риск 2 (средний).

Больной было рекомендовано продолжить прием варфарина 0,625 мг под контролем МНО (целевые значения 1,5–2,5), торасемида 5 мг, чередуя с приемом фуросемида 20 мг через сутки, спиронолактона 100 мг/сут, эналаприла 10 мг/сут, амлодипина 1,25 мг/сут.

Учитывая анамнез заболевания, выраженное снижение толерантности к физическим нагрузкам, высокую легочную гипертензию III ФК (ВОЗ), наличие предикторов неблагоприятного прогноза, больной рекомендовано добавить к основной терапии препарат из группы антагонистов рецепторов эндотелина – бозентан (Траклир) 62,5 мг 2 раза в сутки. В связи с отсутствием на тот момент препарата в аптечной сети лечение было инициировано с июля 2013 г.

В течение последующего года значения АД стабилизировались на цифрах 120–130/80 мм рт.ст., в связи с чем пациентка самостоятельно отменила прием эналаприла и амлодипина, начала применение силденафила 25 мг/сут. В начале августа 2013 г. больная перенесла острую респираторную вирусную инфекцию, в связи с чем отмечено некоторое ухудшение клинического течения заболевания: усиление одышки, снижение толерантности к физическим нагрузкам. По данным комплексного обследования была выявлена отрицательная динамика по сравнению с августом 2012 г. в виде увеличения коэффициента Мура с 37 до 42%, КТИ – с 61 до 65% (по результатам рентгенографии органов грудной клетки); отмечалось снижение пройденной дистанции в тесте 6-минутной ходьбы с 320 до 289 м. Данные ЭхоКГ были без существенной динамики по сравнению с августом 2012 г., СДЛА 120–125 мм рт.ст., признаки повышения центрального венозного давления.

С целью оценки показателей центральной гемодинамики и определения вазореактивности больной проводилась КПОС с острой фармакологической пробой (ОФП) с NO на фоне приема силденафила. По ее результатам были выявлены признаки высокой ЛГ: СДЛА составило 136 мм рт.ст., среднее ДЛА – 83 мм рт.ст., давление в правом предсердии – 10 мм рт.ст., давление заклинивания ЛА – 3 мм рт.ст., сердечный выброс – 2,3 л/мин, сердечный индекс – 1,2 л/мин м², ЛСС 2609 дин×с×см⁻⁵, 5. При проведении ангиопульмонографии данных за перенесенную тромбоэмболию не получено.

Для проведения ОФП используются короткодействующие вазодилататоры, оказывающие эффект на малый круг кровообращения, такие как ингаляционный NO (iNO), внутривенный эпопростенол или аденозин. Положительной пробой, согласно рекомендациям, считается снижение среднего ДЛА не менее чем на 10 мм рт.ст. с достижением абсолютного уровня среднего ДЛА менее 40 мм рт.ст. и отсутствием снижения сердечного выброса [10]. На основании результатов ОФП можно судить о сосудистом резерве пациентов с ЛГ и прогнозировать эффективность терапии вазодилататорами. В последние годы ингаляционный илопрост используется в большинстве научных центров по изучению ЛАГ [11]. Существуют клинические исследования, доказавшие, что ингаляционный илопрост является более мощным вазодилататором при его сравнении с iNO [5, 12, 13].

В ИКК им. А.Л.Мясникова было проведено сравнительное исследование, в котором оценивались изменения гемодинамических параметров и функциональных показателей, полученных методом КПОС и внутрисосудистого УЗИ, при проведении острой пробы с iNO и илопростом. В исследование были включены 7 пациентов с ЛАГ, из них 5 женщин, средний возраст которых составил 32±12,0 года, среднее ДЛА – 49,67±16,2 мм рт.ст., ЛСС –

799±122,3 дин·с·см⁻⁵, давление заклинивания ЛА – 4,0±2 мм рт. ст. Всем пациентам была проведена КПОС, в рамках которой применялись ОФП с использованием как iNO, так и илопроста (Вентавис). При анализе гемодинамического ответа после проведения ОФП отмечалось снижение среднего ДЛА, более выраженное при использовании ингаляционного илопроста (17,2±5 мм рт. ст. против 25,37±9 мм рт. ст.). При помощи внутрисосудистого УЗИ был проанализирован индекс пульсации ЛА, отражающий зависимость от механических сил, действующих на стенки сосуда, а также внутренние и вазомоторные свойства артериальной стенки. Индекс пульсации ЛА составил 25±21,4 после использования iNO и 45,7±38 введения илопроста ($p<0,05$), что соответствует более выраженному гемодинамическому ответу со стороны легочного сосудистого русла на использование илопроста. Таким образом, илопрост является удобным в использовании при проведении ОФП, доза препарата всегда контролируемая, наблюдается более быстрый эффект в сравнении с другими видами короткодействующих вазодилататоров [14].

Пациентке проводилась острая проба с iNO и ингаляцией илопроста – значимого снижения давления в ЛА не зарегистрировано (ОФП отрицательная).

По данным УЗИ органов брюшной полости выявлены умеренные диффузные изменения паренхимы печени, признаки венозного застоя, расширения нижней полой вены 27–28 мм. В связи с наблюдающейся гипербилирубинемией (84,5–143,3 мкмоль/л) терапия бозентаном была отменена.

Таким образом, с учетом наличия высокой ЛГ III ФК (ВОЗ), отсутствием стабильного эффекта на фоне терапии силденафилом (отсутствие снижения ДЛА по данным ЭхоКГ, увеличение КТИ, снижение толерантности к физической нагрузке, появления признаков недостаточности по большому кругу кровообращения (расширение нижней полой вены, печеночных вен), невозможности продолжения приема бозентана больной была назначена двухкомпонентная ЛАГ-специфическая терапия силденафилом (Ревацио) 60 мг/сут и илопростом (Вентавис) в дозе 40 мкг/сут по витальным показаниям. Кроме того, пациентке рекомендован постоянный прием торасемида 10 мг/сут, спиронолактона 200 мг/сут, панангина по 3 таблетки в сутки, варфарина 5 мг/сут под контролем МНО. По данным эзофагогастродуоденоскопии выявлено эрозивное поражение желудка, в связи с чем назначена гастропротективная терапия пантопразолом 40 мг/сут и Маалоксом 3 мл/сут.

В связи с отсутствием лекарственного обеспечения пациентка начала осуществлять ингаляции илопроста только в апреле 2014 г., используя неподходящий тип небулайзера (B.Well WN-116U). В сентябре 2014 г. была повторно госпитализирована в связи со снижением толерантности к физической нагрузке, появлением жалоб на осиплость голоса и чувство дискомфорта в правом подреберье, усилением отеков голеней и стоп.

По результатам ЭхоКГ зарегистрировано увеличение среднего ДЛА до 130 мм рт. ст., увеличение площади правого предсердия с 36 до 42 см², ПЗР ПЖ – с 4,5 до 4,9 см. Увеличение степени трикуспидальной регургитации до III–IV. Выявлено пролабирование задней створки трикуспидального клапана. Отрыв небольшой веточки хорды, ведущей к задней створке трикуспидального клапана. Наблюдалось уменьшение дистанции в тесте 6-минутной ходьбы с 289 до 221 м. УЗИ печени продемонстрировало схожую картину.

Учитывая выявленную отрицательную динамику в виде нарастания ДЛА, увеличения правых отделов сердца, больной была увеличена доза илопроста до 60 мкг/сут, проведена смена небулайзера на Omron MicroAIR. Пациентке рекомендовано продолжить прием силденафила в прежней дозе 60 мг/сут, постоянный прием торасемида 10 мг/сут, спиронолактона 200 мг/сут, панангина 3 таблетки в сутки, варфарина 2,5 мг/сут под контролем МНО (целевые значения 1,5–2,5).

С конца сентября 2014 г. больная находилась на постоянной комбинированной терапии илопростом (60 мкг/сут) и силденафилом (60 мг/сут), на фоне которой отметила улучшение самочувствия: уменьшение выработки одышки, повышение толерантности к физическим нагрузкам. В марте 2015 г. поступила в отделение повторно для объективизации состояния.

По данным ЭхоКГ отмечаются стабильные показатели среднего ДЛА – 130 мм рт. ст, правых отделов сердца: площадь правого предсердия – 42 см², ПЗР – 5,0 см, толщина передней стенки ПЖ – 0,8 см, ствол ЛА – 3,5 см. По результатам рентгенографии органов грудной клетки очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявляется. Отмечается положительная динамика в виде уменьшения коэффициента Мура с 43 до 40%, коэффициента Люпи – с 41 до 39%, КТИ – 63%. Правые отделы сердца увеличены.

В биохимическом анализе крови обращает на себя внимание повышенный уровень общего билирубина до 188,7 мкмоль/л, что отмечалось и в августе 2012 г. – уровень общего билирубина – 115,8 мкмоль/л. По данным УЗИ органов брюшной полости диагностированы умеренные диффузные изменения паренхимы печени, небольшое расширение нижней полой вены, выявлен полип в шейке желчного пузыря. Была назначена гепатопротекторная терапия Гептралом 800 мг/сут. Рекомендовано дальнейшее наблюдение у гастроэнтеролога.

На фоне комбинированной патогенетической терапии отмечалось увеличение дистанции в тесте 6-минутной ходьбы до 260 м, однако дистанция оставалась ниже, чем в августе 2013 г.

Учитывая сохранение признаков неблагоприятного прогноза заболевания, низкий ФК, явления недостаточности кровообращения, было проведено усиление патогенетической терапии в виде увеличения дозы илопроста до 80 мкг/сут. Это способствовало улучшению переносимости физических нагрузок. При проведении теста 6-минутной ходьбы на фоне приема увеличенной дозы илопроста отмечался прирост пройденной дистанции до 294 м, одышка по Боргу 3 (рис. 2).

Хроническая природа и прогрессирующий характер течения ЛАГ создают теоретическую основу для применения комбинированной патогенетической терапии и представляется перспективным направлением в лечении больных ЛАГ из-за возможности воздействия на разные ключевые патофизиологические механизмы заболевания. При таком подходе к лекарственной терапии препараты усиливают и дополняют свойства друг друга.

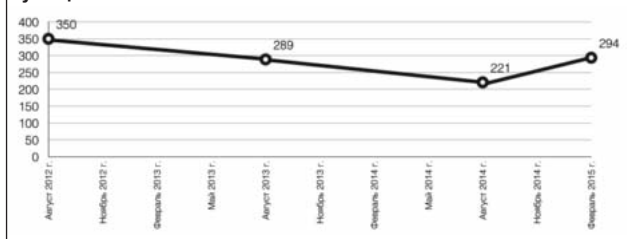
В связи с внедрением в клиническую практику лекарственных средств, воздействующих на три известные мишени ЛАГ, представляется возможным применять совместно два и даже три специфических лекарственных препарата [15].

При наиболее тяжелых состояниях пациентов с ЛГ препаратом выбора является илопрост. Данный препарат доказал свою эффективность в плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) AIR-1 (Aerosolized Iloprost Randomized) у больных ЛАГ и хронической тромбоэмболической ЛГ III–IV ФК (ВОЗ). Препарат назначался в разовой дозе 2,5–5 мкг 6–9 раз (средняя суточная доза 30 мкг). Лечение илопростом по сравнению с плацебо приводило к улучшению клинической симптоматики, толерантности к физическим нагрузкам, уменьшению ЛСС и частоты развития клинического ухудшения [16].

В открытом многоцентровом РКИ AIR-2 оценивался долговременный эффект применения илопроста. Спустя 2 года длительная терапия ингаляционным илопростом привела к значительному улучшению клинической картины, приросту пройденной дистанции по данным теста 6-минутной ходьбы, уменьшению одышки, улучшению параметров легочной гемодинамики и повышению качества жизни [17].

В метаанализе 6 РКИ, включавших 858 больных, комбинированная ЛАГ-специфическая терапия приводила к достоверному снижению риска развития клинического ухуд-

Рис. 2. Динамические изменения пройденной дистанции по данным теста 6-минутной ходьбы с 2012 по 2015 г. у пациентки М.



шения (относительный риск – ОР 0,48; 95% доверительный интервал – ДИ 0,26–0,91; $p=0,023$) по сравнению с контролем, достоверному приросту дистанции в тесте 6-минутной ходьбы на 22 м, снижению среднего ДЛА, давлению в правом предсердии и ЛСС. Частота серьезных нежелательных явлений была сходной при назначении моно- и комбинированной терапии ЛАГ (ОР 1,17; 95% ДИ 0,40–3,42; $p=0,77$).

Ярким примером сочетания препаратов класса ингибиторов ФДЭ-5 и простагноидов у пациентов с ЛАГ является исследование PACES-1 (Pulmonary Arterial Hypertension Combination Study of Epoprostenol and Sildenafil). Присоединение sildenafil к длительной терапии эпостенолом у больных ЛАГ способствовало улучшению переносимости физических нагрузок, гемодинамических параметров и качества жизни, увеличению времени до развития клинического ухудшения. К 16-й неделе лечения больные в группе sildenafil имели больший прирост дистанции в тесте 6-минутной ходьбы по

сравнению с плацебо: +29,8 и +1,0 м соответственно (расстояние 380 м, II ФК, ВОЗ) [18].

Использование для лечения пациентов с ИЛГ комбинации лекарственных препаратов, воздействующих на разные патофизиологические механизмы, является чрезвычайно привлекательным подходом. При этом представляется возможным одновременное назначение двух препаратов или ступенчатая стратегия, как в нашем клиническом случае, когда на фоне назначения одного препарата патогенетической терапии больной не достигает целей лечения, что требует присоединения второго препарата к оказавшейся недостаточно эффективной предшествующей терапии. Вместе с тем, при высоком риске и наличии признаков хронической сердечной недостаточности, быстром прогрессировании заболевания, снижении дистанции в тесте 6-минутной ходьбы менее 300 м, выраженном повышении натрийуретического пептида В-типа, наличии перикардального выпота по данным ЭхоКГ, выраженной дисфункции ПЖ, высокого давления в правом предсердии и низкого сердечного индекса представляется оправданным назначение стартовой комбинированной терапии [15].

Таким образом, данный клинический случай демонстрирует возможности проведения комбинированной патогенетической терапии у пациентов с ИЛГ. Назначение илоprostа в дополнение к терапии sildenafil способствовало улучшению клинико-гемодинамического и функционального статуса, качества жизни пациентки. Применение патогенетической терапии илоprostом позволяет контролировать течение заболевания и замедлять его прогрессирование, улучшать прогноз и снижать потребность в госпитализациях у больных с наиболее тяжелым состоянием при ЛАГ III–IV ФК.

Литература/References

1. Диагностика и лечение легочной гипертензии. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика (Прил. 2). 2007; 6. / Diagnostika i lechenie legochnoi gipertenzii. Rossiiskie rekomendatsii. Kardiovaskuliarnaya terapiia i profilaktika (Pril. 2). 2007; 6. [in Russian]
2. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343–9.
3. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the ECS and ERS, endorsed by the ISHLT. *Eur Heart J* 2009; 30: 2493–537.
4. Olschewski H, Simonneau G, Galie N et al. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322–9.
5. Gombert-Maitland M, Olschewski H. Prostacyclin therapies for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *ERJ* 2008; 31 (4): 881–901.
6. Galie N, Ussia G, Passarelli P et al. Role of pharmacologic tests in the treatment of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1995; 75: 55A–62A.
7. Galie N, Hoeper MM, Humbert M et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30: 2493–537.
8. McLaughlin VV, Archer S, Badesch DB et al. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force of Expert Consensus Documents and the American Heart Association Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1573–619.
9. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевт. архив*. 2014; 86 (9): 4–23. / Chazova I.E., Avdeev S.N., Tsareva N.A. et al. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu legochnoi gipertenzii. *Tерапевт. архив*. 2014; 86 (9): 4–23. [in Russian]
10. Galie N, Hoeper MM, Humbert M et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30: 2493–537.
11. Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2546–52.
12. Opitz CF, Wensel R, Bettmann M et al. Assessment of the vasodilator response in primary pulmonary hypertension: comparing prostacyclin and iloprost administered by either infusion or inhalation. *Eur Heart J* 2003; 24: 356–65.
13. Hoeper MM, Olschewski H, Ghofrani HA et al. A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension. German PPH Study Group. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 176–82.
14. Белятко Е.А., Данилов Н.М., Матчин Ю.Г. и др. Использование препарата илоprost для проведения острых фармакологических проб у пациентов с легочной артериальной гипертензией. Системные гипертензии. 2012; 4: 4–6. / Belyatko E.A., Danilov N.M., Matchin Yu.G. et al. Ispol'zovanie preparata iloprost dlia provedeniia ostrukh farmakologicheskikh prob u patsientov s legochnoi arterial'noi gipertenziei. *Sistemic Hypertension*. 2012; 4: 4–6. [in Russian]
15. Быстров В.В., Архипова О.А., Мартынюк Т.В. и др. Применение патогенетической терапии антагонистом рецепторов эндотелина бозентана и ингибитора фосфодиэстеразы типа 5 sildenafil в лечении тяжелой идиопатической легочной гипертензией. *Евразийский кардиол. журн*. 2014; 4: 26, 32–33. / Byistrov V.V., Arkhipova O.A., Martyniuk T.V. et al. Primenenie patogeneticheskoi terapii antoganistom retseptorov endotelina bozentana i ingibitora fosfodiesterazy tipa 5 sildenafil v lechenii bol'noi idiopaticheskoi legochnoi gipertenzii. *Evrasiiskii kardiol. zhurn*. 2014; 4: 26, 32–33. [in Russian]
16. Olschewski H, Walrath D, Schermuly R et al. Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 1996; 124: 820–4.
17. Olschewski H, Hoeper MM, Behr J et al. Long-term therapy with inhaled iloprost in patients with pulmonary hypertension. *Respir Med* 2010; 104: 731–40.
18. Simonneau G, Rubin LJ, Galie N et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 150 (1): 63.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Завырылина Ирина Николаевна – ординатор отд. гипертензии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Архипова Ольга Александровна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. лаб. легочной гипертензии отд. гипертензии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: Olga_ark@list.ru

Саидова Марина Абдулатиповна – д-р мед. наук, проф., рук. лаб. ультразвуковой диагностики отд. новых методов исследования ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Данилов Николай Михайлович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. гипертензии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

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

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

Первые результаты международного клинического исследования VICTORY: эффективность и безопасность антигипертензивной монотерапии валсартаном и его фиксированной комбинации с гидрохлоротиазидом в разных дозовых режимах у пациентов с артериальной гипертонией 1–2-й степени

И.Е.Чазова, Т.В.Мартынюк[✉] от имени группы российских исследователей*

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

Целью исследования VICTORY являлась оценка эффективности и безопасности монотерапии валсартаном в разных дозовых режимах (Вальсакор® 80, 160, 320 мг) и его фиксированной комбинации с гидрохлоротиазидом (ГХТ) в разных дозовых режимах [Вальсакор® Н160 (валсартан 160 мг + ГХТ 12,5 мг), Вальсакор® Н320 (валсартан 320 мг + ГХТ 12,5 мг), Вальсакор® НД320 (валсартан 320 мг + ГХТ 25 мг)] в достижении целевого уровня артериального давления (АД) у пациентов с артериальной гипертонией (АГ) 1–2-й степени.

Материал и методы. В международное многоцентровое открытое проспективное рандомизированное исследование в России были включены 130 больных АГ 1–2-й степени в 7 городах страны в 8 клинических центрах. Стартовая доза валсартана зависела от предшествующей антигипертензивной терапии: для ранее нелеченных пациентов 80 мг (Вальсакор® 80 мг, КРКА, Словения) с рандомизацией в 4 параллельные группы (n=108), для пациентов, получавших антигипертензивную терапию на момент скрининга, после отмычного 7-дневного периода назначался Вальсакор® 160 мг с рандомизацией в 8 параллельных групп (n=22). Помимо динамики клинического АД оценивалось влияние терапии на скорость пульсовой волны, эректильную функцию (у мужчин), качество жизни.

Результаты. У 130 пациентов с АГ в возрасте 55,6±11,5 года (65% женщин) клиническое АД на момент включения составило 157,6/95,1 мм рт. ст. К 4-й неделе монотерапии валсартаном 80 или 160 мг АД снизилось до 140,9/85,3 мм рт. ст. Титрация валсартана или присоединение ГХТ к 8-й неделе способствовало дальнейшему снижению АД до 135,2/83,5 мм рт. ст. К 16-й неделе лечения наблюдалось снижение АД до 129,2/79,4 мм рт. ст. (p<0,000001). Терапия достоверно снижала уровень частоты сердечных сокращений, не влияла на индекс аугментации аорты, состояние эректильной функции. Процент пациентов, имевших отклонения от нормальных значений уровней глюкозы, креатинина и калия, не увеличивался с начала исследования до 16-й недели лечения. Нежелательные явления отмечались у 9,2% больных, связь с препаратами оценивалась как маловероятная, в одном случае – как возможная, тяжесть – как средняя или слабая.

Выводы:

1. У больных АГ 1–2-й степени валсартан в виде монотерапии и комбинации с ГХТ достоверно снижает уровни систолического и диастолического АД до нормальных значений.
2. В результате терапии валсартаном и его сочетания с ГХТ целевые значения АД были достигнуты у 91% всех пациентов, участвовавших в исследовании.
3. Терапия валсартаном в виде монотерапии и в сочетании с ГХТ приводила к снижению частоты сердечных сокращений и не влияла на индекс аугментации аорты.
4. Терапевтический эффект оценивался как очень хороший у 89,1% пациентов и хороший – у 7,0%.
5. Общая клиническая эффективность оценивалась как чрезвычайно высокая у 73,4% пациентов, очень высокая – у 15,6% и высокая – у 6,3%.
6. При оценке влияния терапии на качество жизни пациента хорошее самочувствие отметили 78,7% пациентов, в 18,1% случаев лечение не ухудшило общее самочувствие пациентов.

Ключевые слова: артериальная гипертония, комбинированная антигипертензивная терапия, валсартан, гидрохлоротиазид.

[✉]trukhiniv@mail.ru

Для цитирования: Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Первые результаты международного клинического исследования VICTORY: эффективность и безопасность антигипертензивной монотерапии валсартаном и его фиксированной комбинации с гидрохлоротиазидом в разных дозовых режимах у пациентов с артериальной гипертонией 1–2-й степени. Системные гипертензии. 2015; 12 (2): 71–82.

The first results of an international clinical trial VICTORY: the efficacy and safety of antihypertensive valsartan monotherapy and the fixed combination of valsartan and hydrochlorothiazide using different dosage regimens in patients with 1–2 degree arterial hypertension

I.E.Chazova, T.V.Martyniuk[✉] on behalf of the group of russian researchers

A.L.Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiological Scientific-Industrial Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a

The aim of the VICTORY study was to estimate the efficacy and safety of valsartan monotherapy using different dose regimes (Valsacor® 80, 160, 320 mg) and its fixed combination with hydrochlorothiazide (HCTZ) using different dosage regimens [Valsacor® H160 (valsartan 160 mg + HCTZ 12.5 mg), Valsacor® H320 (valsartan 320 mg + HCTZ 12.5 mg) Valsacor® HD320 (valsartan 320 mg + HCTZ 25 mg)] in reaching the target level of blood pressure (BP) in patients with 1–2 degree arterial hypertension (AH).

*Проф. М.В.Архипов (Екатеринбург); проф. А.С.Галевич (Казань); проф. Ю.И.Гринштейн (Красноярск); проф. О.Д.Остроумова (Москва); проф. С.В.Недогода (Волгоград); к.м.н. О.П.Ротарь (Санкт-Петербург); д.м.н. Л.А.Хаишева (Ростов-на-Дону).

Materials and methods. There are 130 patients with 1–2 degree AH were enrolled in the open international multicenter prospective randomized study from 7 cities in 8 Russian Clinical Centers in Russia. The starting dose of valsartan depended upon the previous antihypertensive treatment: for previously untreated patients – 80 mg (Valsacor® 80 mg, KRKA, Slovenia) with randomization into 4 parallel groups (n=108) for the patients receiving antihypertensive therapy during the screening, after washout 7-day period of Valsacor® 160 mg application with randomization into 8 parallel groups (n=22). Besides the dynamics of clinical BP, we evaluated the impact of therapy on pulse wave velocity, erectile function (in men) and the quality of life.

Results. The clinical BP in 130 patients with AH with age of 55.6 ± 11.5 years (65% women) at the moment of inclusion into the study was 157.6/95.1 mm Hg. The BP was reduced to 140.9/85.3 mm Hg on the 4-week of valsartan 80 or 160 mg application. Valsartan titration or the combination of valsartan and HCTZ on the 8-week helped to reduce BP to 135.2/83.5 mm Hg. The 16-week treatment showed the BP reduced to 129.2/79.4 mm Hg. ($p < 0.000001$). The therapy was statistically significant reducing the level of heart rate and did not affect aortic augmentation index and the condition of erectile function. The percentage of patients who had the departure from normal blood glucose levels, creatinine and potassium, did not increase since the beginning of the study till the 16-week of treatment. Adverse effects were observed in 9.2% of patients, the connection with the drugs was assessed as improbable and in one case as possible, the severity – was moderate or slight.

Conclusions:

1. Valsartan monotherapy and the combination of valsartan and HCTZ significantly reduce the systolic BP and diastolic BP to normal levels in patients with 1–2 degree arterial hypertension.
2. As a result of valsartan therapy and the combination with HCTZ the target BP values were achieved at 91% of all patients involved in the study.
3. Valsartan monotherapy and the combination of valsartan and HCTZ led to heart rate reduction and did not affect aortic augmentation index.
4. Therapeutic effect was very good in 89.1% of the patients and good – in 7.0%.
5. The overall clinical efficiency was measured as extremely high in 73.4% of patients, very high – in 15.6% and high – in 6.3%.
6. On assessing the impact of the therapy on the quality of life of patients we noted that 78.7% of patients were in good health, and in 18.1% of cases the treatment did not worsen the general well-being of the patient.

Key words: arterial hypertension, combined antihypertensive therapy, valsartan, hydrochlorothiazide.

trukhiniv@mail.ru

For citation: Chazova I.E., Martyniuk T.V. The first results of an international clinical trial VICTORY: the efficacy and safety of antihypertensive valsartan monotherapy and the fixed combination of valsartan and hydrochlorothiazide using different dose regimes in patients with 1–2 degree arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2015; 12 (2): 71–82.

Артериальная гипертензия (АГ) представляет собой важнейший фактор риска развития болезней системы кровообращения – сердечно-сосудистых (ССЗ) и цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), которые являются ведущими причинами смертности населения в нашей стране. Доля умерших от болезней системы кровообращения среди всех причин составляет более 55% [1]. Медико-социальная значимость АГ определяется значительной распространенностью повышенного артериального давления (АД) среди взрослого населения. В российской популяции, как показали данные исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации) при анализе выборки, состоявшей из 15 571 человека в возрасте 25–64 лет в 10 субъектах Российской Федерации, распространенность АГ среди мужчин достигает 45,4%, а среди женщин – 41,6% [2].

Цель лечения больных АГ остается неизменной на протяжении многих лет – это максимальное снижение риска развития фатальных и нефатальных ССЗ, ЦВЗ, а также хронической болезни почек [3, 4]. Для ее достижения необходимы снижение АД до целевых уровней, коррекция всех модифицируемых факторов риска (курение, дислипидемия, гипергликемия, ожирение и др.), предупреждение/замедление темпа прогрессирования ССЗ, ЦВЗ и почечных заболеваний. В 2013 г. целевым для всех категорий больных определен уровень АД <140/90 мм рт. ст. [3]. Исключение составляют больные АГ с сахарным диабетом (СД), для которых целевой уровень АД <140/85 мм рт. ст.

Для лечения АГ рекомендованы пять основных классов антигипертензивных препаратов (АГП): ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов АТ II (БРА), антагонисты кальция, β-адреноблокаторы и диуретики, для которых в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях доказана способность предупреждать развитие сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [3, 4]. Указанные классы АГП применяются для стартовой и поддерживающей терапии, как в виде монотерапии, так и в составе комбинаций.

БРА – это мощный и часто используемый класс препаратов для лечения АГ с большой доказательной базой в отношении кардио-, нефропротекции и снижения риска ССО. В значительном числе рандомизированных клинических исследований показана способность БРА замедлять темп развития и прогрессирования разных поражений органов-мишеней: уменьшение гипертрофии левого желудочка, включая ее фиброзный компонент, уменьше-

ние микроальбуминурии, протеинурии, замедление темпа снижения функции почек, улучшение прогноза при хронической сердечной недостаточности [3–5]. Антигипертензивная эффективность БРА не зависит от активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, пола и возраста пациента. В отличие от ИАПФ у БРА нет феномена «ускользания» антигипертензивного эффекта, поскольку их действие не зависит от пути образования ангиотензина II, что определяет мощность антигипертензивного эффекта [3]. Визитной карточкой сартанов является наиболее высокая приверженность пациентов лечению за счет высокой эффективности и меньшего числа побочных эффектов (кашель) [4, 5].

Целью исследования VICTORY явилась оценка эффективности и безопасности монотерапии валсартаном в разных дозовых режимах (Вальсакор® 80, 160, 320 мг) и его фиксированной комбинации с гидрохлоротиазидом (ГХТ) в разных дозовых режимах [Вальсакор® Н160 (валсартан 160 мг + ГХТ 12,5 мг), Вальсакор® Н320 (валсартан 320 мг + ГХТ 12,5 мг), Вальсакор® НД320 (валсартан 320 мг + ГХТ 25 мг)] в достижении целевого уровня АД у пациентов с АГ 1–2-й степени.

Для достижения данной цели были поставлены следующие **задачи исследования:**

1. Оценка влияния исследуемых препаратов на эластичность артерий.
2. Сравнение абсолютных средних величин достигнутого снижения центрального и периферического АД относительно исходных значений.
3. Сравнение изменений скорости пульсовой волны (СПВ) в центральных и периферических артериях относительно исходных значений.
4. Оценка влияния исследуемых препаратов на аортальный индекс аугментации.
5. Сравнительный анализ основных конечных точек исследования в подгруппах пациентов, получавших монотерапию и комбинированное лечение.
6. Оценка влияния исследуемых препаратов на эректильную функцию у мужчин путем анкетирования перед началом и через 16 (20) нед лечения, а также сравнение соответствующих эффектов монотерапии и комбинированного лечения.
7. Определение частоты нежелательных явлений.

Материал и методы

Рандомизированное открытое проспективное международное многоцентровое исследование VICTORY

проводилось в Чешской Республике, России, Словении, Хорватии и Украине. В нашей стране координация исследования осуществлялась членом-корреспондентом РАН, профессором И.Е.Чазовой. Пациенты включались в 7 городах страны в 8 клинических центрах, возглавляемых профессором М.В.Архиповым (Екатеринбург); профессором А.С.Галавичем (Казань); профессором Ю.И.Гринштейном (Красноярск); профессором О.Д.Остроумовой (Москва); профессором С.В.Недогодой (Волгоград); к.м.н. О.П.Ротарь (Санкт-Петербург); д.м.н. Л.А.Хаишевой (Ростов-на-Дону).

Популяцию больных в исследовании составили мужчины и женщины с гипертонической болезнью (1–2-я степень АГ):

- систолическое АД (САД) – 140–179 мм рт. ст.;
- диастолическое АД (ДАД) – 90–109 мм рт. ст. (критерии Европейских рекомендаций по АГ 2007 г.) [6].

Кроме того, **критериями включения** в исследование были: возраст старше 18 лет, адекватная контрацепция у женщин детородного возраста, согласие подписать письменное информированное согласие.

Критериями неключения явились:

- Вторичная АГ (реноваскулярная АГ, АГ, обусловленная эндокринными заболеваниями, такими как феохромоцитомы, первичный гиперальдостеронизм, синдром Иценко–Кушинга и акромегалия, злокачественная рефрактерная АГ).
- Гиповолемия, обусловленная диетой с ограничением соли, диализом, диареей или рвотой.
- Гемодинамически значимый аортальный стеноз, двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз почечной артерии единственной почки.
- Отек Квинке в анамнезе (наследственный, идиопатический или вызванный АГП).
- Гипертоническая энцефалопатия.
- Стенокардия или хроническая сердечная недостаточность, требующие лечения β-адреноблокаторами или блокаторами кальциевых каналов; острые ССЗ (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, транзиторная ишемическая атака, цереброваскулярный инсульт), развившиеся в течение предшествующих 3 мес.
- Острые заболевания печени, нарушение функции печени или другие острые расстройства (инфекции, обострения хронических заболеваний, травмы, хирургические вмешательства), возникшие в течение предшествующих 3 мес.
- Почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 60 мл/мин) или клинически значимые отклонения показателей сывороточного уровня креатинина и калия.
- СД, требующий лечения инсулином, или неконтролируемый СД с уровнем глюкозы натощак свыше 11 ммоль/л.
- Сопутствующее лечение, способное повлиять на окончательный терапевтический эффект препаратов исследования. Лекарственными препаратами, запрещенными к применению в ходе исследования, были: АГП любой группы вне зависимости от показания к их назначению (включая β-адреноблокаторы в качестве противоритмических средств), а также препараты, истощающие депо катехоламинов (ингибиторы моноамин-оксидазы и резерпин); лекарственные средства, которые могут вызывать повышение АД, – пероральные глюкокортикостероиды, гормональные контрацептивы, симпатомиметики; лекарственные средства, которые могут вызывать снижение АД, – наркотические анальгетики, нейролептики, циклические антидепрессанты, калийсберегающие диуретики (спиронолактон, триамтерен, амилорид), соли калия и/или калийсодержащие солизамениители.
- Патологические состояния, способные повлиять на приверженность исследуемому лечению или выживаемость пациентов (злокачественные новообразования, злоупотребление алкоголем, лекарственная зависимость, психические заболевания).

- Период беременности и лактации [у женщин детородного возраста выполнялся тест на беременность (моча)].
- Повышенная чувствительность к любому из исследуемых препаратов в прошлом.
- Участие в другом клиническом исследовании в течение 30 дней перед включением.
- Неспособность пациента соблюдать требования протокола исследования вне зависимости от причин.
- Отказ пациента сотрудничать с исследователем.
- Отсутствие подписанного информированного согласия.

Всего в исследование в нашей стране были включены 130 пациентов. Один пациент выбыл из-за развития серьезного нежелательного явления – гипертонического криза с неврологической симптоматикой, ставшего причиной экстренной госпитализации. Четверо больных отозвали информированные согласия по собственному желанию, в том числе вследствие возникновения нежелательных явлений, не требовавших отмены препарата. В статистический анализ всех рандомизированных пациентов (intention-to-treat) вошли данные 130, в заключительный анализ в соответствии с протоколом (per protocol) – 117, в анализ безопасности лечения (safety analysis) – 130 пациентов.

Доза валсартана, назначаемая на 1-м визите, зависела от предшествующей антигипертензивной терапии (АГТ). Ранее нелеченные пациенты начинали терапию препаратом в стартовой дозе 80 мг (Вальсакор® 80 мг, КРКА, Словения) и рандомизировались в 4 параллельные группы (n=108); рис. 1.

Для пациентов, получавших АГТ на момент скрининга, был предусмотрен отмывочный период в течение 7 дней, который проводился в целях безопасности в условиях стационара, а затем больные рандомизировались в 8 параллельных групп (n=22); рис. 2. Стартовая доза валсартана составляла 160 мг (Вальсакор® 160 мг). Пациенты, получавшие предшествующую АГТ и прекратившие прием АГП ранее чем за 1 нед до визита скрининга, включались в исследование без проведения отмывочного периода и начинали терапию со стартовой дозировки валсартана 160 мг.

Рандомизация пациентов производилась по телефону менеджером исследования на основании таблицы рандомизационных кодов, созданной при помощи компьютерной программы Random Allocation Software версии 1.0 производства IUMS.

Прием исследуемых препаратов осуществлялся 1 раз в день утром, в период с 7.00 до 10.00, за исключением дней контрольных визитов, когда пациенты не принимали АГП до измерения АД в исследовательском центре. Больным, получавшим АГТ, проводилось 5 визитов. Согласно графику допускалось отклонение от даты визита не более чем на 3 дня. Общая длительность лечения составляла 16 или 20 нед. У больных, не достигших целевого уровня АД, проводилась коррекция терапии в соответствии с рандомизационной схемой: они продолжали участие в исследовании до 6-го визита. Заключительное обследование проводилось на 16-й (20-й) неделе исследования. Процедуры исследования, в том числе оценки эффективности и безопасности, представлены в табл. 1.

Перед включением в исследование у пациентов проводился тщательный сбор анамнеза (история заболевания, факторы риска) и оценка риска развития ССО, отмечались демографические особенности (возраст, пол), проводилось физикальное обследование, включавшее ручное измерение АД методом Короткова, лабораторные исследования (общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи), съемка электрокардиограммы (ЭКГ). Указывались предшествующая АГТ, побочные эффекты, возникавшие ранее на фоне приема АГП. С целью оценки соответствия критериям включения пациентам, которые не предоставили результаты ЭКГ, выполненной в течение последних 6 мес, это обследование производилось в ходе их 1-го визита в исследовательский центр.

Опрос и физикальное обследование пациентов производились при каждом их визите в исследовательский

Рис. 2. Пациенты, получавшие лечение (начало лечения препаратом Вальсакор® 160 мг).

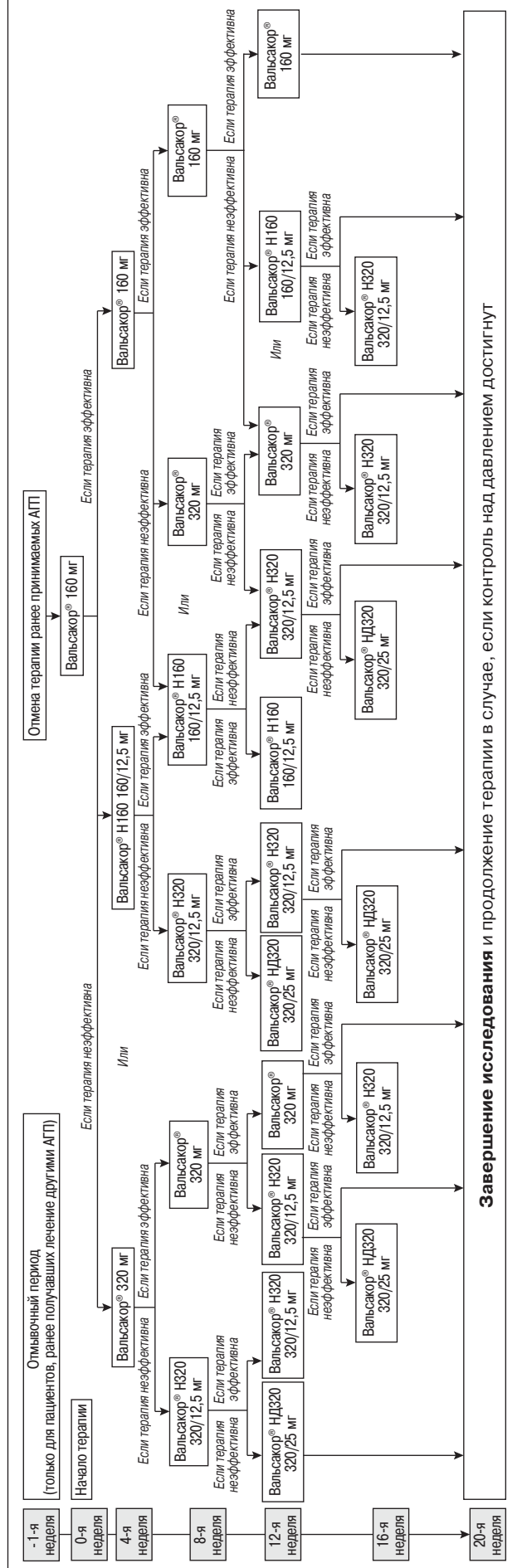


Таблица 1. Визиты в исследовании VICTORY

Визиты	-1-й	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й
Сроки, недели	-1-я	0-я	4-я	8-я	12-я	16-я	20-я
Подписание информированного согласия	X	X					
Оценка соответствия критериям включения	X	X					
Физикальное обследование	X	X	X	X	X	X	X
Измерение массы тела и роста	X	X				X	X
Измерение АД и ЧСС	X	X	X	X	X	X	X
ЭКГ		X					
Биохимический анализ крови (уровень глюкозы натощак, калия и креатинина)	X	X				X	X
Анализ мочи (на микроальбуминурию)	X	X				X	X
Тест на беременность	X						
Анкетирование с целью оценки эректильной функции (у мужчин)	X	X				X	X
Контроль приверженности лечению			X	X	X	X	X
Мониторинг нежелательных явлений	X	X	X	X	X	X	X
Измерение СПВ (подгруппа)		X				X	X

центр. Физикальное обследование было направлено на оценку изменений в состоянии здоровья пациентов, при этом особое внимание уделялось выявлению признаков развития нежелательных явлений. АД и частота сердечных сокращений (ЧСС) измерялись стандартными методами в ходе оценки соответствия пациентов критериям включения, а также с целью оценки эффективности лечения.

В ходе всех последующих визитов исследователь опрашивал пациентов о наличии каких-либо изменений в состоянии их здоровья со времени их последнего визита в исследовательский центр. Данные относительно применения сопутствующих препаратов регистрировались при 1-м и всех последующих визитах пациентов в исследовательский центр. Пациенты мужского пола в ходе 1-го и последнего визитов в исследовательский центр заполняли валидизированную анкету самооценки эректильной функции (IIEF-5).

Визиты проводились каждые 4 нед. Повторное лабораторное обследование выполнялось в конце исследования.

Оценка эффективности и безопасности проводилась на каждом визите. В случае достижения целевого уровня АД дозировка препарата не менялась, при его недостижении – доза увеличивалась в соответствии с рандомизацией. Пациентам, не достигшим целевого уровня АД на фоне монотерапии валсартаном в дозе 320 мг или ГХТ в дозе 25 мг, рекомендовалась фиксированная комбинация – Вальсакор® НД320 (320 мг + 25 мг) 1 раз в сутки.

Если через 16 нед лечения у больных в результате АГТ достигались целевые уровни АД, участие пациентов в исследовании завершалось. Если к 16-й неделе уровни АД превышали целевые, длительность наблюдения составляла 20 нед.

Пациенты, включенные в исследование, могли прекратить участие досрочно по собственному желанию, а также в случае низкой приверженности лечению (пропуск приема АГП 3 раза и более или пациент не принял более 20% препаратов в течение одного периода исследования (между двумя следующими друг за другом визитами), или пропуск одного из визитов. Другими причинами прекращения участия в исследовании явились: неэффективность лечения при сохраняющемся высоком, угрожающем здоровью уровне АД; снижение АД на очередном визите менее 90/60 мм рт. ст.; возникновение состояний, указанных в критериях исключения и серьезных или выраженных нежелательных реакций; прием препаратов, запрещенных во время исследования.

Дополнительное обследование пациентов из подгруппы изучения СПВ проводилось при помощи валидизированного аппарата Сфигмор на 0-й и 16-й (20-й) неделях лече-

ния у пациентов, включенных в соответствующую подгруппу. Кроме того, у этих пациентов проводилась оценка эластичности артерий. Измерение СПВ производилось на лучевой артерии той же руки, на которой измерялось АД. В ходе регистрации ЭКГ измерялась СПВ на сонной и бедренной артериях. Расчет проводился по формуле:

$$\text{СПВ (м/с)} = \frac{\text{расстояние (м)}}{\text{время распространения (с)}}$$

В подгруппу СПВ предполагалось включить 50 пациентов в 4 исследовательских центрах, однако по техническим причинам оценка СПВ на 1-м визите была проведена только у 36 пациентов, а на завершающем визите – у 25.

При оценке эффективности лечения **основной конечной точкой** исследования являлось **достижение целевого АД** в результате монотерапии валсартаном (Вальсакор®) или его комбинацией с ГХТ (Вальсакор® Н160, Вальсакор® Н320, Вальсакор® НД320) у пациентов с АГ 1–2-й степени. В исследовании критериями достижения целевого АД в соответствии с Европейскими рекомендациями по АГ (2007 г.) считалось снижение САД/ДАД как минимум до 140/90 мм рт. ст. или как минимум до 130/80 мм рт. ст. у пациентов с СД и в группах высокого и очень высокого риска развития ССО, в частности, при таких сопутствующих состояниях, как *инсульт, инфаркт миокарда, нарушение функции почек и протеинурия менее 1 г/сут.* Кроме того, оценивались абсолютные величины снижения среднего САД и среднего ДАД, достигнутого на момент окончания исследования – 16-я (20-я) неделя лечения – относительно исходных значений (0-я неделя).

Для оценки терапевтической эффективности АГП в отношении достижения целевого АД применялись следующие критерии:

- **Очень хороший** – к моменту окончания исследования достигнуто снижение АД <140/90 мм рт. ст. (<130/80 мм рт. ст. у пациентов с СД и высоким риском ССО).
- **Хороший** – достигнуто снижение САД как минимум на 10 мм рт. ст. и ДАД – как минимум на 5 мм рт. ст.
- **Удовлетворительный** – достигнуто снижение только САД как минимум на 10 мм рт. ст. или только ДАД как минимум на 5 мм рт. ст.
- **Неудовлетворительный** – САД снизилось менее чем на 10 мм рт. ст., ДАД – менее чем на 5 мм рт. ст.

При оценке терапевтической эффективности препаратов исследования учитывались такие дополнительные параметры, как отклонения среднего АД, а также САД и ДАД на момент окончания исследования относительно исходных значений; частота достижения целевых САД и ДАД за период исследования; доля пациентов, у которых не было

достигнуто целевое ДАД, однако оно снизилось на 10 мм рт. ст. и более относительно исходного значения (частота достижения терапевтического ответа); частота достижения целевого АД через 4, 8, 12 и 16 нед лечения; оценка влияния исследуемых препаратов на эректильную функцию мужчин за 16 нед лечения.

Общая клиническая эффективность препаратов исследования оценивалась в конце лечения на основании оценки достигнутого АД, наличия и тяжести нежелательных явлений в соответствии со следующими критериями:

- **Чрезвычайно высокая** – достигнуто снижение АД до 140/90 мм рт. ст. (130/80 мм рт. ст. у пациентов с СД и высоким риском ССО) или более низких значений при отсутствии нежелательных явлений.
- **Очень высокая** – достигнуто снижение АД до 140/90 мм рт. ст. (130/80 мм рт. ст. у пациентов с СД и высоким риском ССО) или более низких значений при наличии легких нежелательных явлений.
- **Высокая** – достигнуто снижение САД как минимум на 10 мм рт. ст. и ДАД как минимум на 5 мм рт. ст. при отсутствии нежелательных явлений.
- **Удовлетворительная** – достигнуто снижение АД до 140/90 мм рт. ст. либо более низких значений, или снижение САД как минимум на 10 мм рт. ст. и ДАД как минимум на 5 мм рт. ст. при наличии нежелательных явлений средней степени тяжести, которые не требовали отмены исследуемых препаратов; или было достигнуто снижение только САД как минимум на 10 мм рт. ст. или только ДАД как минимум на 5 мм рт. ст. при отсутствии нежелательных явлений.
- **Неудовлетворительная** – у пациента развились серьезные нежелательные явления, потребовавшие отмены исследуемых препаратов, или САД снизилось менее чем на 10 мм рт. ст., а ДАД – менее чем на 5 мм рт. ст.

У пациентов из подгруппы изучения СПВ оценивались различия между центральным и периферическим АД; влияние исследуемых препаратов на эластичность артерий согласно показателям СПВ и аортального индекса аугментации.

Влияние исследуемых препаратов на **качество жизни** пациента оценивалось при помощи анкеты, содержащей следующие вопросы/утверждения:

- Пациент чувствует себя хорошо (лучше, чем в ходе предшествующей АГТ).
- Исследуемое лечение не ухудшило общее самочувствие пациента.
- Нежелательные явления легкие и не беспокоят пациента.
- Нежелательные явления беспокоят пациента, однако у отмены исследуемых препаратов нет необходимости.
- Исследуемые препараты были досрочно отменены из-за развития тяжелых нежелательных явлений.

При оценке эффективности лечения **вторичными конечными точками** были:

- оценка влияния исследуемых препаратов на эластичность артерий и аортальный индекс аугментации, сравнение абсолютных (средних) величин достигнутого снижения центрального и периферического АД относительно исходных значений; сравнение СПВ в центральных и периферических сосудах;
- оценка влияния исследуемых препаратов на эректильную функцию у мужчин путем их анкетирования перед началом и через 16 (20) нед лечения;
- оценка частоты нежелательных явлений.

При 1-м визите изучались возможные показатели безопасности (общая частота нежелательных явлений; общая частота нежелательных явлений, связанных с исследуемыми препаратами; частота нежелательных явлений/реакций, стратифицированная по их виду; частота случаев досрочного выбывания пациентов из-за причин, связанных с безопасностью лечения) с помощью опроса и физического обследования. На каждом последующем визите проводился мониторинг нежелательных явлений. В интервале между визитами исследования пациенты должны были сообщать врачу о появлении жалоб.

Статистические методы

Количественные переменные описывались числом пациентов, $M \pm m$. Различия считались статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$. Для оценки разницы между средними значениями двух величин (переменных), измеряемых в одной и той же статистической совокупности, применялся z-тест. Для интервальной оценки разницы между средними значениями использовался асимптотический 95% доверительный интервал. Для малых подгрупп t-тест использовался для оценки разности между средними для двух переменных, оцениваемых в одной популяции. Аналогично 95% доверительный интервал для нормальной случайной величины с неизвестной дисперсией использовался для интервальной оценки малых подгрупп. Кроме того, использовались дополнительные тесты (с большей надежностью, но меньшей мощностью) для исключения возможности серьезной статистической ошибки. Для выполнения статистического анализа использовалось программное обеспечение Microsoft Office Excel 2013.

Результаты и обсуждение

Результаты терапии анализировались у 130 пациентов с АГ (35% мужчин и 65% женщин) в среднем возрасте $55,6 \pm 11,5$ года (25–80).

Средняя масса тела составляла $82,9 \pm 16,3$ кг на 1-м визите и достоверно не менялась к 4-му визиту ($82,9 \pm 16,1$ кг через 16 нед). Средний индекс массы тела составил $29,2 \pm 4,8$ кг/м² на 1-м визите и $29,16 \pm 4,8$ кг/м² к концу исследования.

У 20 (15%) больных АГ отмечалась гиперхолестеринемия, у 18 (14%) – гиперлипидемия, у 8 (6%) – гипертриглицеридемия (табл. 2). Признаки метаболического синдрома имели место у 40 (31%) пациентов, у 14 (11%) пациентов – СД типа 2. У 7% пациентов были выявлены сопутствующие респираторные заболевания, у 20% – заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и печени, у 14% – заболевания почек. 19% больных имели неврологические и двигательные нарушения. 23% пациентов перенесли разные хирургические вмешательства. В общей группе больных курили 33 (25%) пациентов, употребляли алкоголь – 29 (22%).

У 16 (12%) пациентов отмечалась хроническая ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда перенесли 2% больных. 1% пациентов проводилось эндоваскулярное или хирургическое лечение ишемической болезни сердца. Заболевания периферических артерий имелись у 2% больных, ЦВЗ – у 2%.

При анализе ЭКГ до включения в исследование отклонений не было отмечено у 48% больных. У 52% пациентов выявлялись отклонения от нормы, среди которых наиболее часто имелась гипертрофия левого желудочка (27%), кроме того, отмечались: гипертрофия левого предсердия (3%), перегрузка левого желудочка (2%).

Предшествующую АГТ к моменту включения в исследование получали 18% больных, из них только 6% пациентов – монотерапию (табл. 3). 12% пациентов ранее получали комбинацию АГП ($n=16$), включавшую 2 или 3 АГП (табл. 4).

74,6% больных в течение 30 дней, предшествующих включению в исследование, не получали сопутствующей терапии. Ацетилсалициловую кислоту в средней дозе 77,3 мг в течение последних 30 дней до начала клинического исследования принимали только 8,5% пациентов. Аторвастатин в средней дозе 20 мг принимали 10,8% больных, симвастатин 16,7 мг – 2,3%, розувастатин 7,5 мг – 1,5% (см. табл. 4). Разные противодиабетические средства получали 16,2% пациентов. Антиагреганты и дезагреганты назначались 10,1% больных.

Режим дозирования валсартана и его комбинации с ГХТ

В начале исследования (1-й период) монотерапию валсартаном в дозе 80 мг получали 82% больных, 160 мг – 18%. Через 4 нед лечения (2-й период) целевого АД достигли 45% больных, получавших валсартан 80 мг, и 42% –

из группы 160 мг (табл. 5). Таким образом, титрация валсартана до 320 мг потребовалась 3% пациентов, назначение валсартана 160 мг в сочетании с ГХТ 12,5 мг – 8% больных. Через 8 нед лечения (3-й период) 43% больных продолжали принимать валсартан 80 мг, 23% – валсартан 160 мг, 12% – валсартан 320 мг и 12% – валсартан 160 мг + ГХТ 12,5 мг. 5% больных потребовалось назначение фиксированной комбинации валсартана 320 мг и ГХТ 12,5 мг. В дальнейшем в течение 4-го периода к 16-й неделе наблюдения доля последних увеличилась до 15%. К 5-му визиту 90% пациентов завершили участие в исследовании. К 20-й неделе (6-й визит) 4% больных продолжали прием валсартана 80 мг, 1% – валсартана 160 мг +

ГХТ 12,5 мг, 2% – валсартана 320 мг + ГХТ 12,5 мг. 3% больных доза ГХТ в фиксированной комбинации с валсартаном 320 мг была увеличена до 25 мг.

Интересные результаты были получены при оценке приверженности терапии. Только 1% больных пропустили более 20% приемов препаратов исследования в течение первых 4 нед лечения, 1% больных – за 2-й период (4–8 нед), в дальнейшем ни у одного пациента не наблюдалось нарушения приверженности. Из 14 пациентов, продолживших лечение до 6-го визита, ни один не пропустил прием препарата на каком-либо из визитов.

Для оценки эффективности лечения анализировались частота достижения целевых значений АД, терапевтический эффект и общая клиническая эффективность, а также влияние терапии на качество жизни пациентов. Помимо выборки, включавшей всех пациентов, участвовавших в исследовании (n=130), отдельно изучались выборки пациентов, у которых проводилась оценка СПВ (n=25), продолжалось лечение до 6-го визита (n=14) и достигалась доза препарата Вальсакор® Н320 (320 мг + 12,5 мг) и Вальсакор® НД320 (320 мг + 25 мг) (n=20).

В общей группе пациентов за 4 нед монотерапии валсартаном 80 или 160 мг отмечалось снижение САД/ДАД с 157,6/95,1 до 140,9/85,3 мм рт. ст. (-16,6/8,1 мм рт. ст., $p<0,000001$); рис. 3, 4. Дальнейшая титрация дозы валсартана или при необходимости назначение фиксированной комбинации валсартана и ГХТ 12,5 мг к 8-й неделе лечения приводило к дополнительному снижению АД до 135,2/83,5 мм рт. ст. (-6,1/5,4 мм рт. ст., $p<0,000001$). Среднее АД к 12-й неделе лечения составило 131,8/80,9 мм рт. ст. (-3,4/2,3 мм рт. ст., $p<0,0001$) и к 16-й неделе – 129,2/79,4 мм рт. ст. (-2,6/2,3 мм рт. ст., $p<0,003$). За 16-недельный период наблюдения среднее снижение АД составило -28,4/15,8 мм рт. ст. ($p<0,000001$).

Таблица 2. Сопутствующие заболевания и факторы риска

	п	%
Курение	33	25
Употребление алкоголя	29	22
Респираторные заболевания	9	7
Заболевания ЖКТ и печени	26	20
Заболевания почек	18	14
Метаболический синдром	40	31
СД типа 2	14	11
Гиперлипидемия	18	14
Гиперхолестеринемия	20	15
Гипертриглицеридемия	8	6
Неврологические и двигательные нарушения	25	19
Хирургические вмешательства в анамнезе	30	23
Аллергические реакции	9	7

Таблица 3. АГП, применявшиеся для лечения АГ у больных до включения в исследование VICTORY

	Число пациентов			Средняя доза	Средняя продолжительность
	п	% (1)	% (2)		
Отсутствие предшествующего лечения АГ	106	44,9			
Предшествующая АГТ	24	10,2			
• эналаприл	3	1,3	2,3	36,67	6,33
• каптоприл	2	0,8	1,5	25	6
• бисопролол/индапамид	1	0,4	0,8	2,5/1,5	18/0
• периндоприл/амлодипин/индапамид	1	0,4	0,8	2/0/6,25	12/0/12
• индапамид/амлодипин/эналаприл	1	0,4	0,8	1,5/0/10	1/0/1
• бисопролол/амлодипин	1	0,4	0,8	2,5/2,5	12/0
• кандесартан/индапамид	1	0,4	0,8	4/7,5	19/0
• лозартан/ГХТ	1	0,4	0,8	50/12,5	24/0
• рамиприл/ГХТ	1	0,4	0,8	10/0	23/0
• эналаприл/атенолол	1	0,4	0,8	5/12,5	6/0
• атенолол/хлорталидон	1	0,4	0,8	50/12,5	9/0
• рамиприл	1	0,4	0,8	5	24
• эналаприл/бисопролол	1	0,4	0,8	20/0	4/0
• лозартан/амлодипин	1	0,4	0,8	50/0	24/0
• небиволол/валсартан	1	0,4	0,8	5/0	18/0
• периндоприл/индапамид	1	0,4	0,8	2/0,63	2/0
• амлодипин/моксонидин/метопролол	1	0,4	0,8	20/0,4/50	6/0/6
• метопролол	1	0,4	0,8	25	12
• моксонидин/периндоприл/амлодипин	1	0,4	0,8	0,4/0/5	12/0/10
• бисопролол/лизиноприл	1	0,4	0,8	25/0	12/0
• лозартан	1	0,4	0,8	50	15

В группе пациентов, получавших лечение препаратом Вальсакор® Н320 (320 мг + 12,5 мг) и Вальсакор® НД320 (320 мг + 25 мг), за первые 4 нед монотерапии валсартаном 80 или 160 мг отмечалось снижение САД/ДАД со 163,8/97,3 до 151,3/88,3 мм рт. ст. (-12,4/-8,9 мм рт. ст., $p<0,00002$); рис. 5, 6. За 2-й период лечения САД достоверно не изменялось. Дальнейшая титрация дозы валсартана или, при необходимости, назначение фиксированной комбинации валсартана и ГХТ 12,5 мг к 8-й неделе лечения приводили к дополнительному снижению АД до 150,7/92,1 мм рт. ст. (-0,6/3,7 мм рт. ст., $p<0,001$). В результате исследования среднее АД к 12-й неделе лечения составило 142,6/86,2 мм рт. ст. (-8,1/-5,7 мм рт. ст., $p<0,004$) и к 16-й неделе – 135,2/82,5 мм рт. ст. (-7,5/-3,8 мм рт. ст., $p<0,003$). За 16-недельный период наблюдения среднее снижение АД составило -28,6/-10,9 мм рт. ст. ($p<0,000001$). У больных, продолжавших лечение до 6-го визита (20-я неделя), динамика САД от 16 к 20-й неделе оказалась недостоверной: 137,4 мм рт. ст. – на 16-й неделе и 137,0 – к 20-й. ДАД с 84,4 мм рт. ст. (16-я неделя) недостоверно снизилось до 81,9 мм рт. ст.

Таким образом, при анализе динамики САД как в общей группе больных в исследовании, так и в группе па-

циентов, потребовавших для достижения целевых значений АД назначения комбинированной высокодозовой терапии, отмечалось достоверное дозозависимое снижение уровня САД. Незначимое различие между САД, определенным на 4 и 8-й неделях исследования в подгруппе пациентов, достигших целевого значения АД после назначения препаратов Вальсакор® Н320 (320 мг + 12,5 мг) и Вальсакор® НД320 (320 мг + 25 мг), можно объяснить тем, что на старте исследования все пациенты получали низкие дозы препаратов, оказавшиеся недостаточными. Титрация дозы от более низкой недостаточной к менее низкой недостаточной, не оказала достоверного влияния на уровень САД, что было достигнуто после повышения доз препаратов до высокой. Достоверное ($p=0,03272$) повышение уровня ДАД на 3-м визите в сравнении со 2-м у пациентов, достигших целевого уровня АД при применении препаратов Вальсакор® Н320 (320 мг + 12,5 мг) и Вальсакор® НД320 (320 мг + 25 мг), можно связать с эффектом привыкания при применении низких дозировок валсартана, а последующее снижение уровня ДАД – с переходом от монотерапии к комбинированной терапии.

Таблица 4. Сопутствующая терапия

	Число пациентов			Средняя доза
	n	% (1)	% (2)	
Отсутствие сопутствующей терапии в течение 30 дней перед скринингом	97	74,6		
Наличие сопутствующей терапии в течение 30 дней перед скринингом	33	25,4		
• аторвастатин	14	10,8	42,4	20
• метформин	13	10,0	39,4	842,31
• ацетилсалициловая кислота	11	8,5	33,3	77,27
• симвастатин	3	2,3	9,1	16,67
• гликлазид	3	2,3	9,1	66,67
• глибенкламид	3	2,3	9,1	4,17
• магния гидроксид	3	2,3	9,1	14,3
• розувастатин	2	1,5	6,1	7,5
• магния гидроксид + витамин В ₆	1	0,8	3,0	–
• гидроксида железа (III) полимальтозный комплекс	1	0,8	3,0	100
• бекламетазон	1	0,8	3,0	2
• глибенкламид + метформин	1	0,8	3,0	2,5
• варфарин	1	0,8	3,0	5
• вилдаглиптин	1	0,8	3,0	100
• пантопразол	1	0,8	3,0	40
• метопролол	1	0,8	3,0	50
• клопидогрел	1	0,8	3,0	75
• Кардиомагнил	1	0,8	3,0	75
• нитроглицерин	1	0,8	3,0	40

Таблица 5. Терапия валсартаном и валсартаном в комбинации с ГХТ в период исследования

	1-й период		2-й период		3-й период		4-й период		5-й период	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Нет данных	2	2	4	3	6	5	7	5	117	90
Вальсакор® (80 мг)	107	82	58	45	56	43	51	39	5	4
Вальсакор® (160 мг)	21	16	54	42	30	23	31	24	0	0
Вальсакор® (320 мг)	0	0	4	3	16	12	12	9	0	0
Вальсакор® Н160 (160/12,5 мг)	0	0	10	8	15	12	10	8	1	1
Вальсакор® Н320 (320/12,5 мг)	0	0	0	0	7	5	19	15	3	2
Вальсакор® НД320 (320/25 мг)	0	0	0	0	0	0	0	0	4	3
	128	100	130	100	130	100	130	100	130	100

Рис. 3. САД в течение исследования у всех больных.

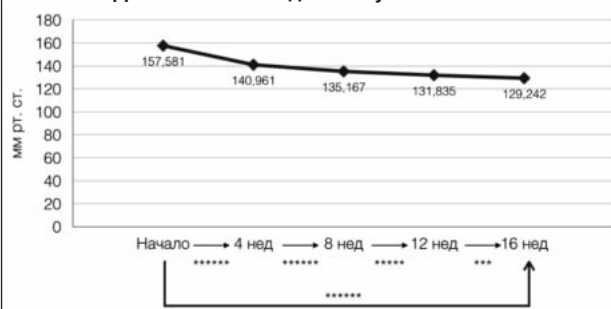


Рис. 4. ДАД в течение исследования у всех больных.

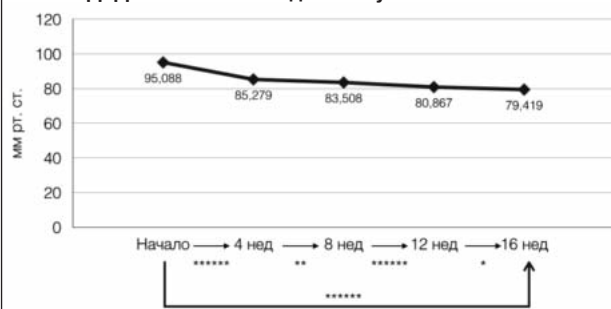


Рис. 5. САД в течение исследования у пациентов, получавших лечение препаратом Вальсакор® Н320 (320 мг + 12,5 мг) и Вальсакор® НД320 (320 мг + 25 мг).

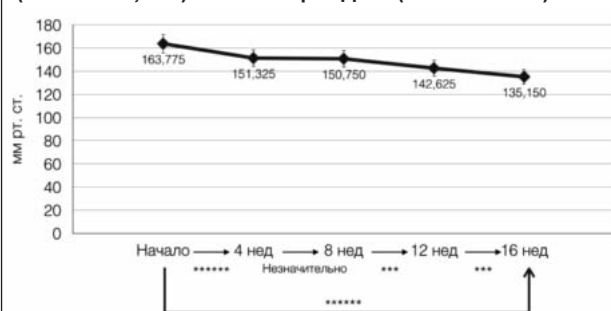
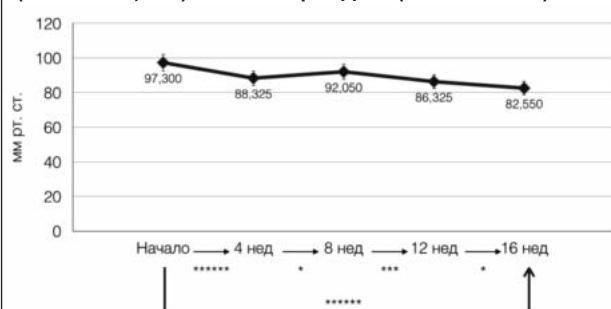


Рис. 6. ДАД в течение исследования у пациентов, получавших лечение препаратом Вальсакор® Н320 (320 мг + 12,5 мг) и Вальсакор® НД320 (320 мг + 25 мг).



В подгруппе пациентов, достигших 6-го визита, отмечено достоверное дозозависимое снижение уровня САД с 156,1 до 137,0 мм рт. ст. Среди пациентов, получавших Вальсакор® НД320, валсартан + ГХТ, 320 мг + 25 мг, в последнем периоде у 3 пациентов отмечалось снижение САД на 25, 15 и 19%, и у 1 пациента отмечено отсутствие эффекта терапии на САД, что можно объяснить индивидуальной нечувствительностью к валсартану и ГХТ или потребностью в назначении третьего АГП. Среди пациентов, получавших Вальсакор® НД320, валсартан + ГХТ, 320 мг + 25 мг, в последнем периоде у 3 пациентов отмечалось снижение ДАД на 25, 16 и 20%, и у 1 пациента в 1-м периоде отмечено снижение ДАД на 24%. Начиная со 2-го периода

Таблица 6. Достижение целевых значений АД у всех пациентов в исследовании VICTORY

	п	%	п	%	п	%
После 4 нед	66	51	62	48	130	100
После 8 нед	93	72	33	25	130	100
После 12 нед	103	79	21	16	130	100
После 16 нед	118	91	6	5	130	100

Таблица 7. Достижение целевых значений АД у пациентов с 6 визитами

	Достигнуто		Не достигнуто		Всего	
	п	%	п	%	п	%
После 4 нед	8	57	6	43	14	100
После 8 нед	8	57	6	43	14	100
После 12 нед	12	86	2	14	14	100
После 16 нед	8	57	6	43	14	100
После 20 нед	11	79	3	21	14	100

лечения отмечено отсутствие эффекта терапии на ДАД, что можно объяснить эффектом привыкания и развитием индивидуальной нечувствительности к валсартану и ГХТ.

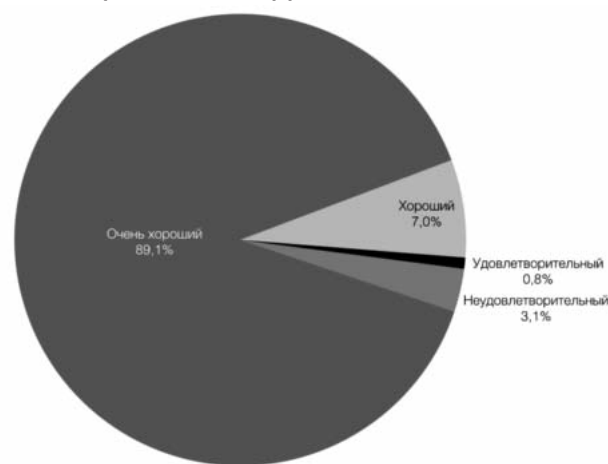
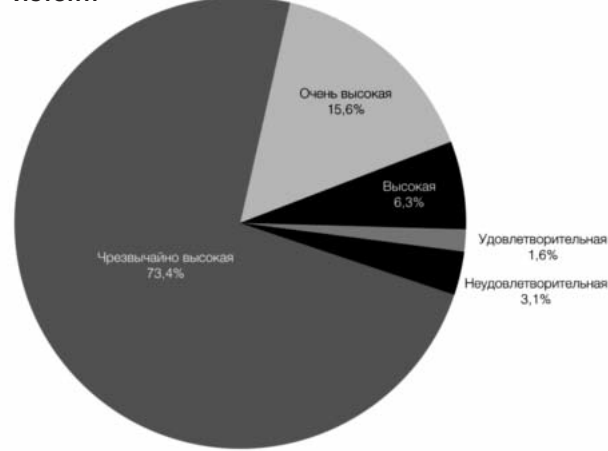
В ходе исследования за 1-й период лечения целевой уровень АД был достигнут у 51% больных (табл. 6). В дальнейшем доля больных с целевым АД увеличивалась к 8-й неделе до 72%, к 12-й – до 79%, к 16-й – до 91%. Обращает на себя внимание, что у больных с 6 визитами к 4 и 8-й неделе лечения целевого АД достигали 57% (табл. 7). К 12-й неделе доля этих больных увеличивалась до 86%, однако в последующем к 16-й неделе снижалась до 57% и к 20-й неделе повышалась до 79%.

При изучении терапевтического эффекта валсартана и его комбинации с ГХТ в финале исследования целевые значения АД были достигнуты у 89,1% больных («очень хорошо»); рис. 7. У 7,0% пациентов САД снизилось не менее чем на 10 мм рт. ст. и ДАД – не менее чем на 5 мм рт. ст. («хорошо»). У 0,8% пациентов отмечалось снижение САД не менее чем на 10 мм рт. ст. или ДАД – не менее чем на 5 мм рт. ст. («удовлетворительно»). У 3,1% пациентов терапевтический эффект оценивался как «неудовлетворительный» (САД снизилось не менее чем на 10 мм рт. ст. и ДАД – не менее чем на 5 мм рт. ст.).

Общая клиническая эффективность оценивалась как чрезвычайно высокая у 73,4% пациентов, очень высокая – 15,6%, высокая – 6,3%, удовлетворительная – 1,6%, неудовлетворительная – 3,1% больных (рис. 8).

Исходная ЧСС 72,9 уд/мин к 4-й неделе лечения достоверно снизилась до 71,1 уд/мин ($p < 0,01$). После незначительного изменения ЧСС за 2-й период лечения в течение 3-го периода ЧСС вновь достоверно уменьшилась с 70,9 до 70,1 уд/мин ($p < 0,04$). К концу исследования (16-я неделя) она достоверно снизилась до 70,1 уд/мин ($p < 0,00005$ по сравнению с исходной). В подгруппе пациентов, получавших Вальсакор® Н320 (320 мг + 12,5 мг) и Вальсакор® НД320 (320 мг + 25 мг), исходная ЧСС 74,5 уд/мин к 4-й неделе лечения достоверно снизилась до 71,7 уд/мин ($p = 0,03$). В течение последующих периодов лечения достоверной динамики ЧСС не отмечалось. К концу исследования (16-я неделя) достоверно снизилась до 68,9 уд/мин ($p < 0,006$ по сравнению с исходной), что свидетельствует о том, что валсартан и его комбинация с ГХТ оказывают позитивное действие на ЧСС. В подгруппе пациентов, достигших 6-го визита, статистически достоверного влияния терапии на ЧСС не отмечено.

При анализе параметров оценки СПВ у всех больных САД на лучевой артерии достоверно снизилось со 151,3/88,3 до 135,1/85,7 мм рт. ст. (-19,3/-6,4 мм рт. ст.). Снижение САД оказалось высокодостоверным ($p < 0,000001$), снижение ДАД – незначительным.

Рис. 7. Терапевтический эффект в исследовании VICTORY.**Рис. 8. Общая клиническая эффективность в исследовании VICTORY.**

При оценке САД в аорте у всех больных САД достоверно снизилось со 138,1/88,3 до 117,9/89,6 мм рт. ст. (-23,0/-11,3 мм рт. ст.). Снижение САД и ДАД оказалось высокодостоверным ($p < 0,000001$), снижение ДАД – незначительным (рис. 9, 10).

Индекс аугментации аорты в ходе исследования изменился незначительно – с 21,8 до 21,9 ($p = 0,57$). СПВ снизилась с 10,9 до 9,7 м/с ($p = 0,04$). К 16-й неделе лечения 78,7% больных сообщали о том, что чувствуют себя хорошо (рис. 11). 18,1% пациентов указали, что лечение не ухудшило общее самочувствие. У 0,8% больных отмечались легкие нежелательные явления, которые не беспокоили больных. У 1,6% больных нежелательные явления причиняли беспокойство, но не требовали отмены лечения. Только у 0,8% больных препараты были отменены из-за развития серьезного нежелательного явления.

При оценке безопасности терапии в течение исследования клинически значимых изменений лабораторных показателей не наблюдалось. К 16-й неделе лечения уровни глюкозы, калия и креатинина оказались нормальными у подавляющего большинства больных. Следует обратить внимание, что данные биохимического анализа крови были представлены только у 12 больных из 14, получавших терапию в течение 20 нед. Уровень глюкозы был в норме у 9 (75%) больных, у 3 (25%) больных незначительно выросли значения глюкозы от 3 до 7 мм, уровень калия был в норме у 12 (100%) больных, уровень креатинина был в норме у 10 (83%) больных, у 2 (17%) больных уровень креатинина был увеличен на 24% и 51%.

Пациенты хорошо переносили назначенные АГП исследования. Нежелательные явления отмечались у 9,2% пациентов. Их связь с препаратами оценивалась как маловероятная и только в одном случае – как возможная, тяжесть –

Рис. 9. САД в аорте у пациентов в ходе исследования.

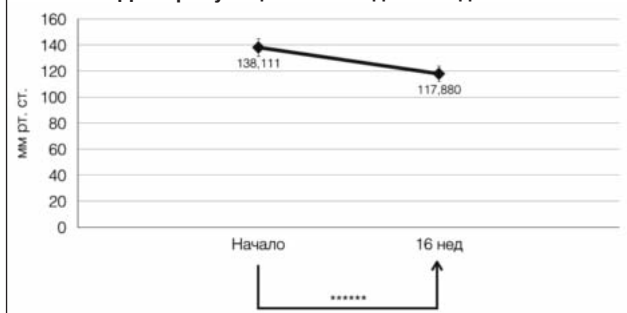


Рис. 10. ДАД в аорте у пациентов в ходе исследования.

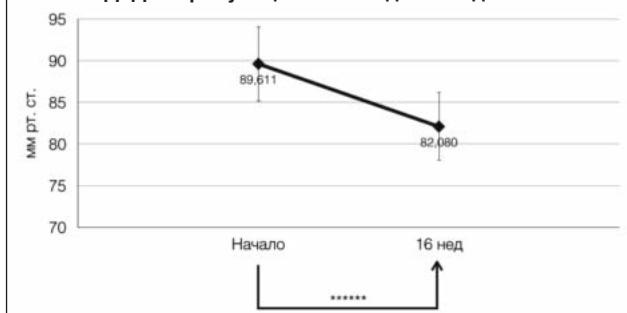
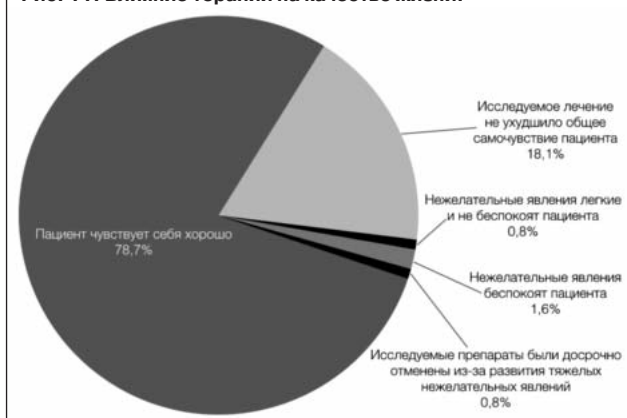


Рис. 11. Влияние терапии на качество жизни.



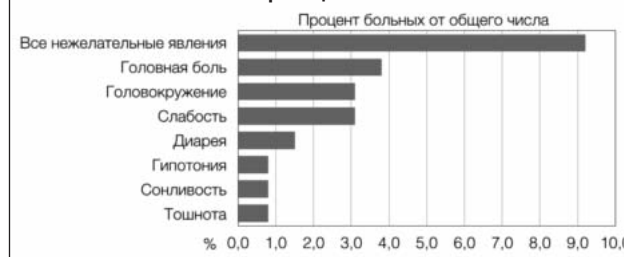
как средняя или слабая. Все нежелательные реакции были ожидаемыми. Наиболее часто больные отмечали возникновение головной боли (3,8%), головокружений (3%) и слабости (3%). Более редко возникали диарея (1,6%), гипотония (0,8%), сонливость (0,8%) и тошнота (0,8%); рис. 12.

Случаев выбывания пациентов из исследования из-за развития нежелательных лекарственных реакций не было.

Влияния валсартана в виде монотерапии или в комбинации с ГХТ на эректильную функцию пациентов мужского пола не было выявлено, что во многом объясняется изначально отсутствием эректильной дисфункции. Так, при оценке эректильной функции среднее значение повысилось с 21,2 до 21,6 ($p < 0,05$).

Таким образом, целью представленного клинического исследования была оценка эффективности и безопасности препаратов Вальсакор® (валсартан 80, 160, 320 мг) и Вальсакор® Н160 (валсартан + ГХТ, 160 мг + 12,5 мг), Вальсакор® Н320 (валсартан + ГХТ, 320 мг + 12,5 мг), Вальсакор® НД320 (валсартан + ГХТ, 320 мг + 25 мг) в достижении целевого уровня АД у пациентов с АГ 1–2-й степени. Исследуемые препараты, содержащие валсартан в виде монопрепарата или в комбинации с ГХТ, оказывают мощное антигипертензивное действие и применяются в рутинной практике для лечения АГ [7, 8]. Валсартан хорошо известен как исследователям, так и практикующим врачам. Он является селективным БРА (типа АТ₁) для приема внутрь, небелковой природы.

Рис. 12. Нежелательные реакции.



Монотерапия валсартаном у пациентов с АГ была изучена в ряде клинических исследований [9–11]. Авторы отметили высокую эффективность и хорошую переносимость препарата, а также дозозависимый характер гипотензивного действия.

По данным обширного рандомизированного двойного слепого клинического исследования ValTop, включавшего 3776 пациентов с АГ 1–2-й степени, G.Parati и соавт. показали, что терапия высокими дозами валсартана (320 мг/сут; $n=1876$) в течение 4 нед обеспечивала более выраженное снижение АД, чем терапия валсартаном в дозе 160 мг/сут ($n=1900$). При этом переносимость обоих режимов приема была удовлетворительной, и прием высоких доз не сопровождался более частым развитием побочных эффектов [12]. При повторном применении валсартана максимальное снижение АД, вне зависимости от дозы, достигается через 2–4 нед и поддерживается на достигнутом уровне при длительной терапии. Одновременное применение с ГХТ позволяет достичь значимого дополнительного снижения АД, что и было убедительно продемонстрировано в исследовании VICTORY. Максимальный гипотензивный эффект валсартана и комбинации валсартана и ГХТ развивается в течение 2–4 нед, а у некоторых пациентов – 4–8 нед, что определило длительность интервала между визитами. При недостижении целевого уровня АД рекомендуется увеличение дозы препарата или применение комбинированного препарата, содержащего валсартан и ГХТ.

Пациентам, не достигшим целевого уровня АД на фоне монотерапии валсартаном в дозе 320 мг или ГХТ в дозе 25 мг, рекомендуется фиксированная комбинация – Вальсакор® Н320 (320 мг + 12,5 мг) и Вальсакор® НД320 (320 мг + 25 мг) 1 раз в сутки.

Исследование показало, что валсартан в монотерапии и комбинации с ГХТ достоверно снижает уровень САД и ДАД до нормальных значений. Целевые значения АД были достигнуты у 91% всех пациентов, участвовавших в исследовании, и у 79% пациентов, участвовавших в исследовании в течение 20 нед. Более низкий процент достижения целевого уровня АД в последней группе связан с тем, что до 20 нед продолжали лечение те пациенты, которым требовались более высокие дозировки препаратов, а также пациенты, нечувствительные к валсартану и ГХТ. С учетом величины выборки ($n=14$) доля таких пациентов оказалась менее значимой по сравнению с выборкой intent-to-treat ($n=130$). Терапия достоверно снижала уровень ЧСС, не влияла на индекс аугментации аорты, состояние эректильной функции. В работе В.И.Подзолкова и соавт. было показано положительное влияние валсартана на сексуальную функцию пациентов с АГ [13]. У мужчин это обусловлено уменьшением интенсивности симптомов эректильной дисфункции и андрогенного дефицита [14].

Терапевтический эффект оценивался как очень хороший у 89,1% пациентов и хороший – у 7,0%. Общая клиническая эффективность оценивалась как чрезвычайно высокая у 73,4% пациентов, очень высокая – у 15,6%, высокая – у 6,3%. Согласно оценке влияния терапии на качество жизни пациента, пациенты чувствовали себя хорошо в 78,7% случаев, а у 18,1% пациентов исследуемое лечение не ухудшило общее самочувствие. Процент пациентов, имевших отклонения от нормальных значений уров-

ней глюкозы, креатинина и калия, не увеличивался с начала исследования до 16-й недели лечения.

Сочетание БРА валсартана и диуретика ГХТ представляет рациональную комбинацию АГП. Причем для комбинированной терапии АГ в рутинной практике могут использоваться как свободные, так и фиксированные комбинации препаратов [3, 4]. Предпочтение следует отдавать фиксированным комбинациям АГП, содержащим два препарата в одной таблетке. По данным недавно опубликованного национального фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР IV (Первое российское фармакоэпидемиологическое исследование артериальной гипертензии) по оценке структуры и частоты применения разных классов АГП в клинической практике, приверженность врачей выбору фиксированных комбинаций увеличилась до 52,6% [15]. Отмечено, что в рутинной практике российские врачи используют адекватные критерии выбора АГП (БРА назначаются 16% больных) и рекомендованные критерии эффективности лечения (целевой уровень АД). В исследовании VICTORY удалось доказать, что у больных, принимающих фиксированные комбинации валсартана и ГХТ, отмечается отличная приверженность лечению.

Итак, результаты международного клинического исследования VICTORY показали, насколько удачным оказа-

лось его название. Выбор оптимальной тактики лечения больных АГ 1–2-й степени, основанной на применении валсартана и его комбинации с ГХТ в разных дозовых режимах, непременно приведет к успешному достижению целей терапии.

Выводы

1. У больных АГ 1–2-й степени валсартан в виде монотерапии и в комбинации с ГХТ достоверно снижает уровни САД и ДАД до нормальных значений.

2. В результате терапии валсартаном и его сочетании с ГХТ целевые значения АД были достигнуты у 91% всех пациентов, участвовавших в исследовании.

3. Терапия валсартаном в виде монотерапии и в сочетании с ГХТ приводила к снижению ЧСС и не влияла на индекс augmentation аорты.

4. Терапевтический эффект оценивался как очень хороший у 89,1% пациентов и хороший – у 7,0%.

5. Общая клиническая эффективность оценивалась как чрезвычайно высокая у 73,4% пациентов, очень высокая – у 15,6% и высокая – у 6,3%.

6. При оценке влияния терапии на качество жизни пациента хорошее самочувствие отметили 78,7% больных, в 18,1% случаев лечение не ухудшило общее самочувствие.

Литература/References

- Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России». Рос. кардиол. журн. 2012; 5: 6–11. / Shal'nova S.A., Konradi A.O., Karpov Yu.A. i dr. Analiz smernosti ot serdечно-sosudistyykh zabolevaniy v 12 regionakh Rossiiskoi Federatsii, uchastvuyushchikh v issledovanii «Epidemiologiya serdечно-sosudistyykh zabolevaniy v razlichnykh regionakh Rossii». Ros. kardiolog. zhurn. 2012; 5: 6–11. [in Russian]
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. Кардиология. 2014; 10: 4–12. / Chazova I.E., Zernakova Yu.V., Oshchepkova E.V. i dr. Rasprostranennost' faktorov riska serdечно-sosudistyykh zabolevaniy v rossiiskoi populyatsii bol'nykh arterial'noi gipertoniei. Kardiologiya. 2014; 10: 4–12. [in Russian]
- Европейские рекомендации 2013 г. по лечению артериальной гипертензии 2013. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. Системные гипертензии. 2013; 4: 5–27. / Evropeiskie rekomendatsii 2013 g. po lecheniiu arterial'noi gipertonii 2013. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. Sistemic Hypertension. 2013; 4: 5–27. [in Russian]
- Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ) и Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) (четвертый пересмотр) 2010 г. Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26. / Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii. Rekomendatsii Rossiiskogo meditsinskogo obshchestva po arterial'noi gipertonii (RMOAG) i Vserossiiskogo nauchnogo obshchestva kardiologov (VNOK) (chetvertiy peresmotr) 2010 g. Sistemic Hypertension. 2010; 3: 5–26. [in Russian]
- Бойцов С.А., Колос И.П. К вопросу о месте блокаторов рецепторов ангиотензина II в лечении артериальной гипертензии. Рационал. фармакотерапия в кардиологии. 2008; 4: 69–75. / Boitsov S.A., Kolos I.P. K voprosu o meste blokatorov retseptorov angiotenzina II v lechenii arterial'noi gipertenzii. Ratsion. farmakoterapiya v kardiologii. 2008; 4: 69–75. [in Russian]
- The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2007; 25: 1105–87.
- Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. Lancet 2004; 363: 2049–51.
- Мацкевич С.А., Барбук О.А. Применение валсартана (валзан Н) в лечении пациентов с артериальной гипертензией. Мед. новости. 2013; 3: 60–3. / Matskevich S.A., Barbuk O.A. Primenenie valsartana (valzan N) v lechenii patsientov s arterial'noi gipertenziei. Med. novosti. 2013; 3: 60–3. [in Russian]
- Дербентева Е.А., Максимов М.Л., Дралова О.В. и др. Блокатор ангиотензиновых рецепторов валсартан и селективный ингибитор ренина алискирен в лечении больных с артериальной гипертензией. Астраханский мед. журн. 2010; 5 (3): 81–5. / Derbentseva E.A., Maksimov M.L., Dralova O.V. i dr. Blokator angiotenzinovykh retseptorov valsartan i selektivnyi ingibitor renina aliskiren v lechenii bol'nykh s arterial'noi gipertoniei. Astrakhanskii med. zhurn. 2010; 5 (3): 81–5. [in Russian]
- Yoshida H, Shimizu M, Ikewaki K et al. Jikei Heart Study group. Sex differences in effects of valsartan administration on cardiovascular outcomes in hypertensive patients: findings from the Jikei Heart Study. J Hypertens 2010; 28 (6): 1150–7.
- Periard D, Rey MA, Casagrande D et al. The effect of valsartan versus non-RAAS treatment on autoregulation of cerebral blood flow. Cerebrovasc Dis 2012; 34 (1): 78–85.
- Parati G, Asmar R, Bilo G et al. Effectiveness and safety of high-dose valsartan monotherapy in hypertension treatment: the ValTop study. Hypertens Res 2010; 33 (10): 986–94.
- Подзолков В.И., Булатов В.А., Вигдорчик А.В. Валсартан в повседневной клинической практике России: антигипертензивный эффект и влияние на сексуальную функцию у пациентов с артериальной гипертензией. Рационал. фармакотерапия в кардиологии. 2010; 2: 166–72. / Podzolkov V.I., Bulatov V.A., Vigdorichik A.V. Valsartan v povsednevnoi klinicheskoi praktike Rossii: antigipertenzivnyi effekt i vliianie na seksual'nuiu funktsiiu u patsientov s arterial'noi gipertoniei. Ratsion. farmakoterapiya v kardiologii. 2010; 2: 166–72. [in Russian]
- Верткин А.Л., Вилковский Ф.А., Скотников А.С. и др. Медико-социальное значение сексуальных нарушений и безопасность гипотензивной терапии у мужчин с артериальной гипертензией. Кардиология. 2011; 51 (10): 46. / Vertkin A.L., Vilkovskiy F.A., Skotnikov A.S. i dr. Mediko-sotsial'noe znachenie seksual'nykh narushenii i bezopasnost' gipotenzivnoi terapii u muzhchin s arterial'noi gipertoniei. Kardiologiya. 2011; 51 (10): 46. [in Russian]
- Леонова М.В., Штейнберг Л.Л., Белоусов Ю.Б. и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР IV: приверженность врачей. Рос. кардиол. журн. 2015; 1 (117): 59–66. / Leonova M.V., Shteinberg L.L., Belousov Yu.B. i dr. Rezultaty farmakoepidemiologicheskogo issledovaniia arterial'noi gipertonii PIFAGOR IV: priverzhennost' vrachei. Ros. kardiolog. zhurn. 2015; 1 (117): 59–66. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Мартынюк Тамара Витальевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. гипертензии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: trukhiniv@mail.ru

Обзор рекомендаций по ведению больных артериальной гипертензией: доказательства и экспертные мнения

И.В.Самородская[✉], С.А.Бойцов

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России. 117334, Россия, Москва, Петров-ригский пер., д. 10

В статье представлен сравнительный анализ 4 англоязычных рекомендаций профессиональных сообществ за 2013 г. по вопросам используемых методик составления рекомендаций; уровней артериального давления – АД (начального, порогового и целевого); групп препаратов 1-го ряда и схем лечения.

Выводы. Разные методики составления рекомендаций и применение экспертных мнений в условиях отсутствия доказательств приводят к определенным различиям в рекомендациях. На сегодня недостаточно согласованы вопросы начального и целевого уровня АД у пожилых пациентов, использования β-адреноблокаторов в качестве группы препаратов 1-го ряда, в рекомендациях представлены разные схемы лечения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, клинические рекомендации.

[✉]samor2000@yandex.ru

Для цитирования: Самородская И.В., Бойцов С.А. Обзор рекомендаций по ведению больных артериальной гипертензией: доказательства и экспертные мнения. Системные гипертензии. 2015; 12 (2): 83–88.

The recommendations review concerning the maintenance of patients with arterial hypertension: evidence and expert opinions

I.V.Samorodskaya[✉], S.A.Boitsov

The National Research Centre for Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation, 117334, Russian Federation, Moscow, Petroverigskii per., d. 10.

The article presents the comparison study of 4 English-language recommendations of professional communities during 2013 year concerning the methods used for formulating recommendations; blood pressure levels – BP (primary, threshold and target); the group of primary agents and the treatment regimens.

Conclusions. Different methods for formulating recommendations and the use of expert opinions in the absence of the evidences can lead to certain differences in the recommendations. It is not enough being agreed upon the questions concerning the primary and target BP level in elderly patients, the use of β-blockers as the group of primary agents, nowadays and the recommendations show the different treatment regimens.

Key words: arterial hypertension, clinical recommendations.

[✉]samor2000@yandex.ru

For citation: Samorodskaya I.V., Boitsov S.A. The recommendations review concerning the maintenance of patients arterial hypertension: evidence and expert opinions. Systemic Hypertension. 2015; 12 (2): 83–88.

Современная гипотензивная терапия при наличии артериальной гипертензии (АГ) позволяет снизить риск сердечно-сосудистых осложнений и смерти, поэтому рекомендации по ведению пациентов регулярно обновляются по мере введения на рынок новых лекарственных препаратов и получения доказательств долговременного эффекта коррекции АГ. В течение короткого периода времени в 2013 г. опубликовано 4 текста рекомендаций разных профессиональных сообществ: новые рекомендации Рабочей группы по лечению артериальной гипертензии Европейского общества гипертензии (European Society of Hypertension – ESH) и Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC) [1]; рекомендации Американской ассоциации сердца (American Heart Association – AHA), Американской коллегии кардиологов (American College of Cardiology – ACC) и Центра контроля и профилактики болезней (Centers for Disease Control and Prevention – CDC) [2]; рекомендации Американского общества гипертензии (American Society of Hypertension – ASH) и Международного общества гипертензии (International Society of Hypertension – ISH) [3] и консенсус группы специалистов из США по ведению пациентов с повышенным уровнем артериального давления «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)» [4].

Учитывая, что все указанные рекомендации опубликованы с коротким интервалом времени и теоретически основные позиции в этих рекомендациях должны совпадать, в данной статье рассмотрены следующие вопросы:

а) использовались ли идентичные методики составления рекомендаций (учитывая, что их отличия могут влиять на содержание рекомендаций);

б) совпадает ли в рекомендациях уровень артериального давления (АД), при котором следует начинать медикаментозное лечение;

в) совпадает ли в рекомендациях целевой уровень снижения АД;

г) имеются ли различия в рекомендуемых группах препаратов 1-го ряда, дозах препаратов и схемах лечения.

Методологические подходы к составлению рекомендаций

В рекомендациях Всемирной ассоциации по гипертензии (ASH/ISH) отсутствует описание методики составления рекомендаций, нет указания на использование принципов доказательной медицины или методик, используемых для оценки консенсуса мнения экспертов. Документ представляет частное мнение отдельных специалистов (авторов документа), которые входят в указанную ассоциацию.

Рекомендации Американской ассоциации сердца, Американской коллегии кардиологов и Центра контроля и профилактики болезней (AHA/ACC/CDC) также не содержат описания методики подготовки данного документа, нет указания на проводимый анализ публикаций результатов исследований и/или метаанализов. В тексте отмечается, что документ основан на существующих в настоящее время рекомендациях по ведению пациентов с АГ.

Европейские рекомендации – основу составили предыдущие рекомендации по лечению АГ от 2007 и 2009 г., со-

ставленные Европейским обществом по артериальной гипертензии и Европейским обществом кардиологов (ESH/ESC), а также исследования, выполненные за прошедшие 6 лет. Приоритетными в вопросах выбора лечения считались рандомизированные контролируемые исследования и метаанализы, в вопросах диагностики – эпидемиологические обсервационные исследования надлежащего методологического качества. Рекомендации имеют общепринятую градацию степени доказательности: 3 класса рекомендаций и 3 уровня доказательности. Отмечается, что на текущий момент сохраняется определенная доля рекомендаций, основанных на экспертном мнении специалистов (уровень доказательности C), их здравом смысле и собственном клиническом опыте, которые могут быть ошибочными.

Каждый раздел был написан одним из специалистов, затем все разделы подвергались перекрестному чтению и согласованию.

Рекомендации JNC 8 – использованы нестандартные методики формирования рабочей группы для подготовки рекомендаций и методики подготовки рекомендаций. Сами рекомендации, как подчеркивается в тексте, предназначены для врачей первичного звена, имеющих дело с общей популяцией пациентов (без выделения целевых групп, особенно лиц, страдающих ишемической болезнью сердца – ИБС). Из 400 номинантов были избраны 48 специалистов, представляющих врачей общей практики, кардиологов, специалистов в области доказательной медицины, информационных технологий, методологии проведения эпидемиологических, клинических исследований и разработки клинических рекомендаций. До начала формирования рекомендаций проведена большая экс-

пертная работа: согласованы все критерии доказательности (какие именно исследования будут включены, какие из исследований будут считаться более доказательными, а какие – менее), критерии и ранги «силы» (весомости, убедительности) рекомендаций. Кроме традиционного принципа поиска и обобщения качественных клинических исследований и метаанализов, используемых при подготовке «guidelines», принципы доказательной медицины при подготовке рекомендаций, авторы отказались от проведенных другими исследователями метаанализов по проблеме и выполняли анализ только на основе рандомизированных исследований, удовлетворяющих разработанным критериям включения. Не совсем традиционным был и этап формирования рекомендаций на основе систематизации результатов исследований: использован метод Дельфи для формирования тех пунктов рекомендаций, по которым не выявлены убедительные доказательства о пользе или бесполезности применения того или иного подхода ведения больных. При достижении согласованности мнения специалистов более 75%, это мнение находило отражение в качестве позитивной или негативной рекомендации.

Трактовки классов рекомендаций и уровня доказательности в рекомендациях ESH/ESC и JNC 8 различаются.

В рекомендациях ESH/ESC использован буквенно-цифровой код, обозначающий класс рекомендаций и уровень доказательности (табл. 1, 2). В табл. 1 представлены классы рекомендаций ESH/ESC.

В табл. 3 представлены классы рекомендаций, используемые в JNC 8.

Обращает внимание более четкое разделение рекомендаций, основанных на доказательствах и экспертных

Таблица 1. Классы рекомендаций ESH/ESC

Классы рекомендаций	Определение	Формулировка показаний
I	Доказательства и/или общепринятое мнение, что данная процедура или вид лечения является однозначно полезным, эффективным	Рекомендуется/показано
II	Спорные доказательства и/или расхождение во мнениях по поводу пользы/эффективности данного вида лечения или процедуры	
IIa	Доказательства/мнение склоняются в сторону пользы/эффективности	Целесообразно применять
IIb	Доказательств/мнений в пользу эффективности недостаточно	Можно применять
III	Доказательства и/или общее мнение, что данная процедура или вид лечения не является полезным/эффективным, а в ряде случаев может принести вред	Не рекомендуется

Таблица 2. Уровни доказательности ESH/ESC

Уровень доказательности	Пояснение
A	Данные, полученные в ходе многочисленных РКИ или метаанализов
B	Данные, полученные в ходе одного РКИ или больших нерандомизированных исследований
C	Консенсус мнений экспертов и/или данные мелких ретроспективных исследований

Таблица 3. Классификация рекомендаций, используемая в JNC 8

A	Лечение рекомендовано. Рекомендация основана на веских доказательствах значительной пользы от лечения
B	Лечение рекомендовано, но это рекомендация средней силы. Есть умеренные доказательства того, что польза от лечения является от умеренной до существенной или есть высокая степень уверенности, что польза от лечения является умеренной
C	Лечение рекомендовано, но это рекомендация «слабой силы». Есть очень мало доказательств, и они свидетельствуют о небольшой пользе лечения
D	Противопоказание к лечению. Существует по крайней мере умеренная уверенность, основанная на доказательствах, что риски/вред от лечения перевешивает пользу
E	Лечение рекомендовано, но это экспертное мнение. Доказательства о пользе лечения отсутствуют или их недостаточно для другой формулировки. Неясно соотношение польза/вред. Необходимы дальнейшие исследования
N	На основании имеющихся доказательств (противоречивость результатов исследований, неопределенность, неясность) сформулировать рекомендации «за» или «против» невозможно

Таблица 4. Уровни доказательности, используемые в JNC 8

Уровень доказательности	Пояснение
Высокий уровень	Данные, полученные в ходе методологически корректных РКИ, в которых представлена репрезентативная выборка популяции и которые оценивают значимые клинические исходы Метаанализы качественных РКИ Дальнейшие исследования в этом направлении вряд ли могут изменить оценку эффекта лечения
Средний	РКИ с незначительными методологическими ограничениями, которые могут повлиять на уверенность в применимости результатов Хорошо организованные нерандомизированные контролируемые наблюдательные исследования (регистры) Правильно проведенные метаанализы таких исследований Дальнейшие исследования могут оказать влияние на уверенность в оценке эффекта
Низкий	РКИ, которые нельзя отнести к категории, указанной в п 1. Нерандомизированные контролируемые и наблюдательные исследования без соответствующих групп сравнения с ограничениями по качеству, влияющими на доверие и применимость результатов Физиологические исследования на людях Метаанализ этих исследований Низкая уверенность в результатах; дальнейшие исследования могут изменить оценку эффекта

Таблица 5. Рекомендации по назначению фармакологического лечения при АГ I стадии в зависимости от уровня АД, возраста и клинических особенностей

	ESH/ESC	JNC 8	ASH/ISH	АНА/ACC/CDC
Пациенты молодого и среднего возраста	При АД 139–159/89–99 мм рт. ст. у пациентов: • с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений – при наличии у пациента органических поражений, сердечно-сосудистой и/или почечной патологии, сахарного диабета (IB) • лицам без сердечно-сосудистых заболеваний, но с наличием риска сердечно-сосудистых осложнений от низкого до умеренного. (IIa B)	При САД ≥ 140 мм рт. ст. или ДАД ≥ 90 мм рт. ст. у пациентов старше 18 лет при наличии ХБП и/или сахарного диабета (E*); при САД 140–159 мм рт. ст. в общей популяции лиц в возрасте 30–59 лет (E*) и при ДАД ≥ 90 мм рт. ст. для возраста 30–59 лет рекомендации (A), а для возраста 18–29 лет – (E*)	При АД ≥ 140–159/90–99 мм рт. ст. пациентам при наличии ФР, пациентам с сахарным диабетом, ХБП, ИБС, наличии в анамнезе ОНМК, сердечной недостаточности	При АД 140–159/90–99 мм рт. ст. (пациенты всех возрастов)
Пациенты старшего возраста	В рекомендациях четко не указан критерий пожилого возраста, но имеется оговорка: «по крайней мере лицам моложе 80 лет » можно рекомендовать начинать фармакологическое лечение при АД ≥ 160 мм рт. ст. (IA) Но при хорошей переносимости антигипертензивных препаратов при 139–159/89–99 мм рт. ст. (IIb; C)	В общей популяции лиц 60 лет и старше начинать фармакологическое лечение рекомендуется при САД ≥ 150 или ДАД ≥ 90 мм рт. ст. (A)	Пациентам старше 80 лет фармакологическое лечение целесообразно начинать при уровне АД ≥ 150/90 мм рт. ст.	

*Рекомендация основана на согласованном экспертном мнении.

оценках, используемых в JNC 8. В классах рекомендаций ESH/ESC отмечается совместное использование терминов «доказательство» и «общепринятое мнение», в последующем (при формировании рекомендаций) добавление буквенного кода (см. табл. 2) указывает, что именно послужило основанием для того или иного вида рекомендаций. Следует отметить, что такой подход, традиционно используемый в практике создания рекомендаций ESC, не применяется в рекомендациях других профессиональных сообществ, и это необходимо учитывать, интерпретируя коды разных рекомендаций.

При сравнении табл. 2 и 4 обращает внимание также более жесткий подход к оценке уровня доказательности, методологическому качеству исследований и метаанализов, используемых в JNC 8, по сравнению с ESH/ESC.

Когда следует начинать фармакотерапию?

Во всех рекомендациях, за исключением ESH/ESC (табл. 5), уровень АД, при котором следует начинать лечение, – 140/90 мм рт. ст. и выше. Все рассматриваемые рекомендации указывают на необходимость безотлагательного назначения фармакологической терапии при АГ II стадии. Однако при АГ I стадии рекомендации ESH/ESC и АНА/ACC/CDC указывают вместо конкретного порогового («точечного») уровня АД, при котором следует начинать фармакологическое лечение, диапазон значений систолического АД – САД (составляет около 20 мм рт. ст.), и диастолического АД – ДАД (9 мм рт. ст.); см. табл. 5.

По-разному при I стадии АГ в рекомендациях представлены критерии разделения пациентов по выбору начального этапа лечения:

- коррекция образа жизни;
- коррекция образа жизни + медикаментозная терапия;
- медикаментозная терапия в случае отсутствия эффекта от коррекции образа жизни.

В табл. 5 представлены характеристики групп пациентов, которым следует назначать лечение при I стадии АГ.

ASH/ISH и ESH/ESC при стойком повышении АД выше нормального (при АГ I стадии) в отсутствие факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых событий (ССС) и такой сопутствующей патологии, как сахарный диабет, хроническая болезнь почек (ХБП), ИБС рекомендуют начинать с немедикаментозного лечения (коррекции образа жизни) в течение нескольких месяцев, затем при отсутствии эффекта начинать фармакологическое лечение. При наличии ФР CCC и перечисленных сопутствующих заболеваний ASH/ISH и ESH/ESC рекомендуют назначать медикаментозную терапию одновременно с мерами немедикаментозного воздействия, т.е. уже при первичном выявлении АГ I стадии. Рекомендации АНА/ACC/CDC не описывают детально группы риска, однако указано, что для принятия решения по вопросу о назначении медикаментозного лечения проводится врачом оценка степени риска развития CCC (предполагается, что врач знает, как оценивать прогностическое значение ФР, и оценивает их индивидуально). В рекомендациях JNC 8 отмечается необходимость коррекции образа жизни в качестве обязательного компонента лечения АГ, но нет указания на не-

обходимость такой коррекции в качестве первичного этапа лечения. Кроме того, в рекомендациях JNC 8 отдельно сформулированы критерии для САД и ДАД.

ESH/ESC не рекомендует назначать фармакологическое лечение молодым людям с изолированными (без ФР) повышением САД на плечевой артерии (ША). Этот пункт обращает особое внимание, так как, согласно классификации, категория «А» относится к высокому уровню доказательств (рандомизированные клинические исследования – РКИ или метаанализы), в то же время сам текст рекомендаций сформулирован как «нет доказательств, чтобы рекомендовать лечение». Таких ограничений в рекомендациях JNC 8, ASH/ISH и АНА/ACC/CDC нет, но в JNC 8 (см. табл. 5) при АГ 1-й степени лицам без перечисленных ФР и коморбидной патологии рекомендуется начинать медикаментозную терапию в возрасте 30 лет и старше (т.е. более молодой возраст не указан).

Экспертные группы, составлявшие рассматриваемые рекомендации на основании обобщения имеющихся доказательств, обращают внимание на то, что сегодня нет надежных доказательств:

- о точечном уровне АД, при котором необходимо и целесообразно начинать фармакологическое лечение (особенно среди лиц молодого и пожилого возраста);
- о целесообразности начала фармакологического лечения при систолической АГ 140–150 мм рт. ст. в группах низкого риска развития ССС.

Отсутствие надежных доказательств привело к тому, что:

а) JNC 8 и ESH/ESC не рекомендуют без достаточных оснований (в отсутствие ФР, сахарного диабета, ХБП) начинать лечение АГ I стадии лицам моложе 30 лет (экспертное мнение);

б) JNC 8 повысило уровень АД, при котором следует начинать лечение, среди общей популяции лиц старше 60 лет (согласно комментариям текста рекомендаций имеются в виду люди, у которых нет данных о наличии сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и ХБП, а повышение АД выше 140/90, но ниже 150/99 мм рт. ст. выявлено при профилактическом осмотре или в связи с обращением за медицинской помощью без указания на сердечно-сосудистые заболевания).

Уже в 2014 г. в BMJ опубликована статья, поддерживающая такие подходы к коррекции мягкой АГ и отражающая частное мнение специалистов из США и Канады. По мнению авторов, установленная в настоящее время точка разделения нормального и повышенного САД 140 мм рт. ст. игнорирует индивидуальные риски развития ССС и приводит к гиперлечению фармакологическими препаратами. В статье отмечается, что в исследованиях нет доказательств того, что на фоне фармакологического лечения у пациентов с мягкой АГ снижается смертность или число осложнений. Чрезмерный акцент на медикаментозное лечение (по мнению авторов) приводит к развитию побочных эффектов, снижает активность борьбы с ФР, связанными с образом жизни, на уровне общества в целом [5].

Целевой уровень снижения АД

В рекомендациях ASH/ISH отмечается, что на настоящий момент нет убедительных доказательств «идеального уровня», до которого следует снижать АД, и большинство специалистов склоняются к мнению, что этот диапазон лежит в пределах от 115/75 (у лиц молодого возраста)

до 140/90 мм рт. ст. (в возрасте до 80 лет); нет исследований, которые надежно подтвердили бы преимущества снижения АД до уровня 130/80 мм рт. ст. и менее по сравнению со снижением АД до уровня 140/90 мм рт. ст. и менее среди пациентов с ИБС, диабетом и ХБП.

В рекомендациях АНА/ACC/CDC в качестве целевого уровня указан уровень АД <139/89 мм рт. ст., но отмечается, что для некоторых групп населения, таких как афроамериканцы, пожилые люди, пациенты с гипертрофией левого желудочка, систолической или диастолической дисфункцией левого желудочка, сахарным диабетом, ХБП, возможно, целесообразны более низкие показатели. Однако в рекомендациях нет конкретных указаний на целевые уровни АД в зависимости от возрастного диапазона, и указанные комментарии не вынесены в алгоритм ведения взрослых с АГ.

В рекомендациях ESH/ESC отмечается, что при хорошей переносимости препаратов и хорошем состоянии здоровья снижение САД <140 мм рт. ст. у пациентов пожилого возраста (но моложе, чем 80 лет) может быть целесообразным (т.е. не является обязательным, доказательств, что такая тактика ведения является оптимальной, нет, но эксперты предполагают целесообразным ее применение). В то же время пожилым пациентам с ослабленным состоянием здоровья целевые значения САД, согласно рекомендациям ESH/ESC, следует подбирать индивидуально с учетом состояния пациента и переносимости препаратов (IIb; C). Пациентам старше 80 лет снижение САД <140–150 мм рт. ст. (I; B) рекомендуется при условии хорошего физического и психического здоровья и переносимости препаратов.

В рекомендациях JNC 8 для пациентов старше 60 лет целевым является уровень САД <140–150 мм рт. ст., в то же время отмечается, что если при уже проводимом медикаментозном лечении среди пациентов 60 лет и старше достигнуто снижение САД <150 мм рт. ст. (например, 140 мм рт. ст.) и лечение не сопровождается негативными эффектами на состояние здоровья или качество жизни, его следует продолжить. Последняя рекомендация основана на согласованном экспертном мнении специалистов, степень убедительности (силы) – E. Эти позиции рекомендаций основаны на том, что, с одной стороны, до сих пор нет доказательств, что снижение АД в возрасте 60 лет и старше ниже 140 мм рт. ст. обеспечивает дополнительную пользу для снижения ССС по сравнению с АД 140–149 мм рт. ст., а с другой стороны, во всех предыдущих рекомендациях по ведению лиц с повышенным АД целевым уровнем снижения считалось достижение САД <140 мм рт. ст.

В рекомендациях JNC 8, ESH/ESC целевой уровень АД у пациентов разных возрастов, учитывая сопутствующую патологию и ФР, указан на основе классов рекомендаций и уровней доказательств с соответствующим буквенно-цифровым кодом (табл. 6).

Таким образом, большая часть рекомендаций в отношении «точного» целевого уровня АД основана на согласованных экспертных мнениях. Используемые в рассматриваемых рекомендациях формулировки по целевому уровню АД и обсуждаемые в самом тексте вопросы свидетельствуют о неоднозначном мнении экспертов насчет тактики ведения больных, особенно в старших возрастных группах.

Таблица 6. Целевой уровень снижения АД

Целевой уровень АД	ESH/ESC	JNC 8
Возраст до 60 лет	САД <140 мм рт. ст. при наличии сахарного диабета (IA), ИБС (IIaB), ХБП (IIaB); в анамнезе ТИА, ОНМК (IIaB), низкий риск сердечно-сосудистых заболеваний (IB) ДАД <90 мм рт. ст.; при наличии сахарного диабета <85 мм рт. ст. (I A)	САД <140 мм рт. ст. и ДАД <90 мм рт. ст. (E) В том числе при наличии сахарного диабета, ХБП, САД (E)
Возраст >60 лет	но моложе 80 лет САД 140 <150 мм рт. ст. (IA)	САД <150 мм рт. ст. ДАД <90 мм рт. ст.

Рекомендуемые подходы к снижению АД

Единое экспертное мнение во всех рекомендациях (JNC 8, ESH/ESC; AHA/ACC/CDC, ASH/ISH) отмечается по вопросу назначения препаратов при САД<160 мм рт. ст., ДАД>100 мм рт. ст. и наличии высокого риска CCC: лечение целесообразно начинать с двухкомпонентной терапии. Если целевой уровень АД не достигнут, несмотря на применение 2 препаратов с тщательной коррекцией дозы каждого из них, необходимо добавить 3-й препарат. Если целевой уровень АД не достигнут на фоне применения 3 препаратов или имеются противопоказания к использованию препаратов 1-го ряда, могут быть использованы препараты других групп.

В то же время в рекомендациях JNC 8 и ESH/ESC отмечается, что в реальной практике существует несколько подходов к терапии:

- назначение каждого последующего препарата только в случае неэффективности одного препарата – после увеличения дозы от среднетерапевтической до максимальной;
- назначение сразу двух- или трехкомпонентной терапии.

Однако в рандомизированных исследованиях нет доказательств о преимуществах одной из указанных стратегий в отношении значимых клинических осложнений и исходов сердечно-сосудистых заболеваний. Поэтому рекомендации в данном вопросе основаны на согласовании мнения экспертов, и в документах подчеркивается, что любая из стратегий подбора медикаментозной терапии имеет право на существование в зависимости от клинической ситуации, предпочтений врача и пациента, переносимости лекарственных препаратов.

Рекомендуемые группы препаратов и препараты

В качестве препаратов 1-го ряда (группы препаратов при выборе начальной терапии):

- ESH/ESC рекомендуют перечень лекарственных препаратов 1-го ряда, относящихся к 5 группам: тиазидные

диуретики, антагонисты кальция (блокаторы кальциевых каналов), ингибиторы ангиотензинпревращающих ферментов (ИАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), β-адреноблокаторы (в рекомендациях ESH/ESC указывается класс рекомендаций I, уровень доказательств A).

- JNC 8, ASH/ISH и AHA/ACC/CDC ограничивают перечень 4 группами, исключая β-адреноблокаторы. В комментариях JNC 8 указаны причины исключения β-адреноблокаторов: выявление в исследованиях более высокой частоты комбинированного показателя (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения – ОНМК) по сравнению с БРА и отсутствие доказательств преимущества по сравнению с другими группами препаратов (оценивались только те исследования, которые не включали пациентов с известными случаями ИБС).

Особенности рекомендаций по выбору препаратов

Наибольшие различия в тексте рекомендаций отмечаются по вопросу выбора групп препаратов для пациентов с определенными демографическими и клиническими особенностями. Американские рекомендации акцентируют внимание на особенности лечения в зависимости от расы пациентов (ASH/ISH, ASH/ISH, JNC 8) и наличия или отсутствия определенной патологии (ASH/ISH, ASH/ISH). В рекомендациях ESH/ESC выбор группы препарата рекомендуется осуществлять в зависимости от особенностей течения сопутствующей патологии (вида, стадии, тяжести).

Примеры

- При ИБС ASH/ISH рекомендуют назначать 3 группы препаратов (β-адреноблокаторы и БРА, ИАПФ). Антагонисты кальция и тиазидные диуретики рекомендуется назначать в случае неэффективности (недостижения

Таблица 7. Препараты и дозы, рекомендуемые JNC 8 на основании имеющихся доказательств

Группа/препарат	Начальная доза, мг	Доза препарата, использованная в РКИ	Частота приема
ИАПФ			
Каптоприл	50	150–200	2
Эналаприл	15	20	1–2
Лизиноприл	10	40	1
БРА			
Эпросартан	400	600–800	1–2
Кандесартан	4	12–32	1
Лозартан	50	100	1–2
Валсартан	40–80	160–320	1
Ирбесартан	75	300	1
Антагонисты кальция			
Амлодипин	2,5	10	1
Дилтиазем ретард	120–180	360	1
Нитрендипин	10	20	1–2
Тиазидные диуретики			
Бендрофлуметиазид	5	10	1
Хлорталидон	12,5	12,5–25	1
Гидрохлоротиазид	12,5–25	25–100	1–2
Индапамин	1,25	1,25–2,5	1
β-Адреноблокаторы			
Атенолол	25–50	100	1
Метопролол	50	100–200	1–2

целевого уровня АД) при использовании β-адреноблокаторов и БРА, ИАПФ. АНА/ACC/CDC рекомендуют β-адреноблокаторы и ИАПФ. В ESH/ESC при инфаркте миокарда в анамнезе рекомендует β-адреноблокатор, ИАПФ, БРА; при стенокардии – β-адреноблокатор, антагонист кальция, а при ИБС с сердечной недостаточностью – диуретик, β-адреноблокатор, ИАПФ, БРА, антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

- При сахарном диабете АНА/ACC/CDC отмечают возможность выбора на начальном этапе препаратов из 5 основных групп; ASH/ISH соотносят рекомендации с расой пациента (у пациентов негроидной расы – антагонисты кальция и тиазидные диуретики, затем присоединение БРА и ИАПФ, у остальных обратная последовательность).
- У больных после ОНМК и транзиторной ишемической атаки (ТИА) АНА/ACC/CDC рекомендуют тиазидные диуретики и ИАПФ; ASH/ISH – БРА и ИАПФ на начальном этапе и в случае неэффективности присоединение антагонистов кальция и тиазидных диуретиков. ESH/ESC – любой препарат, эффективно снижающий АД.

Важным отличием рекомендаций JNC 8 от трех других рассматриваемых документов является то, что в рекомендациях JNC 8 не рассматриваются вопросы коррекции АД у пациентов с сочетанной патологией и рекомендации относятся к общей популяции. Однако только в рекомендациях JNC 8 (табл. 7) представлены международные непатентованные наименования препаратов с указанием дозы и частоты приема препаратов именно так, как это использовалось в рандомизированных исследованиях, и именно в отношении этих препаратов и схем приема были получены доказательства эффективности.

В остальных рекомендациях выбор препаратов основан на согласованном экспертном мнении специалистов, составивших рекомендации. Во всех рекомендациях отмечается нецелесообразность сочетанного применения ИАПФ и БРА. В рекомендациях JNC 8 отмечается, что в настоящее время не было проведено рандомизированных исследований, удовлетворяющих требования экспертов к качеству и

продолжительности наблюдения, результаты которых свидетельствовали бы о сравнении 4 указанных групп препаратов с такими препаратами, как карведилол, небиволол, клоидин, гидралазин, спиронолактон, резерпин, фуросемид.

Таким образом, клинические рекомендации по ведению пациентов с АГ в настоящее время продолжают обновляться. Большинство этих рекомендаций основано на тщательном, кропотливом поиске доказательств (оценке методологического качества исследований и только после этого – оценке результатов, полученных в этих исследованиях). В то же время часть рекомендаций основана преимущественно на экспертных мнениях специалистов, специализирующихся на ведении пациентов с данной патологией. Появилось и третье направление – поиск доказательств в сочетании с количественной оценкой согласованности экспертных мнений и принятие решения при согласованности мнения более чем на 75% (JNC 8). Совершенно естественно, что разные методики составления рекомендаций приводят к некоторым различиям в тексте документов. Наиболее существенным образом рекомендации отличаются по тем позициям, которые основаны на экспертных мнениях специалистов в связи с отсутствием доказательств (отсутствием исследований либо наличием в исследованиях методологических погрешностей, обуславливающих споры и разногласие экспертов по оценке полученных результатов). С точки зрения и врачей, и пациентов, необходима уверенность в том, что назначаемое лечение действительно снизит риск жизнеугрожающих сердечно-сосудистых осложнений. В то же время в мире достаточно много публикаций, в которых говорится, что на сегодня рекомендаций, основанных на доказательствах, не так много, и большая их часть (не только в вопросах лечения АГ) основана на экспертных мнениях специалистов [6–10]. Кроме того, в реальной клинической практике врачи имеют дело с пациентами, у которых есть ряд особенностей течения заболевания, вариабельная сопутствующая патология, поэтому любые рекомендации могут рассматриваться только как основа для принятия клинических решений конкретным врачом для конкретного пациента.

Литература/References

1. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertension 2013; 31: 1281–357.
2. An Effective Approach to High Blood Pressure Control: American Heart Association, the American College of Cardiology, and the Centers for Disease Control and Prevention. J Am Coll Cardiol 2014; 63 (12): 1230–8.
3. Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community A Statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. J Clin Hypertension 2014; 32 (1): 3–15.
4. 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. doi:10.1001/jama.2013.284427 Published online December 18, 2013.
5. Martin S, Boucher M, Wright J M, Saini V. Mild hypertension in people at low risk. BMJ 2014; 349: g5432.
6. Tricoci P, Allen JM, Kramer J et al. Scientific evidence underlying the ACC/AHA clinical practice guidelines. JAMA 2009; 301: 831–31.
7. Андреева Н.С., Реброва О.Ю., Зорин Н.А. и др. Системы оценки достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций: сравнительная характеристика и перспективы унификации. Медицинские технологии: оценка и выбор. 2012; 4: 10–24. / Andreeva N.S., Rebrova O.Yu., Zorin N.A. i dr. Sistemy otsenki dostovernosti nauchnykh dokazatel'stv i ubeditel'nosti rekomendatsii: sravnitel'naia kharakteristika i perspektivy unifikatsii. Meditsinskie tekhnologii: otsenka i vybor. 2012; 4: 10–24. [in Russian]
8. Самородская И.В. Смогут ли доказательства влиять на формирование стандартов оказания медицинской помощи? Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2007; 2: 22–35. / Samorodskaja I.V. Smogut li dokazatel'stva vliiat' na formirovanie standartov okazaniia meditsinskoi pomoshchi? Problemy standartizatsii v zdравоохранении. 2007; 2: 22–35. [in Russian]
9. Lenzer J. Why we can't trust clinical guidelines. BMJ 2013; 346: f3830.
10. Crane M. Physician frustration grows, income falls but a ray of hope. Medscape Business of Medicine. April 24, 2012. <http://www.medscape.com/viewarticle/761870> Accessed February 4, 2014.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Самородская Ирина Владимировна – д-р мед. наук, проф., рук. лаб. демографических аспектов здоровья населения ФГБУ ГНИЦПМ.

E-mail: samor2000@yandex.ru

Бойцов Сергей Анатольевич – д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ ГНИЦПМ. E-mail: prof.boytsov@gmail.com

Ограничение калорийности пищи – ключ к профилактике сосудистого старения

Я.А.Орлова✉

ФГБОУ ВПО Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова. 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1

Исследования последних десятилетий позволяют предположить, что замедление процессов старения в настоящее время является реалистичной целью. Описан целый ряд физиологических процессов, которые могут повлиять на смертность и связанное с возрастом ухудшение функционального состояния. Одним из наиболее изученных воздействий является ограничение калорийности пищи (ОКП), которое предполагает снижение ежедневного потребления калорий на 30–50% по сравнению с неограниченным приемом пищи. Показаны эффекты ОКП на суммарный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, на разные биомаркеры старения у людей без ожирения, на артериальное давление и др.

Ключевые слова: ограничение калорийности пищи, сосудистое старение, профилактика, сиртуины, небиволол.

✉orlova@cardio.ru

Для цитирования: Орлова Я.А. Ограничение калорийности пищи – ключ к профилактике сосудистого старения. Системные гипертензии. 2015; 12 (2): 89–95.

Restriction of caloric intake is a key to prevention of vascular ageing

Ya.A.Orlova✉

M.V.Lomonosov Moscow State University. 119991, Russian Federation, Moscow, Leninskie gory, d. 1

Studies in recent decades suggest that slowing down the aging process is now real. We describe a number of physiological processes, which may affect the mortality and age-related deterioration of the functional state. One of the most studied impact is to limit caloric intake, which implies a decrease in daily caloric intake by 30–50% compared with an unlimited meal.

Showing the effects of GST on the total risk of developing cardiovascular disease, different biomarkers of aging in people without obesity, blood pressure, and others.

Key words: caloric restriction, vascular aging, prevention, sirtuins, nebulivolol.

✉orlova@cardio.ru

For citation: Orlova Ya.A. Restriction of caloric intake is a key to prevention of vascular ageing. Systemic Hypertension. 2015; 12 (2): 89–95.

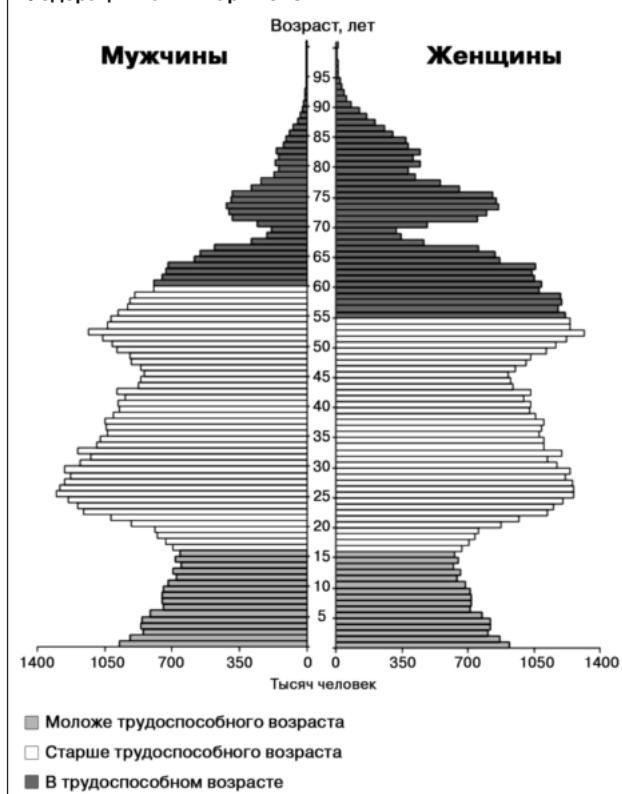
В первой половине XX в. распределение населения по возрасту имело вид правильной пирамиды, где основание составляли дети и подростки [1]. В настоящее время демографический профиль значительно изменился (рис. 1). Улучшение санитарно-гигиенических условий, развитие общественного здравоохранения, появление антибиотиков и вакцин привели к уве-

личению средней продолжительности жизни и как следствие – возрастанию доли людей пожилого и старческого возраста. Согласно международным критериям население считается старым, если более 7% его составляют люди 65 лет и старше. К началу 2014 г. каждый 8-й россиянин, т.е. 12,9% жителей страны, находился в возрасте 65 лет и более [2].

Необходимо отметить, что подобные тенденции наблюдаются во всех развитых странах мира. В США, как ожидается, число людей в возрасте 65 лет и старше увеличится более чем в 2 раза в ближайшие 50 лет: с 43 млн в 2010 г. до 106 млн в 2060 г. По данным Госкомстата, в Финляндии численность пожилого населения в 2012 г. достигла 18%, в Японии – 23% [3]. Старение населения неизбежно приводит к увеличению числа возрастассоциированных заболеваний. Изменение демографической ситуации требует новых решений в области медицинской науки и здравоохранения.

Многие эксперты в сфере общественного здоровья считают, что смещение фокуса медицинских инвестиций в область профилактики старения в целом вместо ориентации на борьбу с отдельными заболеваниями приведет к значительному повышению физического здоровья, социальной активности населения и будет иметь большую экономическую отдачу [4]. D.Goldman и соавт., используя микросимуляционную модель оценки будущих расходов на здравоохранение в США, сравнили две стратегии продления активной жизни человека – болезнь-специфическую и ориентированную на задержку старения. В соответствии с полученными результатами польза от борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и раком не даст существенного улучшения здоровья и долголетия до 2060 г. – в основном за счет конкурирующих рисков. Даже полная победа над раком, возможная только гипотетически, привела бы к увеличению продолжительности жизни всего на 3 года. В противоположность этому снижение вероятности развития возрастассоциированных болезней всего на 1,25% с 2030 по 2060 г. будет ежегодно увеличивать число здоровых людей в возрасте старше 65 лет в США на 5%, т.е. на 11,7 млн [5].

Рис. 1. Возрастно-половой состав населения Российской Федерации на 1 января 2013 г.



Исследования последних десятилетий позволяют предположить, что замедление процессов старения в настоящее время является реалистичной целью. Описан целый ряд физиологических процессов, которые могут повлиять на смертность и связанное с возрастом ухудшение функционального состояния [6–9]. Оптимизм внушают результаты генетических, экологических и фармацевтических вмешательств, продемонстрировавших возможность продлить жизнь модельных животных до 10 раз [10].

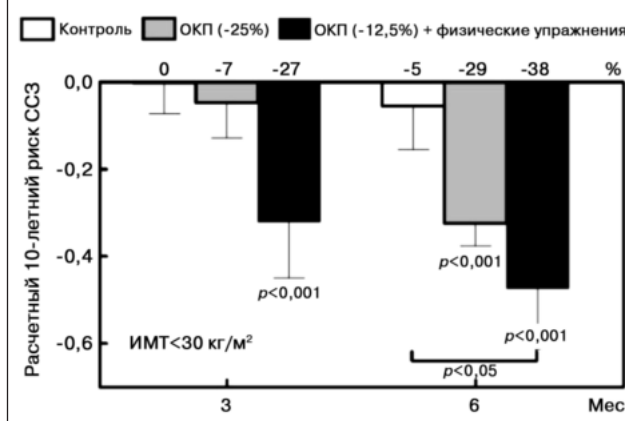
Одним из наиболее изученных воздействий является ограничение калорийности пищи (ОКП), которое предполагает снижение ежедневного потребления калорий на 30–50% по сравнению с неограниченным (*ad libitum*, или *вволю*) приемом пищи. В 1935 г. вышла в свет работа, впервые показавшая, что ОКП может увеличить среднюю и максимальную продолжительность жизни крыс [11]. К настоящему времени опубликованы результаты исследований по успешному продлению продолжительности жизни и задержке развития возрастзависимых заболеваний дрожжей, нематод, плодовых мушек, мышей и макак [12–19]. Так, у грызунов и приматов ОКП было ассоциировано со снижением риска развития нейродегенеративных заболеваний, диабета и рака [13, 20–23]. Пожизненная низкокалорийная диета приводила к резкому уменьшению сердечно-сосудистой заболеваемости у обезьян [16], способствовала кардиопротекции во время ишемии [24] и улучшала вазодилатирующую функцию эндотелия [25].

Безусловно, не все успехи экспериментальных работ на животных моделях могут быть напрямую перенесены на человека. Учитывая, что продолжительность жизни людей существенно больше, чем у близкородственных приматов, высказывалось предположение, что люди в процессе эволюции приобрели генетические мутации, которые имитируют эффект ОКП. В 2014 г. было опубликовано исследование, в котором проводилось сравнение транскриптома людей, макак и мышей. Приматы и люди получали питание *вволю*, а мыши были разделены на 2 группы: 1-я также получала достаточное количество пищи, а 2-я – ограниченное количество калорий. Профиль экспрессии генов питавшихся *вволю* людей, макак и мышей был близок и кардинально отличался от такого у мышей, подвергнутых ОКП. Эти данные позволили авторам предположить, что эволюция человеческого долголетия, скорее всего, зависит от ОКП-индуцированных механизмов. Следовательно, существует высокая вероятность того, что ОКП может стать перспективным направлением для продления здоровой жизни человека [26].

Очевидно, что оценить влияние ОКП на продолжительность жизни в человеческой популяции так же, как это делается в эксперименте на модельных животных, невозможно. Эпидемиологических исследований, посвященных данной проблеме, не существует. Однако известно, что сокращение количества потребляемой пищи во время Второй мировой войны было ассоциировано с резким снижением сердечно-сосудистой смертности, уровень которой восстановился в мирное время [27, 28]. На острове Окинава, где потребление калорий в среднем на 30% меньше, чем в среднем в Японии, смертность от рака и ССЗ ниже на 35%, чем в японской популяции в целом, а доля людей, достигших 100-летнего возраста, самая большая в мире [29].

Положительные эффекты ОКП на суммарный риск развития ССЗ были продемонстрированы в работе M.Lefevre и соавт. [30]. В 3 группы были рандомизированы 36 пациентов-мужчин без ожирения (индекс массы тела – ИМТ < 30 кг/м²): 1-я группа получала питание, на 100% удовлетворяющее энергетические потребности; 2-я – питалась с 25% ограничением калорий, в 3-й ОКП на 12,5% сочетали с аэробными физическими упражнениями, увеличивающими энергетическую потребность примерно на 12,5%. По окончании 6 мес во 2 и 3-й группе имело место снижение массы тела в среднем на 10%. Рассчитанный 10-летний

Рис. 2. Снижение сердечно-сосудистого риска у здоровых людей без ожирения с помощью ОКП и физических упражнений (адаптировано из [30]).

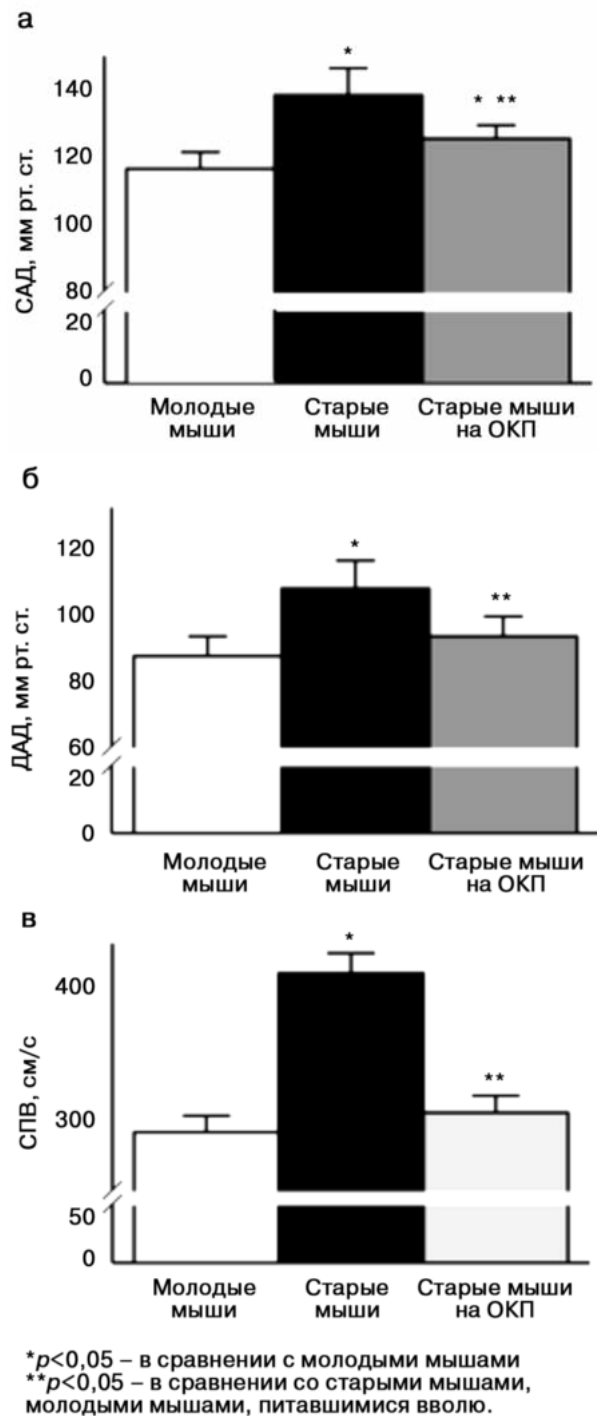


риск развития ССЗ достоверно снизился по сравнению с исходным на 29% в группе ОКП ($p < 0,001$) и на 38% – в группе, сочетающей ОКП с физическими нагрузками ($p < 0,001$), оставаясь неизменным в группе контроля (рис. 2). Такой успех был обеспечен преимущественно за счет снижения уровня липопротеидов низкой плотности в группах вмешательства. Также необходимо отметить, что полугодовое ОКП, в том числе и в сочетании с физическими упражнениями, не привело к улучшению функции эндотелия.

В ряде контролируемых рандомизированных исследований оценивался эффект ОКП на разные биомаркеры старения у людей без ожирения. Было продемонстрировано, что уменьшение калорийности рациона на 25% в течение 6 мес приводит к уменьшению массы висцерального жира, снижению инсулинорезистентности и маркеров оксидативного стресса [31–33]. Восстановлению чувствительности к инсулину и снижению уровня циркулирующих маркеров воспаления способствовало 20% ОКП на 12 мес [34, 35]. Однако необходимо отметить, что даже 20–25% ОКП в ограниченный период времени приводило к достоверному снижению плотности костной ткани, силы и массы поперечно-полосатых мышц [36, 37].

«Английский Гиппократ» Томас Сиденхэм еще в XVII в. говорил, что человек столь же стар, как его артерии [38]. Действительно, возраст является доминирующим фактором риска развития ССЗ. С одной стороны, с течением лет увеличивается экспозиция большинства факторов, потенцирующих развитие атеросклероза. Очевидно, что пожилые пациенты, как правило, имеют большую длительность артериальной гипертензии, гиперлипидемии, курения. С другой стороны, сам по себе возраст оказывает влияние на структурно-функциональные характеристики сосудистой стенки: повышается жесткость магистральных артерий, увеличивается толщина комплекса интима-медиа, нарушается функция эндотелия, развивается периваскулярное воспаление. Нарушение эластичности аорты в результате изменения соотношения коллаген/эластины в сторону коллагена, формирования дополнительных поперечных связей между компонентами экстрацеллюлярного матрикса и других возрастзависимых механизмов ограничивает ее демпфирующую функцию. «Жесткая» аорта не может депонировать часть ударного объема в систолу для возвращения его в системный кровоток в диастолу. Это приводит к повышению центрального систолического и снижению диастолического давления, как следствие – увеличивается постнагрузка на сердце, нарушается перфузия миокарда, головной мозг и почки испытывают дополнительный гемодинамический удар [39, 40]. Увеличение ригидности магистральных артерий ассоциировано с развитием деменции, нарушением почечной функции, ростом сердечно-сосудистой и общей смертности [41–44]. В связи с этим состояние артериальных сосудов как биомаркера старения

Рис. 3. Предотвращение возрастзависимого повышения АД и СПВ у мышей при пожизненной низкокалорийной диете (адаптировано из [46]).



часто используют в качестве промежуточной конечной точки для оценки эффективности разных вмешательств, направленных на повышение выживаемости и снижение риска развития возрастассоциированных заболеваний.

В исследовании A. Donato и соавт. [46] были продемонстрированы положительные эффекты пожизненного ОКП на артериальное давление (АД) и структурно-функциональные характеристики сосудистой стенки мышей. Одну группу модельных животных кормили вволю, вторая содержалась на низкокалорийной диете в течение более чем 2 лет. Контрольную группу составили молодые мыши в возрасте 5–7 мес, питавшиеся полноценно. Далее в группах сравнивали уровень АД, скорости пульсовой волны (СПВ), основного показателя артериальной жесткости, и эндотелийзависимую вазодила-

Рис. 4. Реализация тормозящего влияния ОКП на возрастассоциированные процессы через активацию сиртуинов (адаптировано из [56]).



тацию (ЭЗВ). Систолическое (САД) и диастолическое АД (ДАД) увеличивалось с возрастом приблизительно на 20 мм рт. ст. у мышей, питавшихся вволю ($p < 0,05$), что в значительной степени нивелировалось пожизненным ОКП (рис. 3). СПВ на аорте также была на 27% выше у старых мышей, питавшихся вволю, по сравнению с молодыми особями ($p < 0,05$). При этом ОКП полностью предотвращало возрастассоциированное нарушение эластичности артерий (рис. 4).

ЭЗВ сонных артерий была снижена у старых мышей, питавшихся вволю, по сравнению с молодыми ($p < 0,05$). В группе животных на пожизненной низкокалорийной диете ЭЗВ не отличалась от таковой в контрольной группе. Таким образом, пожизненное ОКП на 30% оказывало мощный профилактический эффект в отношении сосудистого старения у экспериментальных животных.

Однако в отличие от условий научных исследований в реальной клинической практике крайне сложно обеспечить длительное, а в идеале пожизненное, соблюдение пациентами низкокалорийной диеты. Затраты здравоохранения США, связанные со снижением избыточной массы тела, превосходят суммарные затраты на борьбу с артериальной гипертензией, сахарным диабетом и курением [47]. Задача снизить потребление пищи на 30–40% людям с нормальной массой тела представляется практически не решаемой, а если ИМТ пациента исходно ниже $18,5 \text{ кг/м}^2$, то его уменьшение будет иметь самые негативные последствия [48, 49]. Ареал успехов бариатрической хирургии, позволяющей механически уменьшить количество потребляемой/усваиваемой пищи, в настоящее время ограничен пациентами с морбидными формами ожирения ($\text{ИМТ} > 40 \text{ кг/м}^2$). В связи с этим становится актуальным поиск агентов, имитирующих для организма ОКП (ОКП-миметики). Предполагается, что такие препараты, с одной стороны, позволят заменить собой фактическое снижение потребления калорий, а с другой – дадут возможность избежать отрицательных последствий ограничения пищевого рациона (ухудшение качества жизни, остеопороз, снижение мышечной массы и т.п.). В настоящее время на роль миметиков ОКП рассматриваются вещества, способствующие торможению гликолиза (2-деоксиглюкоза – 2ДГ), потенцированию эффекта инсулина (метформин) и экспрессии клеточных белков сиртуинов (ресвератрол и др.).

Противоречивые данные в отношении роли сиртуинов – класса белков, обладающих свойствами гистоновой деацетилазы и монорибозилтрансферазы, в механизме старения живых организмов обсуждались на протяжении последних 10 лет [50–52]. Тем не менее в настоящее время

считается, что именно их активация является одним из основных путей реализации тормозящего влияния ОКП на возрастассоциированные процессы (см. рис. 4) [53–57]. У млекопитающих семья сиртуинов состоит из семи белков (Sirt 1–7), которые отличаются по распределению в тканях, внутриклеточной локализации, ферментативной активности и белкам-мишеням. Sirt-1, Sirt-6 и Sirt-7 присутствуют в ядре, Sirt-2 – в цитоплазме, а Sirt-3, Sirt-4 и Sirt-5 – в митохондриях [58]. Sirt-1 выполняет две основные функции: контроль за пространственным расположением генома и устранение стрессиндуцированных поломок ДНК. По мере накопления негативных воздействий с возрастом (ультрафиолетовое излучение, окислительный стресс и т.п.) количество дефектов ДНК увеличивается. Мобилизация сиртуинов на репарацию ДНК снижает их контроль за гистонными структурами и потому увеличивает вероятность внештатного включения разных генов. Следствием такого включения является синтез белков, не требующихся в настоящее время. Разбалансирование генного аппарата приводит к накоплению в клетках «белкового мусора» и может способствовать ускоренному старению организма [59]. Таким образом, вещества, способные активировать работу сиртуинов, моделируя для организма ограничение пищевого рациона, могут оказывать возраст-защитное, или геропротективное действие.

Около 10 лет назад была открыта способность ресвератрола, полифенола, выделяемого некоторыми растениями, продлевать жизнь модельных животных [60–62]. Считается, что точкой приложения этой субстанции является Sirt-1 [59]. При использовании 100 мМ ресвератрола продолжительность жизни нематоды *Caenorhabditis elegans* и плодовой мушки *Drosophila melanogaster* удлилась на 20 и 29% соответственно [63]. Следует отметить, что воспроизведение этих результатов было получено не во всех исследованиях [64], в том числе проводимых в рамках Программы тестирования средств, замедляющих старение (Interventions Testing Program) Национального института старения США. Несмотря на использование высоких доз, увеличения продолжительности жизни мышей не наблюдалось [65]. Однако исследования антивозрастных свойств ресвератрола продолжаются. В текущем году уже опубликовано более 500 экспериментальных и клинических исследований с этим веществом. Тем не менее в настоящее время на основе ресвератрола так и не создано лекарственных средств. Возможно, сыграла роль его сложная фармакокинетика, связанная с низкой биодоступностью, а также химическая нестабильность, проявляющаяся способностью к окислению на свету и при небольшом нагревании.

Другой представитель семейства сиртуинов (Sirt-3) имеет место своей постоянной локализации – митохондрией. Он активирует метаболизм аминокислот, митохондри-

альные ферменты, участвующие в β -окислении жирных кислот, отвечает за антиоксидантную защиту, предотвращает апоптоз. Известное антиоксидантное действие Sirt-3 опосредовано через его взаимодействия с марганцевой супероксиддисмутазой (MnSOD) и изоцитратдегидрогеназой 2 (IDH2) [66]. Многочисленные исследования показали, что ОКП индуцирует повышение экспрессии Sirt-3 [67, 68]. Например, мыши, находившиеся на 12-месячном ОКП, продемонстрировали увеличение уровня Sirt-3 в скелетных мышцах по сравнению с мышами, питающимися вволю. В другой работе экспрессия Sirt-3 была увеличена в печени, скелетных мышцах и жировой ткани мышей на диете с 30% ограничением калорий [68]. При этом диета с высоким содержанием жиров привела к подавлению Sirt-3 [69]. В ряде работ было показано, что клеточный уровень Sirt-3 был прямо ассоциирован с продолжительностью жизни мужчин [70, 71].

В 2013 г. была опубликована работа, продемонстрировавшая влияние небиволола на экспрессию Sirt-3 [72]. Дозозависимый эффект этого препарата на митохондриальный уровень Sirt-3 сопровождался параллельным увеличением уровня Sirt-3 и ускорением потребления кислорода. На следующем этапе исследователями была предпринята попытка оценить механизмы такого воздействия. Предварительное введение ингибитора NO-синтетазы NG-нитро-L-аргинин метилового эфира (L-NAME) и β_3 -адреноблокатора SR59230A ослабляло небивололиндуцированное повышение уровня Sirt-3 (рис. 5, б), а усиленные блокады β_1 -адренорецепторов за счет присоединения метопролола никак не влияло на его уровень. Эти данные позволили авторам говорить о том, что активация митохондриального синтеза Sirt-3 опосредована через стимуляцию β_3 -адренорецепторов и NO-синтетазы.

Механизмы сосудистого старения неполностью изучены, но нарушение биодоступности NO, как полагают, играет важную роль в инициации возрастассоциированных процессов [73–75]. В клиническом исследовании, проведенном в ИКК им. А.Л.Мясникова, пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) переводили с разных β -адреноблокаторов (атенолола, бисопролола, метопролола и бетаксолола) на небиволол в расчете на его плеiotропные свойства в отношении сосудистой стенки. Было показано снижение АД и СПВ, основного маркера жесткости магистральных артерий (рис. 6). По данным оценки ЭЗВ, 3-месячная терапия небивололом привела к улучшению функции эндотелия [76].

Учитывая новые данные относительно воздействия небиволола на экспрессию сиртуинов, можно предполагать, что его влияние на процессы старения не ограничивается улучшением структурно-функциональных свойств сосудистой стенки. Изучение антивозрастных свойств небиволола должно стать предметом будущих исследований.

Рис. 5: а – активация антиоксидантных систем небивололом с увеличением клеточного уровня Sirt-3; б – связь механизма влияния небиволола на уровень Sirt-3 с активацией β_3 -адренорецепторов и NO-синтетазы.

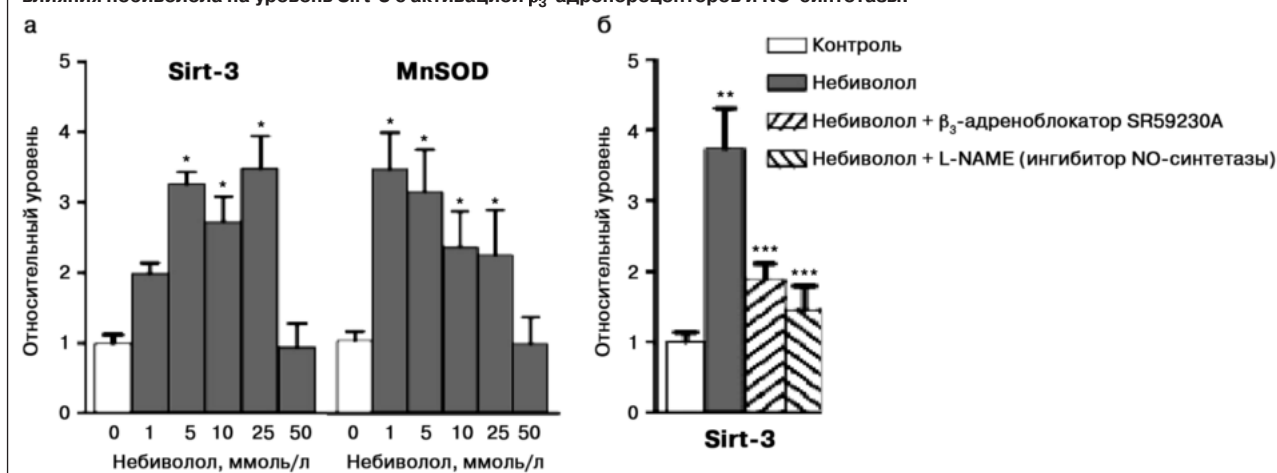


Рис. 6. Динамика АД, СПВ и ЭЗВ при переводе пациентов с ИБС на небиволол.

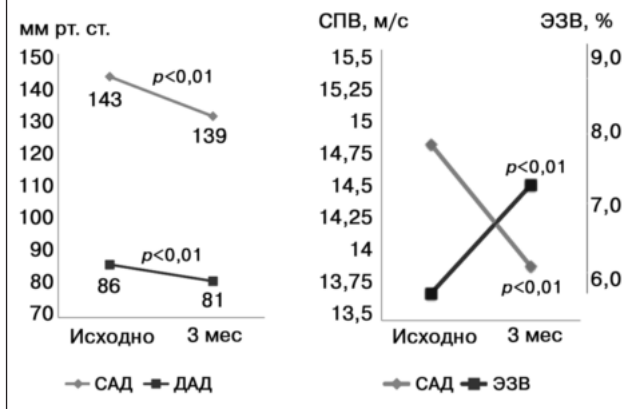
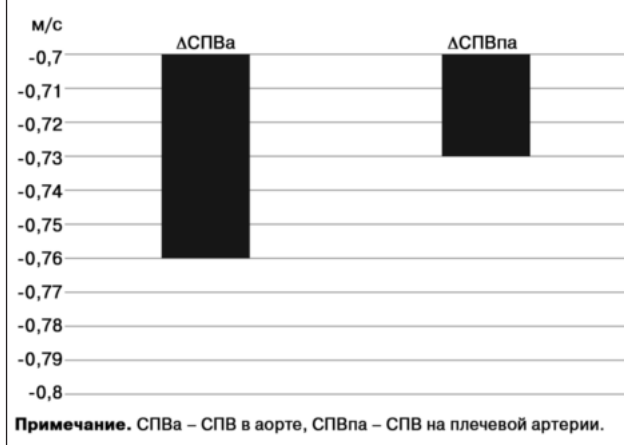


Рис. 7. Влияние метформина на динамику СПВ, основного маркера артериальной жесткости.



Гипотеза, предполагающая, что сокращение потребления углеводов является ключевым механизмом благоприятного влияния низкокалорийной диеты на процессы старения, привела к попыткам моделирования ОКП с помощью добавления в пищу экспериментальным животным 2ДГ. Это вещество, являясь стабильным аналогом глюкозы, накапливается в клетке и препятствует углеводному обмену путем ингибирования гликолитических ферментов [77, 78]. Действительно, использование малых доз 2ДГ способствовало снижению концентрации плазменного инсулина и температуры тела. Однако долгосрочное введение 0,2 или 0,4% раствора 2ДГ 344 крысам-самцам привело не к увеличению продолжительности жизни, а к дозозависимому снижению выживаемости [79]. Было высказано предположение, что существует слишком тонкая грань между фармакологической имитацией ОКП с помощью 2ДГ и ее собственными токсическими эффектами [80].

В любом случае эффект ОКП на возрастассоциированные процессы не может быть сведен только к торможению гликолиза. Как уже упоминалось, ОКП активирует целый ряд механизмов, приводящих к уменьшению толерантности к глюкозе и сохранению/восстановлению чувствительности к инсулину [22, 32, 35, 81]. Именно это делает перспективным поиск геропротекторов среди антидиабетических препаратов. В экспериментальных работах было показано, что бигуаниды увеличивали продолжительность жизни модельных животных [82]. Метформин, единственный в настоящее время доступный представитель этого класса, приводил к удвоению периода жизни нематод [83] и замедлял процессы клеточного старения у мышей [84]. Необходимо отметить, что другие антидиабетические препараты не продемонстрировали геропротективного потенциала. В связи с этим обсуждалась вероятность того, что антивозрастные эффекты метфор-

мина реализуются не только через инсулин-сигнальный путь [85, 86]. Есть данные, что он оказывает тормозящее действие на процессы хронического воспаления [87], влияет на микробиоту [88] и обладает эффектами гормезиса, т.е. способностью действовать на антиоксидантные системы клеток как «закаливание» [89, 90]. В то же время B. Onken и соавт. убедительно продемонстрировали, что метформин может имитировать для организма ОКП [83]. Их гипотеза предполагала, что если метформин реализует свое действие на продолжительность жизни через те же механизмы, что и ОКП, то он не должен оказывать позитивный эффект на животных, уже находящихся на низкокалорийной диете. Для исследования был выбран долгоживущий штамм нематоды *Caenorhabditis elegans eat-2 (ad1116)*, у которого нарушена глотательная способность, ограничивающая возможность его кормления. Стандартный спектр доз метформина не привел к продлению средней продолжительности жизни животных. Примечательно, что в 2 из 4 экспериментов дозы метформина 10 и 50 мМ, которые были эффективными у других исследованных штаммов, даже сокращали продолжительность жизни нематод штамма *eat-2 (ad1116)* [19 дней у *eat-2 (ad1116)* против 23 дней в группе контроля; $p = 0,005$]. Таким образом, назначение высоких доз метформина нематодам, уже находящимся в условиях ОКП, воспринималось как экстремальное ограничение калорий и приводило к тем же последствиям для живого организма, что и голод [86, 91–93]. Эти и другие опубликованные данные позволяют уверенно причислить метформин к миметикам ОКП и считать его наиболее перспективным кандидатом на роль профилактического антивозрастного средства [94, 95].

В исследованиях, выполненных на человеческой популяции, метформин повышал выживаемость пациентов с сахарным диабетом [96], снижал риск развития рака молочных желез [97, 98], улучшал когнитивные функции [99]. В целом ряде исследований продемонстрирован позитивный эффект метформина на структуру и функцию артерий [100–103]. N. Agarwal и соавт. [104] в двойном слепом рандомизированном исследовании с перекрестным дизайном показали, что 12-недельное назначение метформина достоверно снижает жесткость артерий (рис. 7), центральное давление ($p < 0,001$), улучшает эндотелийзависимую ($p = 0,003$) и эндотелийнезависимую вазодилатацию ($p < 0,001$). В этой работе также было достигнуто снижение массы тела ($p < 0,001$), окружности талии ($p < 0,001$) и уровня триглицеридов ($p = 0,004$).

В настоящее время появились данные об успешном применении метформина не только при сахарном диабете, но и при метаболическом синдроме (МС), что значительно расширяет область его применения [105, 106]. Семидневное назначение метформина (750 мг/сут) пациентам с МС значительно снижало повреждение миокарда после чрескоронарного вмешательства и уменьшало риск развития сердечно-сосудистых осложнений в последующий год [107]. В 2014 г. стартовало исследование по оценке влияния метформина на диастолическую функцию левого желудочка у пациентов с МС [108]. При получении положительных результатов о его влиянии на жесткость миокарда и клиническое состояние больных метформин сможет быть рассмотрен в качестве базового препарата для лечения сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией.

В заключение необходимо сказать, что ОКП является универсальным вмешательством, меняющим уровни экспрессии сотен генов, которые участвуют в регуляции разных биологических процессов, таких как иммунный ответ, углеводный и липидный обмен, а также в реакции на окислительный стресс и репарации повреждений ДНК. Положение, сформулированное J. Barger и соавт. в 2003 г. на основании результатов целого ряда исследований, выглядит вполне убедительно и в настоящее время: «Сокращение калорийности питания на 30–50% ниже уровня *ad libitum* (волю) может задерживать наступление старости и сопутствующих этому периоду жизни заболеваний, обес-

печивает повышение устойчивости к стрессу и замедление функционального спада» [109]. Однако необходимо признать, что пищевые традиции российской и большинства западных цивилизаций не предполагают длительного, тем более пожизненного, существенного уменьшения рациона. Перспективы профилактической стратегии, основанной на строгом ОЖП, не представляются оптимистичными. Кроме того, отсутствие общепринятого протокола оценки эффективности потенциальных геропротекторов

делает их скорое появление на фармацевтическом рынке маловероятным. Тем не менее целый ряд исследований подтверждает наличие плейотропных антивозрастных эффектов у некоторых лекарственных средств, имеющих в настоящее время в арсенале практикующего врача. Эти результаты уже сейчас дают возможность клиницистам при подборе антигипертензивной и сахароснижающей терапии предпочесть препараты с доказанными дополнительными геропротективными свойствами.

Литература/References

- World Population Prospects: The 2008 Revision Population Division of the Department of Economic and Social Affairs of the United Nations Secretariat. June 2009.
- Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту на 1 января 2013 года. Статистический бюллетень. М., 2013.
- http://www.gks.ru/bgd/regl/b13_13/IssWWW.exe/Stg/d4/26-03.htm
- Butler RN, Miller RA, Perry D et al. New model of health promotion and disease prevention for the 21st century. *BMJ* 2008; 337: a399.
- Goldman DP, Cutler D, Rowe JW et al. Substantial Health And Economic Returns From Delayed Aging May Warrant A New Focus For Medical Research. *Health Affairs* 2013; 32 (10): 1698–705.
- Dirks AJ, Hofer T, Marzetti E et al. Mitochondrial DNA mutations, energy metabolism and apoptosis in aging muscle. *Ageing Res Rev* 2006; 5: 179–95.
- Kritchevsky D. Diet, lipid metabolism, and aging. *Fed Proc* 1979; 38: 2001–6.
- Roberts-Thomson IC, Whittingham S, Youngchaiyud U, Mackay IR. Ageing, immune response, and mortality. *Lancet* 1974; 2: 368–70.
- Koga H, Kaushik S, Cuervo AM. Protein homeostasis and aging: The importance of exquisite quality control. *Ageing Res Rev* 2011; 10: 205–15.
- Wei M, Fabrizio P, Hu J et al. Life span extension by calorie restriction depends on Rim15 and transcription factors downstream of Ras/PKA, Tor, and Sch9. *PLoS Genet* 2008; 4: e13. [PMC free article] [PubMed].
- McCay CM, Crowell MF, Maynard LA. The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size. *J Nutr* 1935; 10: 63–79.
- Lee CK, Klopp RG, Weindruch R, Prolla TA. Gene expression profile of aging and its retardation by caloric restriction. *Science* 1999; 285: 1390–3.
- Bordone L, Guarente L. Calorie restriction, SIRT1 and metabolism: understanding longevity. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005; 6: 298–305.
- Fontana L, Partridge L, Longo VD. Extending healthy life span – from yeast to humans. *Science* 2010; 328: 321–6.
- McCay CM, Crowell MF, Maynard LA. The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size. 1935. *Nutrition* 1989; 5: 155–171, discussion 172.
- Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC et al. Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science* 2009; 325: 201–4.
- Lin SJ, Kaeblerlein M, Andalis AA et al. Calorie restriction extends *Saccharomyces cerevisiae* lifespan by increasing respiration. *Nature* 2002; 418: 344–8.
- Nisoli E, Tonello C, Cardile A et al. Calorie restriction promotes mitochondrial biogenesis by inducing the expression of eNOS. *Science* 2005; 310: 314–7.
- Powers RW, Kaeblerlein M, Caldwell SD et al. Extension of chronological life span in yeast by decreased TOR pathway signaling. *Genes Dev* 2006; 20: 174.
- Qin W, Chachich M, Lane M et al. Calorie restriction attenuates Alzheimer's disease type brain amyloidosis in Squirrel monkeys (*Saimiri sciureus*). *J Alzheimers Dis* 2006; 10: 417–22.
- Lane MA, Tilmont EM, de Angelis H et al. Short-term calorie restriction improves disease-related markers in older male rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Mech Ageing Dev* 2000; 112: 185–96.
- Hansen BC, Bodkin NL. Primary prevention of diabetes mellitus by prevention of obesity in monkeys. *Diabetes* 1993; 42: 1809–14.
- Kemnitz JW. Calorie Restriction and Aging in Nonhuman Primates. *ILAR Journal* 2011; 52: 66–77.
- Edwards AG, Donato AJ, Lesniewski LA et al. Life-long caloric restriction elicits pronounced protection of the aged myocardium: a role for AMPK. *Mech Ageing Dev* 2010; 131: 739–42.
- Csiszar A, Labinskyy N, Jimenez R et al. Anti-oxidative and anti-inflammatory vasoprotective effects of caloric restriction in aging: role of circulating factors and SIRT1. *Mech Ageing Dev* 2009; 130: 518–27.
- Guodong Zhao, Song Guo, Mehmet Somel, Philipp Khaitovich. Evolution of Human Longevity Uncoupled from Caloric Restriction Mechanisms. *PLoS One* 2014; 9 (1): e84117; doi: 10.1371/journal.pone.0084117
- Strom A, Jensen RA. Mortality from circulatory diseases in Norway 1940–1945. *Lancet* 1951; 258: 126–9.
- Hindhede M. The effects of food restriction during war on mortality in Copenhagen. *JAMA* 1921; 74: 381–2.
- Kagawa Y. Impact of Westernization on the nutrition of Japanese: changes in physique, cancer, longevity and centenarians. *Prev Med* 1978; 7: 205–17.
- Lefevre M, Redman LM, Heilbronn LK et al. Caloric restriction alone and with exercise improves CVD risk in healthy non-obese individuals. *Atherosclerosis* 2009; 203: 206–13.
- Heilbronn LK, de Jonge L, Frisard MI et al. Pennington CALERIE Team. Effect of 6-month calorie restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation, and oxidative stress in overweight individuals: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295: 1539–48.
- Larson-Meyer DE, Heilbronn LK, Redman LM et al. Effect of calorie restriction with or without exercise on insulin sensitivity, beta-cell function, fat cell size, and ectopic lipid in overweight subjects. *Diabetes Care* 2006; 29: 1337–44.
- Redman LM, Heilbronn LK, Martin CK et al. Effect of calorie restriction with or without exercise on body composition and fat distribution [published online ahead of print January 2, 2007]. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; doi:10.1210/jc.2006-2184.
- Racette SB, Weiss EP, Villareal DT et al. Washington University School of Medicine CALERIE Group. One year of caloric restriction in humans: feasibility and effects on body composition and abdominal adipose tissue. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61: 943–50.
- Weiss EP, Racette SB, Villareal DT et al. Improvements in glucose tolerance and insulin action induced by increasing energy expenditure or decreasing energy intake: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 1033–42.
- Villareal DT, Fontana L, Weiss EP et al. Bone mineral density response to caloric restriction-induced weight loss or exercise-induced weight loss: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2502–10.
- Weiss EP, Racette SB, Villareal DT et al. Lower extremity muscle size and strength and aerobic capacity decrease with caloric restriction but not with exercise-induced weight loss [published online ahead of print 2006]. *J Appl Physiol* 2006; doi:10.1152/jappphysiol.00853.2006
- Персон С.А. Основы клинической медицины Томас Сиденхем. *Клин. медицина*. 1965; 43 (11). / Person S.A. Osnovopolozhnik klinicheskoi meditsiny Tomas Sidenkhem. *Klin. meditsina*. 1965; 43 (11). [in Russian]
- Lakatta E, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: part I: aging arteries: a «set up» for vascular disease. *Circulation* 2003; 107: 139–46.
- Tanaka H, Dinennio FA, Monahan KD et al. Aging, habitual exercise, and dynamic arterial compliance. *Circulation* 2000; 102: 1270–5.
- Blacher J, Guerin AP, Pannier B et al. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999; 99: 2434–9.
- Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R et al. Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality in Hypertensive Patients. *Hypertension* 2001; 37: 1236–41.
- Cruickshank K, Riste L, Anderson SG et al. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002; 106: 2085–90.
- Орлова Я.А. Нуралиев Э.Ю. Балдина О.Н. и др. Скорость пульсовой волны – предиктор развития сердечно-сосудистых осложнений у мужчин с ИБС. *Кардиологич. вестн.* 2007; 2 (1): 17–22. / Orlova Ya.A. Nuraliev E.Yu. Baldina O.N. i dr. Skorost' pul'sovoi volny – prediktor razvitiia serdечно-sosudistykh oslozhnenii u muzhchin s IBS. *Kardiologich. vestn.* 2007; 2 (1): 17–22. [in Russian]
- Singer J, Trollor JN, Crawford J et al. The association between pulse wave velocity and cognitive function: the Sydney Memory and Ageing Study. *PLoS One* 2013; 8 (4): e61855; doi: 10.1371/journal.pone.0061855
- Donato AJ, Walker AE, Magerko KA et al. Life-long caloric restriction reduces oxidative stress and preserves nitric oxide bioavailability and function in arteries of old mice. *Aging Cell* 2013; 12 (Issue 5): 772–83.
- Tipping the Scales: How obesity and unhealthy lifestyles have become a weighty problem for the North Carolina economy. *Be Active North Carolina*, 2008; p. 12 (Chenoweth & Associates).
- Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM et al. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 1999; 341: 1097–105.
- Stevens J, Cai J, Pamuk ER et al. The effect of age on the association between body-mass index and mortality. *N Engl J Med* 1998; 338: 1–7.
- Hoffmann J, Romey R, Fink C et al. Overexpression of Sir2 in the adult fat body is sufficient to extend lifespan of male and female *Drosophila*. *Aging (Albany NY)* 2013; 5 (4): 315–27.
- Bumett C, Valentini S, Cabreiro F et al. Absence of effects of Sir2 overexpression on lifespan in *C. elegans* and *Drosophila*. *Nature* 2011; 477: 482–5.
- Ludewig AH, Izrayelit Y, Park D et al. Pheromone sensing regulates *Caenorhabditis elegans* lifespan and stress resistance via the deacetylase SIR-2.1. *Proc Natl Acad Sci* 2013; 110: 5522–7.

53. Guarente L. Calorie restriction and sirtuins revisited. *Genes Dev* 2013; 27 (19): 2072–85.
54. Mouchiroud L, Houtkooper RH, Moullan N et al. The NAD(+)/Sirtuin Pathway Modulates Longevity through Activation of Mitochondrial UPR and FOXO Signaling. *Cell* 2013; 154 (2): 430–41.
55. Banerjee KK, Ayub C, Ali SZ et al. dSir2 in the adult fat body, but not in muscles, regulates life span in a diet-dependent manner. *Cell Rep* 2012; 2: 1485–91.
56. Kim E-J, Um S-J. SIRT1: roles in aging and cancer. *BMB Reports* 2008; 41 (11): 751–6.
57. Stumpferl SW, Brand SE, Jiang JC et al. Natural genetic variation in yeast longevity. *Genome Res* 2012; 22: 1963–73.
58. Frye RA. Phylogenetic classification of prokaryotic and eukaryotic Sir2-like proteins. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 273793–8; doi: 10.1006/bbrc.2000.3000
59. Oberdoerffer P, Michan S, McVay et al. SIRT1 redistribution on chromatin promotes genomic stability but alters gene expression during aging. *Cell* 2008; 135 (5): 907–18.
60. Jarolim S, Millen J, Heeren G et al. A novel assay for replicative lifespan in *Saccharomyces cerevisiae*. *FEMS Yeast Res* 2004; 5: 169–77.
61. Viswanathan M, Kim SK, Berdichevsky A, Guarente L. A role for SIR-2.1 regulation of ER stress response genes in determining *C. elegans* life span. *Dev Cell* 2005; 9: 605–15.
62. Baur JA, Sinclair DA. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5: 493–506.
63. Bass TM, Weinkove D, Houthoofd K et al. Effects of resveratrol on lifespan in *Drosophila melanogaster* and *Caenorhabditis elegans*. *Mech Ageing Dev* 2007; 128: 546–52.
64. Valenzano DR, Terzibasi E, Genade T et al. Resveratrol prolongs lifespan and retards the onset of age-related markers in a short-lived vertebrate. *Curr Biol* 2006; 16: 296–300.
65. Miller RA, Harrison DE, Astle CM et al. An Aging Interventions Testing Program: study design and interim report. *Aging Cell* 2013; 6: 565–75.
66. Kincaid B, Bossy-Wetzel E. Forever young: SIRT3 a shield against mitochondrial meltdown, aging, and neurodegeneration. *Front Aging Neurosci* 2013; 5: 48; doi: 10.3389/fnagi.2013.00048.
67. Palacios OM, Carmona JJ, Michan S et al. Diet and exercise signals regulate SIRT3 and activate AMPK and PGC-1alpha in skeletal muscle. *Aging (Albany NY)* 2009; 1771–83.
68. Tauriainen E, Luostarinen M, Martonen E et al. Distinct effects of calorie restriction and resveratrol on diet-induced obesity and fatty liver formation. *J Nutr Metab* 2011; doi: 10.1155/2011/525094.
69. Hirschey MD, Shimazu T, Jing E et al. SIRT3 deficiency and mitochondrial protein hyperacetylation accelerate the development of the metabolic syndrome. *Mol Cell* 2011; 44177–90.
70. Rose G, Dato S, Altomare K et al. Variability of the SIRT3 gene, human silent information regulator Sir2 homologue, and survivorship in the elderly. *Experimental Gerontology* 2003; 38 (Issue 10): 1065–70.
71. Bellizzi D, Rose G, Cavalcante P et al. A novel VNTR enhancer within the SIRT3 gene, a human homologue of SIR2, is associated with survival at oldest ages. *Genomics* 2005; 85: 258–63.
72. Huang C, Chen D, Xie Q et al. Nebivolol stimulates mitochondrial biogenesis in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; 438 (1): 211–7.
73. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L et al. Age-related reduction of NO availability and oxidative stress in humans. *Hypertension* 2001; 38: 274–9.
74. Spier SA, Delp MD, Meininger CJ et al. Effects of ageing and exercise training on endothelium-dependent vasodilatation and structure of rat skeletal muscle arterioles. *J Physiol* 2004; 556: 947–58.
75. Brandes RP, Fleming I, Busse R. Endothelial aging. *Cardiovasc Res* 2005; 66: 286–94.
76. Агеев Ф.Т., Санкова А.В., Орлова Я.А. и др. Лечение стабильной стенокардии на протяжении в амбулаторной практике: клинические и сосудистые эффекты перевода больных на небиволол. *Сердце*. 2006; 5 (5): 269–70. / Ageev FT, Sankova AV, Orlova Ya.A. i dr. Lechenie stabil'noi stenokardii napriazhenii v ambulatornoi praktike: klinicheskie i sosudistye efekty perevoda bol'nykh na nebivolol. *Serdtshe*. 2006; 5 (5): 269–70. [in Russian]
77. Wick AN, Drury DR, Nakada HI, Wolfe JB. Localization of the primary metabolic block produced by 2-deoxyglucose. *J Biol Chem* 1957; 224: 963–9.
78. Lane MA, Ingram DK, Roth GS. 2-Deoxy-D-glucose feeding in rats mimics physiological effects of calorie restriction. *J Anti Aging Med* 1998; 1: 327–37.
79. Minor RK, Smith DL Jr, Sossong AM et al. Chronic ingestion of 2-deoxy-d-glucose induces cardiac vacuolization and increases mortality in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 2009; 22: 16–23.
80. Lane MA, Roth GS, Ingram DK. Caloric restriction mimetics: a novel approach for biogerontology. *Methods Mol Biol* 2007; 371: 143–9.
81. Smith DL Jr, Nagy TR, Allison DB. Calorie restriction: what recent results suggest for the future of ageing research. *Eur J Clin Invest* 2010; 40 (5): 440–50.
82. Anisimov VN. Effect of buformin and diphenylhydantoin on the life span, estrous function and spontaneous tumor incidence in rats. *Vopr Onkol* 1980; 26: 42–8.
83. Onken B, Driscoll M. Metformin induces a dietary restriction-like state and the oxidative stress response to extend *C. elegans* lifespan via AMPK, LKB1, and SKN-1. *PLoS One* 2010; 5: e8758.
84. Анисимов В.Н., Михельсон В.М., Попович И.Г. и др. Метформин замедляет процессы старения на клеточном уровне у мышей линии SHR. *Цитология*. 2011; 2: 166–74. / Anisimov V.N., Mikhel'son V.M., Popovich I.G. i dr. Metformin zamedliaet protsessy starenia na kletocnom urovne u myshei linii SHR. *Tsitologia*. 2011; 2: 166–74. [in Russian]
85. Slack C, Foley A, Partridge L. Activation of AMPK by the putative dietary restriction mimetic metformin is insufficient to extend lifespan in *Drosophila*. *PLoS One* 2012; 7: e47699.
86. Greer EL, Dowlatabadi D, Banko MR et al. AMPK-FOXO pathway mediates the extension of lifespan induced by a novel method of dietary restriction in *C. elegans*. *Curr Biol* 2007; 17 (19): 1646–56.
87. Martin-Montalvo A, Mercken EM, Mitchell SJ et al. Metformin improves healthspan and lifespan in mice. *Nat Commun* 2013; 4: 2192.
88. Cabreiro F, Au C, Leung KY et al. Metformin retards aging in *C. elegans* by altering microbial folate and methionine metabolism. *Cell* 2013; 153 (1): 228–39.
89. Nunn AV, Bell JD, Guy GW. Lifestyle-induced metabolic inflexibility and accelerated ageing syndrome: insulin resistance, friend or foe? *Nutr Metab (Lond)* 2009; 6: 16; doi: 10.1186/1743-7075-6-16
90. De Haes W, Froninckx L, van Assche R et al. Metformin promotes lifespan through mitohormesis via the peroxiredoxin PRDX-2. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111 (24): E2501–E2509.
91. Bishop NA, Guarente L. Two neurons mediate diet-restriction-induced longevity in *C. elegans*. *Nature* 2007; 447: 545–9.
92. Panowski SH, Wolff S, Aguilaniu H et al. PHA-4/Foxa mediates diet-restriction-induced longevity of *C. elegans*. *Nature* 2007; 447: 550–5.
93. Siegfried Z, Berry EM, Hao S, Avraham Y. Animal models in the investigation of anorexia. *Physiol Behav* 2003; 79: 39–45.
94. Blagosklonny MV. Metformin and sex: Why suppression of aging may be harmful to young male mice. *Aging (Albany NY)* 2010; 2 (12): 897–9.
95. Anisimov VN. Metformin for aging and cancer prevention. *Aging (Albany NY)* 2010; 2 (11): 760–74.
96. Scarpello JH. Improving survival with metformin: the evidence base today. *Diabetes Metab* 2003; 29: 6S36–43.
97. Chlebowski RT, McTiernan A, Wactawski-Wende J et al. Diabetes, metformin, and breast cancer in postmenopausal women. *J Clin Oncol* 2012; 30 (23): 2844–52.
98. Vazquez-Martin A, Oliveras-Ferreras C, Menendez JA. The antidiabetic drug metformin suppresses HER2 (erbB-2) oncoprotein overexpression via inhibition of the mTOR effector p70S6K1 in human breast carcinoma cells. *Cell Cycle* 2009; 8 (1): 88–96.
99. Ng TP, Feng L, Yap KB et al. Long-term metformin usage and cognitive function among older adults with diabetes. *J Alzheimers Dis* 2014; 41 (1): 61–8.
100. Meaney E, Vela A, Samaniego V et al. Metformin, arterial function, intima-media thickness and nitroxidation in metabolic syndrome: the mefisto study. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008; 35 (8): 895–903.
101. Sofer E, Boaz M, Matas Z et al. Treatment with insulin sensitizer metformin improves arterial properties, metabolic parameters, and liver function in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Metabolism* 2011; 60 (9): 1278–84.
102. Bhalla RC, Toth KE, Tan E et al. Vascular effects of metformin. Possible mechanisms for its antihypertensive action in the spontaneously hypertensive rat. *Am J Hypertens* 1996; 9 (6): 570–6.
103. Wu S, Li X, Zhang H. Effects of metformin on endothelial function in type 2 diabetes. *Exp Ther Med* 2014; 7 (5): 1349–53.
104. Agarwal N, Rice SP, Bolusani H et al. Metformin reduces arterial stiffness and improves endothelial function in young women with polycystic ovary syndrome: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (2): 722–30.
105. Florez H, Tempresa MG, Orchard TJ et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Metabolic syndrome components and their response to lifestyle and metformin interventions are associated with differences in diabetes risk in persons with impaired glucose tolerance. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16 (4): 326–33.
106. Raub RM, Goldberg SJ. Assessment of metformin as an additional treatment to therapeutic lifestyle changes in pediatric patients with metabolic syndrome. *Cholesterol* 2012; 2012: 961410.
107. Li J, Xu JP, Zhao XZ et al. Protective effect of metformin on myocardial injury in metabolic syndrome patients following percutaneous coronary intervention. *Cardiology* 2014; 127 (2): 133–9.
108. Ladeiras-Lopes R, Fontes-Carvalho R, Bettencourt N et al. METformin in Diastolic Dysfunction of Metabolic syndrome (MET-DIME) trial: rationale and study design: MET-DIME trial. *Cardiovasc Drugs Ther* 2014; 28 (2): 191–6.
109. Barger JL, Walford RL, Weindruch R. The retardation of aging by caloric restriction: its significance in the transgenic era. *Exp Gerontol* 2003; 38: 1343–51.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Орлова Яна Артуровна — д-р мед. наук, зам. дир. Медицинского научно-образовательного центра, проф. каф. многопрофильной клинической подготовки фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВПО МГУ им. М.В.Ломоносова. E-mail: orlova@cardio.ru

Соотношение эффективности и безопасности применения статинов с целью первичной и вторичной профилактики: мифы и реальность

С.Р.Гиляревский¹, М.В.Голшмид¹, И.М.Кузьмина²

¹ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России. 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1;

²ГБУЗ НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы. 129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3

В статье рассматриваются разные аспекты переносимости статинов. Особое внимание уделяется наиболее клинически значимым и частым побочным эффектам применения статинов. В частности, подробно обсуждаются проблемы токсического влияния статинов на мышцы и подходы к определению оптимальной тактики лечения больных, у которых развились симптомы поражения мышц, связанные с применением статинов. Приводятся данные о безопасности использования современных статинов, в первую очередь розувастатина.

Ключевые слова: профилактика, статины, мифы, розувастатин.

✉sgilarevsky@rambler.ru

Для цитирования: Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Кузьмина И.М. Соотношение эффективности и безопасности применения статинов с целью первичной и вторичной профилактики: мифы и реальность. Системные гипертензии. 2015; 12 (2): 96–102.

The correlation of the efficacy and safety of statins with the aim of primary and secondary prevention: myths and reality

S.R.Gilyarevsky¹, M.V.Golshmid¹, I.M.Kuzmina²

¹Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 123995, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1;

²N.V.Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine of the Department of Health of Moscow. 129090, Russian Federation, Moscow, B. Sukharevskaya pl., d. 3

This article deals with the different aspects of statins acceptability. Special attention is paid to the most clinically significant and frequent side-effects of the statins application. In particular, we discuss in detail the problem of toxic effect of statins on muscles and the approaches of the optimum tactics of treatment in patients with the symptoms of muscles damage associated with the use of statins. We show the information concerning the safety use of modern statins, especially rosuvastatin.

Key words: prevention, statins, myths, rosuvastatin.

✉sgilarevsky@rambler.ru

For citation: Gilyarevskii S.R., Golshmid M.V., Kuz'mina I.M. The correlation of the efficacy and safety of statins with the aim of primary and secondary prevention: myths and reality. Systemic Hypertension. 2015; 12 (2): 96–102.

Десять мифов о применении статинов

Использование статинов считается одним из главных подходов к профилактике и терапии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и обычно безвредно и хорошо переносится [1]. Безопасность применения статинов становится предметом пристального внимания с 2001 г. после отзыва с рынка цериастатина. Такое внимание связано с тем, что использование цериастатина привело к 100 смертельным исходам, обусловленным развитием рабдомиолиза; причем наибольшее количество случаев токсического влияния препарата на мышцы отмечалось при сочетании использования с фибратом гемфиброзилом [2].

Наряду с научными данными о побочных эффектах (ПЭ) применения статинов появляется много мифов или слишком категоричных суждений, которые становятся причиной необоснованных опасений по поводу безопасности использования препаратов, относящихся к такому классу и, соответственно, отказов от применения эффективной гипوليлипидемической терапии с целью первичной или вторичной профилактики осложнений ССЗ у широкого круга лиц. Далее мы попытаемся, с одной стороны, развеять не имеющие реальной научной основы опасения по поводу безопасности или эффективности использования статинов, а с другой – привлечь внимание врачей к тем ПЭ, которые имеют клиническое значение.

Миф 1. Токсическое влияние статинов на мышцы развивается редко, но обычно приводит к тяжелым последствиям

В ходе выполнения рандомизированных клинических исследований (РКИ) частота развития ПЭ, включая жалобы на боли в мышцах, была сходной в группах приема

статины и группах плацебо [1, 3–5]; причем результаты сравнения с частотой развития ПЭ при использовании других средств, часто применяемых для профилактики осложнений ССЗ, в частности, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента [6] или β-адреноблокаторов [7], свидетельствовали в пользу статинов. Однако применение статинов вызывает редкий ПЭ, который обозначают термином «миозит», определяя его как развитие симптомов поражения мышц в сочетании с существенным повышением концентрации креатинкиназы в крови.

Креатинкиназа представляет собой фермент, который выделяется из поврежденных миоцитов, и повышение его концентрации в крови более чем в 10 раз по сравнению с верхней границей нормы (ВГН) отмечается с частотой от 1 на 1 тыс. до 1 на 10 тыс. человек в год [8], в зависимости от применяемого статина, его дозы и наличия или отсутствия других факторов риска (ФР).

Что касается тактики терапии, то, по сообщению H.Zhang и соавт. [12], 90% лиц, которые сообщили о развитии симптомов поражения мышц, связанных с приемом статинов, при использовании определенного статина могли переносить прием другого статина и продолжать терапию в течение более 12 мес. Такие данные позволяют предположить, что симптомы, которые связывали с использованием статина, могли быть обусловлены другими причинами, а также, что нельзя распространять данные о непереносимости определенного статина на другие препараты, относящиеся к этому классу. Сходные результаты были получены W.Mampura и соавт. [23].

Так, в проведенном РКИ JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) количество случаев миопатий (0,1% vs 0,1%; $p=0,82$) или мышечной слабости и боли в мышцах (16,0%

vs 15,4%; $p=0,34$) в группе розувастатина не отличалось от таковых в группе плацебо [4].

Миф 2. Прием статинов оказывает отрицательное влияние на печень, что требует тщательного наблюдения за уровнем печеночных трансаминаз в ходе терапии

Использование любых статинов может сопровождаться бессимптомным повышением уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы в крови в 3 раза и более по сравнению с ВГН; частота такого увеличения при применении начальных и средних доз не превышает 1% [33]. Этот показатель повышается до 2–3% при использовании любого статина в дозе 80 мг/сут [33]. Результаты анализа данных о 180 тыс. человек, которые были включены в 21 крупное клиническое испытание статинов длительностью в среднем около 3 лет, свидетельствовали о том, что частота увеличения биохимических показателей функции печени (БПФП) в 3 раза и более по сравнению с ВГН по данным однократного анализа достигала 300 случаев на 100 тыс. человеко-лет, а при учете результатов двух последовательных анализов снижалась до 100 случаев на 100 тыс. человеко-лет (частота повышения уровня БПФП в 3 раза и более по сравнению с ВГН в группах плацебо составляла 200 и 40 случаев на 100 тыс. человеко-лет соответственно) [8]. Обычно такое увеличение бывает преходящим и исчезает самостоятельно даже в тех случаях, когда применение статинов продолжается без уменьшения дозы. Хотя существует зависимость между увеличением БПФП и дозой препарата, результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что повышение данных показателей не связано со степенью снижения уровня холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) за счет применения статина [34]. Данные, полученные при оценке результатов использования статинов у 23 тыс. пациентов, наблюдавшихся в условиях реальной клинической практики в организациях по поддержанию здоровья [34, 35], показали, что только в 17 из 62 случаев отмечено увеличение уровня АЛТ его связывали с применением статина, а в 13 из них объясняли повышением возможными взаимодействиями лекарственных средств. В оставшихся 4 случаях у 3 больных имелись заболевания сердца, сахарный диабет (СД) или их сочетание. Наконец, в 1 из 17 случаев увеличения уровня АЛТ отмечено у женщины 71 года при применении аторвастатина в самой высокой продаваемой дозе (по 80 мг/сут). Такие данные свидетельствуют о том, что выраженное и стойкое увеличение уровня печеночных ферментов в крови возникает редко и может быть обусловлено взаимодействиями лекарственных средств, а также наличием сопутствующих заболеваний или использованием самой высокой дозы статина.

Особенно важно отметить, что экспертная группа гепатологов, которая оценивала это побочное действие, не смогла установить связь между изменениями БПФП и случаями развития полностью подтвержденной печеночной недостаточности. При этом был сделан вывод о том, что изолированное повышение уровня аминотрансфераз не связано с острым или хроническим повреждением печени [33].

Следует напомнить, что в ходе выполнения крупного РКИ JUPITER [4] применение розувастатина по 20 мг/сут не приводило к статистически значимому увеличению частоты повышения БПФП по сравнению с приемом плацебо. Результаты анализа уровня АЛТ в крови, который выполняли с целью оценки безопасности терапии, свидетельствовали об отсутствии статистически значимых различий между группами по частоте повышения концентрации этого фермента более чем в 3 раза по сравнению с ВГН: частота развития АЛТ более чем в 3 раза по сравнению с ВГН в группе приема розувастатина и группе приема плацебо составляла 0,3 и 0,2% ($p=0,34$).

Миф 3. Применение статинов противопоказано у лиц с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка

Результаты двух крупных РКИ CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure) [36] и GISSI-HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza cardiaca) [37], в которые были включены лица с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сниженной фракцией выброса левого желудочка, в целом свидетельствовали о том, что у пациентов с ХСН разной этиологии применение розувастатина по 10 мг/сут по сравнению с плацебо не влияет на частоту развития неблагоприятных клинических исходов, но хорошо переносится. Однако следует отметить, что, несмотря на отсутствие влияния приема статина на смертность от осложнений ССЗ или частоту развития инфаркта миокарда или инсульта, в ходе выполнения таких РКИ были получены клинически значимые положительные эффекты. Так, результаты исследования CORONA свидетельствовали о том, что использование розувастатина по сравнению с плацебо позволяло снизить частоту госпитализаций по поводу осложнений ССЗ. Полученные данные не позволяют считать однозначно обоснованным отказ от применения статинов у лиц с ХСН. По-видимому, учитывая определенные положительные эффекты статинов у таких больных, решение об их использовании у пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка и клинически значимой ХСН должно приниматься в каждом конкретном случае в зависимости от риска развития осложнений, связанных с атеросклерозом, а также предполагаемой продолжительности жизни больного.

Кроме того, следует отметить, что результаты метаанализа неопубликованных данных, полученных в ходе выполнения крупных 17 РКИ, включавших в целом 132 538 участников [38], позволяют предположить, что прием статинов с целью первичной или вторичной профилактики приводит к умеренному снижению риска развития госпитализаций, связанных с несмертельным утяжелением СН независимо от наличия в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда (относительный риск – ОР 0,9; 95% доверительный интервал – ДИ 0,84–0,97).

В пользу неоднозначного отношения к использованию статинов свидетельствуют и результаты вторичного анализа данных о пациентах, включенных в исследование CORONA [39]. В ходе выполнения такого анализа оценивали частоту всех госпитализаций в период выполнения исследования. Результаты подобного анализа свидетельствовали о снижении на 18% частоты всех госпитализаций по поводу утяжеления СН при применении 10 мг розувастатина по сравнению с плацебо (стандартизованный ОР 0,82; 95% ДИ 0,72–0,92); $p=0,001$. Таким образом, в ходе выполнения анализа с учетом всех госпитализаций по поводу утяжеления СН были получены данные о снижении их частоты на 15–20% за счет приема розувастатина, что соответствует предупреждению 76 госпитализаций по такой причине на 1 тыс. леченых пациентов при продолжительности наблюдения, медиана которого достигала 33 мес. Такие данные особенно важны с учетом важности уменьшения потребности в госпитализациях по поводу утяжеления СН [40].

Миф 4. Прием статинов приводит к ухудшению функции почек

Результаты недавно выполненного крупного обсервационного исследования, включавшего 5569 пациентов с СД, которые начинали принимать аторвастатин ($n=3601$) или розувастатин ($n=3601$), свидетельствовали об отсутствии статистически значимого влияния приема статинов на почки. Медиана продолжительности наблюдения за больными, принимавшими аторвастатин и розувастатин, достигала 238 и 210 дней соответственно. Исходная (до начала приема статинов) скорость клубочковой фильтрации (СКФ) в группе аторвастатина и группе розу-

вастатины составляла $72,3 \pm 25,9$ и $73,7 \pm 27,3$ мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ поверхности тела соответственно. В обеих группах отсутствовало статистически значимое изменение СКФ: в группе аторвастатина СКФ изменялась на $+0,1$ мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ поверхности тела (95% ДИ $-0,4$ – $0,7$; $p=0,62$), а розувастатина – на $-0,1$ мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ поверхности тела (95% ДИ $-0,8$ – $0,6$; $p=0,77$). Таким образом, результаты обсервационного исследования свидетельствуют об отсутствии статистически значимых изменений функции почек при использовании как аторвастатина, так и розувастатина.

Миф 5. Прием статинов приводит к ухудшению когнитивных функций и способствует развитию деменции

Вопрос о связи между использованием статинов и риском развития когнитивных расстройств, по-видимому, следует разделить на две части:

1) между применением статинов как таковых;

2) между достижением очень низкой концентрации ХС ЛПНП в крови и риском развития когнитивных расстройств.

Для ответа на первый вопрос следует обратиться к результатам метаанализа рандомизированных и обсервационных исследований [41]. В анализ качественных показателей и количественных данных были включены 16 и 11 исследований соответственно. В ходе выполнения непрерывных исследований не было обнаружено устойчивого влияния приема статинов на показатели когнитивных функций.

В ходе осуществления таких исследований наиболее часто применялся тест замены цифровых символов (тест, обоснованность которого для оценки когнитивных функций была установлена). Результаты оценки с помощью такого теста свидетельствовали об отсутствии статистически значимых различий между группой приема статина и группой плацебо. В ходе выполнения длительных исследований, в целом включавших 23 443 больных, которые в среднем принимали исследуемый препарат от 3 до 24,9 года, результаты 3 исследований свидетельствовали об отсутствии связи между приемом статинов и деменцией, а результаты 5 – указывали на благоприятное влияние использования статинов на риск развития деменции. Суммарный эффект применения статинов в ходе выполнения длительных исследований проявлялся в снижении на 29% риска развития деменции по сравнению с контролем (ОР 0,71; 95% ДИ 0,61–0,82). Таким образом, полученные результаты метаанализа позволяют предположить, что у лиц, не имеющих до начала приема статинов когнитивных расстройств, небольшая длительность терапии статинами не влияет на когнитивные функции, а при длительном использовании статины могут предотвращать развитие деменции [41].

Миф 6. Статины нельзя применять у пациентов с СД или высоким риском его развития

Авторами 6 крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований [4–9] были представлены противоречивые данные о частоте развития СД на фоне приема статинов. В исследование JUPITER [4] были включены 17 802 больных, у которых не был установлен диагноз СД и отсутствовал такой его биохимический критерий, как повышение уровня глюкозы в крови натощак. Пациентов распределяли в группы приема розувастатина или плацебо, а медиана продолжительности наблюдения достигала 1,9 года. В ходе выполнения исследования в группе применения статина по сравнению с группой плацебо у статистически значимо большего числа пациентов развился СД. Напротив, результаты исследования WOSCOPS (West Of Scotland COronary Prevention Study) [5] позволяли предположить, что использование правастатина может сопровождаться снижением частоты развития СД. Такие данные в целом стали основанием для сомнений

в безопасности длительного применения статинов [44], а также поводом для систематической оценки возможного влияния терапии статинами на частоту развития новых случаев СД [45]. Для ответа на вопрос о том, приводит ли использование высокой и средней дозы статина к увеличению риска развития СД, был выполнен метаанализ опубликованных и неопубликованных данных, полученных в ходе выполнения РКИ [46]. В метаанализ были включены 13 клинических исследований, в которых содержались данные о 91 140 участниках, не имевших СД при включении в исследование; из них у 4278 больных СД развился в ходе выполнения исследования. Средняя продолжительность наблюдения (средняя взвешенная) достигала около 4 лет. В 2 из 13 исследований (JUPITER и PROSPER – Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) отмечалась статистически значимая связь между применением статина и частотой развития СД. По данным обобщенного анализа, в группах использования статинов отмечалось на 174 случая развития СД больше, чем в группах приема плацебо или использования стандартной терапии. В целом увеличение на 174 числа больных, у которых развился СД, может быть выражено в абсолютных единицах как 1 дополнительный случай развития СД на 255 (95% ДИ 150–852) случаев применения статинов в течение 4 лет (12,23 и 11,25 случая на 1 тыс. человеко-лет при использовании статина и в его отсутствие соответственно). Таким образом, на основании полученных результатов авторы метаанализа сделали вывод о том, что применение статинов сопровождается слабовыраженным увеличением риска развития СД, но такой риск представляется небольшим как в абсолютном выражении, так и по сравнению с уменьшением риска развития осложнений ИБС. Полученные в ходе метаанализа данные не должны повлиять на тактику использования статинов у лиц, имеющих умеренный или высокий риск развития осложнений ССЗ, а также пациентов с такими заболеваниями.

Следует отметить, что в целом мнение об отсутствии изменений в тактике применения с учетом данных о том, что их использование приводит к небольшому увеличению риска развития СД, не изменилось до настоящего времени.

Тем не менее следует отметить результаты недавно выполненного обсервационного исследования, которые позволяют предположить, что при длительной терапии статинами риск развития СД может увеличиваться в большей степени, чем в ходе выполнения относительно непрерывных крупных РКИ [47]. В целом первоначально в исследование были включены 25 970 лиц, застрахованных в одной из страховых компаний; из них 3982 участника принимали статины и 21 988 больных статины не использовали. В группу приема статина и группу контроля входил 3351 участник; причем каждому пациенту группы статина был подобран больной контрольной группы со сходными характеристиками. Участники исследования были обследованы в 2003 и 2013 г. Результаты анализа, выполненного с учетом предпочтительного назначения статинов, свидетельствовали об увеличении риска развития СД (отношение шансов – ОШ 1,87; 95% ДИ 1,67–2,01) и СД с осложнениями (ОШ 2,50; 95% ДИ 1,88–3,32), а также риска развития избыточной массы тела или ожирения (ОШ 1,14; 95% ДИ 1,04–1,25). Причем использование интенсивных режимов приема статинов сопровождалось увеличением риска развития СД, СД с осложнениями и избыточной массы тела или ожирения (ОШ для развития исходов достигало 2,55; 3,68 и 1,58 соответственно).

Миф 7. Статины менее эффективны у женщин по сравнению с мужчинами

Результаты метаанализа индивидуальных данных о 174 149 участниках (27% женщин) 27 РКИ статинов свидетельствовали о том, что у мужчин и женщин с одинаковым риском развития осложнений ССЗ прием статинов имеет

сходную эффективность для профилактики развития тяжелых осложнений таких заболеваний: при снижении концентрации ХС ЛПНП на каждые 1 ммоль/л уменьшение риска развития тяжелых осложнений сосудистых заболеваний было сходным у женщин (ОР 0,84; 99% ДИ 0,78–0,91) и мужчин (ОР 0,78; 99% ДИ 0,755–0,81); стандартизованное значение $p=0,33$ для гетерогенности по полу [48].

Миф 8. Прием статинов приводит к существенному увеличению риска развития внутримозгового кровоизлияния

Предположение об увеличении риска развития внутримозгового кровоизлияния (ВМК) за счет использования статинов было основано на результатах одного крупного РКИ SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) [49], включавшего пациентов с сосудисто-мозговым заболеванием (СМЗ), в ходе выполнения которого на фоне применения высокой дозы аторвастатина 80 мг/сут по сравнению с плацебо отмечалось увеличение риска развития геморрагического инсульта (ОР 1,66; 95% ДИ 1,08–2,25). Такие данные о повышении риска развития геморрагического инсульта, которые основывались на результатах ретроспективного анализа, стали причиной некоторой неопределенности мнения о соотношении преимуществ и риска при использовании статинов у лиц с СМЗ в анамнезе.

Наличие связи между приемом статинов и развитием ВМК можно объяснить несколькими механизмами. Статины оказывают по крайней мере слабовыраженное антитромботическое действие за счет подавления агрегации тромбоцитов, усиления фибринолиза и уменьшения образования тромбов. Кроме того, ХС может играть важную роль в сохранении целостности сосудов головного мозга. Считается, что ВМК развиваются вследствие небольшого нарушения целостности стенки перфорантных артерий, которые перпендикулярно отходят от крупных мозговых артерий; внутрипаренхиматозные кровотечения могут развиваться в тех случаях, когда свертывающая система не способна компенсировать последствия таких нарушений целостности сосудов [50].

С учетом актуальности проблемы были выполнены систематический обзор и метаанализ всех доступных данных, как опубликованных, так и неопубликованных, для оценки связи между приемом статинов и развитием ВМК [51]. Поскольку использование статинов широко распространено в общей популяции, авторы включили в анализ данные, полученные в ходе выполнения как РКИ, так и обсервационных исследований для того, чтобы оценить соответствующие эффекты приема статинов в различных ситуациях и при использовании разных режимов их дозирования.

Для анализа отбирали РКИ и обсервационные исследования (независимо от того, на каком языке были опубликованы отчеты об их результатах, а также от типа публикации и числа участников исследований), в которых были представлены данные о частоте развития ВМК и особенностях применения статинов. В большинстве исследований ВМК определяли как внутрипаренхиматозное кровоизлияние в мозг, которое подтверждалось методами нейровизуализации или результатами аутопсии. Однако в анализ были включены также исследования, в которых ВМК диагностировалось на основании кодов Международной классификации болезней (ранее были получены данные о том, что использование указанных критериев позволяет достаточно точно оценить развитие такого исхода).

В целом в ходе выполнения РКИ общий объем наблюдения достигал 526 518 человеко-лет при медиане продолжительности наблюдения 3,9 года (МҚД от 2,8 до 5,0 года). Медиана снижения уровня ХС ЛПНП достигала 1,03 ммоль/л (МҚД от 0,93 до 1,36 ммоль/л). Было примерно одинаковое число РКИ статинов с целью первичной и вторичной профилактики (48 и 52% РКИ соответ-

ственно). Суммарный ОР развития внутричерепного кровоизлияния (ВЧК), по данным анализа с помощью модели случайных эффектов, достигал 1,10 (95% ДИ 0,86–1,41). Соответствующее увеличение абсолютного риска развития ВЧК достигало 0,027% (95% ДИ -0,042–0,096). Результаты анализа свидетельствовали о снижении риска развития любого инсульта (ОР 0,85; 95% ДИ 0,78–0,93) и ишемического инсульта (ОР 0,83; 95% ДИ 0,75–0,92).

В анализ были также включены 19 обсервационных исследований, в том числе 12 – когортных, 6 – «случай–контроль» и 1 – «случай–самоконтроль». Общее число участников в таких исследованиях достигало 117 948. В целом общий объем наблюдения составлял 219 459 человеко-лет (медиана продолжительности наблюдения 3,0 года; МКД от 1,4 до 4,1 года). В целом обобщенный ОР развития ВЧК для когортных исследований достигало 0,94 (95% ДИ 0,81–1,10), а для исследований «случай–контроль» – 0,60 (95% ДИ 0,41–0,88). Результаты анализа исследований «случай–контроль» позволяют предположить существенную гетерогенность данных, полученных в ходе их выполнения. Не отмечено убедительных свидетельств наличия систематической ошибки, связанной с преимущественным опубликованием положительных результатов обсервационных исследований ($p=0,67$ для когортных исследований и $p=0,06$ для исследований «случай–контроль»). Не зафиксировано статистически значимой связи между приемом статинов и риском развития повторного ВМК у лиц с ранее перенесенным лобарным кровоизлиянием (нестандартизованный ОР 0,80; 95% ДИ 0,2–2,5; стандартизованный ОР 0,7; 95% ДИ 0,2–3,4), несмотря на широкие 95% ДИ.

Таким образом, результаты систематического обзора и метаанализа свидетельствовали об отсутствии связи между приемом статинов и риском развития ВМК. Если же риск развития ВМК при использовании статинов имеется, то, вероятно, он невелик, а преимущества применения статинов имеют большее значение за счет положительно-го влияния на риск развития других осложнений ССЗ.

Миф 9. Прием статинов с целью первичной профилактики не приводит к снижению смертности

В течение ряда лет противники широкого использования статинов с целью первичной профилактики приводили аргумент, который состоял в отсутствии доказательств влияния применения статинов на смертность у лиц без диагностированных ССЗ. Впервые сомнения в обоснованности такого мнения появились после опубликования результатов исследования JUPITER, в ходе выполнения которого впервые были получены данные о снижении общей смертности. В группе розувастатина по сравнению с группой плацебо отмечалось статистически значимое уменьшение общей смертности (частота летальных исходов от любой причины в группе розувастатина и группе плацебо достигала 1,00 и 1,25 на 100 человеко-лет соответственно; ОР 0,80; 95% ДИ 0,67–0,97); $p=0,02$. Результаты анализа общей смертности, выполненного с включением только данных о случаях, для которых была точно известна дата смерти, свидетельствовали о сходном снижении риска (ОР 0,81; 95% ДИ 0,67–0,98); $p=0,03$.

Для более убедительного опровержения мнения об отсутствии влияния приема статинов с целью первичной профилактики был выполнен метаанализ РКИ, посвященный оценке эффективности применения статинов у лиц без ССЗ, но с ФР их развития [52]. В ходе выполнения метаанализа РКИ использования статинов для первичной профилактики проверяли гипотезу о том, что прием статинов приводит к снижению общей смертности и частоты развития тяжелых осложнений у лиц без диагностированного ССЗ, но при наличии ФР их развития. Кроме того, оценивали различия по такой эффективности в зависимости от пола, возраста и наличия СД.

В анализ были включены данные о 70 388 участниках 10 РКИ (34% женщин, 23% больных СД). Средняя продолжительность наблюдения достигала 4,1 года. Применение статинов приводило к статистически значимому снижению общей смертности на 12% (ОШ 0,88; 95% ДИ 0,81–0,96), а также частоты развития тяжелых осложнений ишемической болезни сердца – ИБС (смерть от ИБС или несмертельный инфаркт миокарда) на 30% (ОШ 0,70; 95% ДИ 0,61–0,81) и частоты развития тяжелых осложнений СМЗ (смертельный или несмертельный инсульт) на 19% (ОШ 0,81; 95% ДИ 0,71–0,93). Увеличения риска развития рака не отмечалось. Не зафиксировано гетерогенности эффекта применения статинов в подгруппах участников с определенными клиническими характеристиками.

Таким образом, на основании анализа имевшейся доказательной информации было подтверждено мнение о том, что у лиц без диагностированного ССЗ, но при наличии ФР развития ССЗ использование статинов сопровождается статистически значимым улучшением выживаемости и существенным уменьшением риска развития тяжелых осложнений ССЗ.

Миф 10. Если больной принимает статин, то он уже никогда не сможет отменить его, поскольку это приведет к «синдрому рикошета»

Это распространенное мнение об опасности перерыва в приеме статинов. Несмотря на известные положительные эффекты статинов, многие пациенты со стабильным течением ССЗ резко прекращают терапию [53]. Кроме того, почти во всех клинических испытаниях, в которых оценивалось действие статинов, требовалось применение вводного периода с использованием диетотерапии продолжительностью 4–6 нед. В течение этого периода участники, принимавшие статины, вынуждены прекращать терапию.

C. Heesch и соавт. [54] сообщили почти о трехкратном увеличении риска смерти или развития несмертельного инфаркта миокарда при отмене статинов после госпитализации по поводу острого коронарного синдрома (ОКС). Повторный анализ с учетом данных об уровне тропонина Т, выполненный этими же авторами, свидетельствовал лишь о наличии тенденции к увеличению частоты неблагоприятных исходов после резкой отмены статинов [55]. Недавно были опубликованы результаты исследования GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events), включавшего данные о 19 537 больных, госпитализированных по поводу ОКС [56]. Из 4056 (21%) пациентов, которые использовали статины к моменту госпитализации, 428 (11%) резко прекратили прием препаратов. У пациентов, которые использовали статины до госпитализации и продолжили терапию во время пребывания в стационаре, риск смерти оказался статистически значимо ниже, чем у лиц, которые никогда не принимали статины. Напротив, риск смерти у больных, которые прекратили прием статинов в момент госпитализации, был таким же или несколько выше, чем у лиц, никогда не использовавших статины. Хотя состояние сосудов у пациентов при стабильном и нестабильном течении ИБС существенно различается, абсолютное число лиц со стабильным течением ИБС настолько велико, что делает необходимым получение ответа на вопрос о последствиях внезапного прекращения терапии статинами в такой клинической ситуации.

Ответ на данный вопрос был по крайней мере отчасти получен в ходе выполнения исследования вторичного анализа данных об участниках исследования TNT (Treating to New Target) [57]. Целью анализа состояла в оценке риска, связанного с прекращением терапии статинами у пациентов со стабильным течением ИБС, которые до включения в фазу отмывания продолжительностью 6 нед принимали статины. Коротко напомним, что целью исследования TNT заключалась в проверке гипотезы о том, что снижение концентрации ХС ЛПНП в крови до 1,9 ммоль/л будет сопровождаться дополнительным уменьшением риска развития ССЗ. Это международное

многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование; планируемая продолжительность наблюдения – 5 лет. Из обследованных 18 468 больных (мужчины и женщины в возрасте от 35 до 75 лет) с клиническими проявлениями ИБС в исследование были включены 16 619. Сначала всем им отменяли любую ранее применявшуюся гиполипидемическую терапию (период отмывания; продолжительность 6 нед) и рекомендовали диетотерапию. Затем 15 432 пациента с уровнем ХС ЛПНП 3,4–6,6 ммоль/л и триглицеридов 6,8 ммоль/л и менее начинали принимать аторвастатин (по 10 мг 1 раз в сутки в течение 8 нед; вводный период) и получали консультации по рациональному питанию. Больным, у которых на протяжении вводного периода 2 раза определялся уровень ХС ЛПНП < 3,4 ммоль/л, рандомизированно предписывался длительный прием аторвастатина в низкой или высокой дозе (по 10 или 80 мг/сут). До начала фазы отмывания 9395 (57%) пациентов принимали статины. С помощью метода Каплана–Мейера проводили анализ частоты развития неблагоприятных клинических исходов (остановка кровообращения с успешной реанимацией, несмертельный инфаркт миокарда, смертность от ИБС, смертельный или несмертельный инсульт) в течение 30 сут.

Результаты вторичного анализа были следующими. Средняя концентрация ХС ЛПНП в крови в начале фазы отмывания составила $2,7 \pm 0,8$ ммоль/л, а к моменту начала периода открытого применения аторвастатина достигала $4,0 \pm 1,0$ ммоль/л. В течение 6-недельной фазы отмывания отмечено развитие 24 неблагоприятных клинических исходов, а в период последующего 8-недельного открытого

использования аторвастатина – 31 клинический исход. Рассчитанная с помощью метода Каплана–Мейера частота развития неблагоприятных клинических исходов в течение 30 сут составляла для фазы отмывания и открытого периода применения аторвастатина 0,20 и 0,26% соответственно. Таким образом, в течение этих двух периодов отмечалась сходная частота развития осложнений ИБС. Таким образом, кратковременная отмена статинов у лиц со стабильным течением ИБС не приводит к повышению риска развития ОКС.

Заключение

На наш взгляд, представленные данные о мнимых и реальных, т.е. клинически значимых, ПЭ применения статинов могут быть полезными для практикующего врача касательно улучшения качества гиполипидемической терапии и будут способствовать не только увеличению частоты назначения статинов, но и повышению степени соблюдения предписанного режима терапии. Комплаентность больных терапии обратно пропорциональна стоимости лечения [59], т.е. чем доступнее терапия, тем выше приверженность пациента лечению. В настоящее время на рынке существуют высококачественные генерические препараты, применяемые не только на рынке Российской Федерации, но и в Европе, а также США. Одним из таких препаратов является розувастатин компании «Тева» – Тевастор®, отвечающий высоким стандартам качества Надлежащей производственной практики (GMP – Good Manufacturing Practice) и Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (FDA – Food and Drug Administration).

Литература/References

- Reiner Z, Catapano AL, De Backer G et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32: 1769–818.
- Staffa JA, Chang J, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis [letter]. *N Engl J Med* 2002; 346: 539–40.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al. JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195–207.
- Kashani A, Phillips CO, Foody JM et al. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation* 2006; 114: 2788–97.
- Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253–9.
- Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
- Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006; 97 (Suppl.): 52C–60C.
- Bruckert E, Hayem G, Dejager S et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients – the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005; 19: 403–14.
- Buettner C, Rippberger MJ, Smith JK et al. Statin use and musculoskeletal pain among adults with and without arthritis. *Am J Med* 2012; 125: 176–82.
- Cohen JD, Brinton EA, Ito MK, Jacobson TA. Understanding statin use in America and gaps in patient education (USAGE): an internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *J Clin Lipidol* 2012; 6: 208–15.
- Zhang H, Plutzky J, Skentzos S et al. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Int Med* 2013; 158: 526–34.
- El-Salem K, Ababeneh B, Rudnicki S et al. Prevalence and risk factors of muscle complications secondary to statins. *Muscle Nerve* 2011; 44: 877–81.
- Chodick G, Shalev V, Gerber Y et al. Long-term persistence with statin treatment in a not-for-profit health maintenance organization: a population-based retrospective cohort study in Israel. *Clin Ther* 2008; 30: 2167–79.
- Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA* 2002; 288: 462–7.
- Chowdhury R, Khan H, Heydon E et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J* 2013; 34: 2940–8.
- Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA et al. An assessment by the statin muscle safety task force: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014; 8: 558–71.
- Ganga HV, Slim HB, Thompson PD. A systematic review of statin-induced muscle problems in clinical trials. *Am Heart J* 2014; 168: 6–15.
- Finegold JA, Manisty CH, Goldacre B et al. What proportion of symptomatic side effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? Systematic review of randomized placebo-controlled trials to aid individual patient choice. *Eur J Prev Cardiol* 2014; 21: 464–76.
- Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS et al. Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation* 2013; 127: 96–103.
- Keech A, Collins S, MacMahon S et al. Three-year follow-up of the Oxford Cholesterol Study: assessment of the efficacy and safety of simvastatin in preparation for a large mortality study. *Eur Heart J* 1994; 15: 255–69.
- MRC/BHF Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of simvastatin 40 mg daily on muscle and liver adverse effects in a 5-year randomized placebo-controlled trial in 20,536 high-risk people. *BMC Clin Pharmacol* 2009; 9: 6.
- Mampuya WM, Frid D, Rocco M et al. Treatment strategies in patients with statin intolerance: the Cleveland Clinic experience. *Am Heart J* 2013; 166: 597–603.
- Downs JR, Clearfield M, Tyroler HA et al. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). Additional perspectives on tolerability of long-term treatment with lovastatin. *Am J Cardiol* 2001; 87: 1074–9.
- Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet* 2007; 370: 1781–90.
- Joy TR, Hegele RA. Narrative review: statin-related myopathy. *Ann Intern Med* 2009; 150: 858–68.
- Mancini GB, Tashakkor AY, Baker S et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Working Group Consensus update. *Can J Cardiol* 2013; 29: 1553–68.
- Corsini A. The safety of HMG-CoA reductase inhibitors in special populations at high cardiovascular risk. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003; 17: 265–85.
- Armitage J, Baigent C, Collins R. Misrepresentation of statin safety evidence. *Lancet* 2014; 384: 1263–4.
- Ahmad Z. Statin intolerance. *Am J Cardiol* 2014; 113: 1765–71.
- Alfirevic A, Neely D, Armitage J et al. Phenotype standardization for statin-induced myotoxicity. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 96: 470–6.
- Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med* 2009; 361: 62–72.
- Cohen DE, Anania FA, Chalasani N. An assessment of statin safety by hepatologists. *Am J Cardiol* 2006; 97 (Suppl.): 77C–81C.
- Bays H. Statin safety: an overview and assessment of the data – 2005. *Am J Cardiol* 2006; 97 (Suppl.): 6C–26C.

35. Charles EC, Olson KL, Sandhoff BG et al. Evaluation of cases of severe statin-related transaminitis within a large health maintenance organization. *Am J Med* 2005; 118: 618–24.
36. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V et al. Rosuvastatin in Older Patients with Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2007; 357: 2248–61.
37. GISSI-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1231–9.
38. Preiss D, Campbell RT, Murray HM et al. The effect of statin therapy on heart failure events: a collaborative meta-analysis of unpublished data from major randomized trials. *Eur Heart J* 2015 Mar 23. [Epub ahead of print].
39. Rogers JK, Jhund PS, Perez AC et al. Effect of rosuvastatin on repeat heart failure hospitalizations: the CORONA Trial (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure). *J Am Coll Cardiol HF* 2014; 2: 289–97.
40. Álvarez-García J, Ferrero-Gregori A, Puig T et al. A simple validated method for predicting the risk of hospitalization for worsening of heart failure in ambulatory patients: the Redin-SCORE. *Eur J Heart Fail* 2015 May 23. [Epub ahead of print].
41. Swiger KJ, Manalac RJ, Blumenthal RS et al. Statins and cognition: a systematic review and meta-analysis of short- and long-term cognitive effects. *Mayo Clin Proc* 2013; 88: 1213–21.
42. Robinson JG, Farnier M, Krempf M et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1489–99.
43. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2001; 103: 357–62.
44. Clinical Directions – The JUPITER trial: will you change your practice? <http://www.nejm.org/clinical-directions/jupiter-statins-trial/> (accessed Nov 26, 2008)
45. Yusuf S, Lonn E, Bosch J. Lipid lowering for primary prevention. *Lancet* 2009; 373: 1152–5.
46. Sattar N, Preiss D, Murray HM et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; 375: 735–42.
47. Mansi I, Frei CR, Wang CP, Mortensen EM. Statins and New-Onset Diabetes Mellitus and Diabetic Complications: A Retrospective Cohort Study of US Healthy Adults. *J Gen Intern Med* 2015. [Epub ahead of print].
48. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015; 385 (9976): 1397–405.
49. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd. et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355: 549–59.
50. Rordorf G, McDonald C. Spontaneous intracerebral hemorrhage: pathogenesis, clinical features, and diagnosis. In: S.E.Kasner, J.L.Wilertink, eds. UpToDate, Version 18.2. Waltham, MA: UpToDate Inc.; 2010.
51. Hackam DG, Woodward M, Newby LK et al. Statins and Intracerebral Hemorrhage. Collaborative Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation* 2011; 124: 2233–42.
52. Brugs JJ, Yetgin T, Hoeks SE et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 338: b2376.
53. Andrade SE, Walker AM, Gottlieb LK et al. Discontinuation of antihyperlipidemic drugs: do rates reported in clinical trials reflect rates in primary care settings? *N Engl J Med* 1995; 332: 1125–8.
54. Heeschen C, Hamm CW, Laufs U et al. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 105: 1446–52.
55. Heeschen C, Hamm CW, Laufs U et al. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003; 107: e27. Letter.
56. Spencer FA, Allogrè J, Goldberg RJ et al. Association of statin therapy with outcomes of acute coronary syndromes: the GRACE Study. *Ann Intern Med* 2004; 140: 857–66.
57. McGowan MP. Treating to New Target (TNT) Study Group. There is no evidence for an increase in acute coronary syndromes after short-term abrupt discontinuation of statins in stable cardiac patients. *Circulation* 2004; 110: 2333–5.
58. Kutner JS, Blatchford PJ, Taylor DH Jr et al. Safety and benefit of discontinuing statin therapy in the setting of advanced, life-limiting illness: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 691–700.
59. Cohen SM. Concept Analysis of Adherence in the Context of Cardiovascular Risk Reduction. *Nursing Forum* 2009; 44 (1): 25–36.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гиларевский Сергей Руджерович – д-р мед. наук, проф. каф. клинической фармакологии и терапии ГБОУ ДПО РМАПО. E-mail: sgilarevsky@rambler.ru

Голшмид Мария Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии и терапии ГБОУ ДПО РМАПО

Кузьмина Ирина Михайловна – канд. мед. наук, зав. науч. отд.-нием неотложной кардиологии для больных инфарктом миокарда ГБУЗ НИИ СП им. Н.В.Склифосовского

Статья публикуется при финансовой поддержке ООО «Тева»

115054, Россия, Москва, ул. Валовая, д. 35

Тел. +7 (495) 644-22-34 | Факс +7 (495) 644-22-35 | www.teva.ru

TSTR-RU-00001-DOK-08062016