

Системные Гипертензии

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ



Винсент Ван Гог, 1885

Том 12 | №4 | 2015

В номере

Дисфункция эндотелия в патогенезе артериальной гипертензии

Деформация и гипертрофия левых отделов сердца при артериальной гипертензии

Рациональные комбинации антигипертензивных препаратов

Ишемия миокарда у пациентов с легочной артериальной гипертензией

Физические тренировки у больных артериальной гипертензией, перенесших инфаркт миокарда

Терапия при кардиоваскулярной патологии в условиях коморбидности



Системные Гипертензии

2015, Том 12, №4

**Sistemnye gipertenzii =
Systemic Hypertension**

2015, Vol. 12, No. 4

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@hmp.ru

Медицинский директор: Б.А. Филимонов

Исполнительный директор: Э.А. Батова

Научные редакторы:

А.В. Шухова (руководитель отдела),

М.Б. Капелович, Д.А. Катаев, Е.В. Наумова

Арт-директор:

Э.А. Шадзевский



MEDIAMEDICA

ММА «МедиаМедика»

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.hmp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов. В статьях представлена точка
зрения авторов, которая может не совпадать с мнением
редакции журнала. Полное или частичное
воспроизведение материалов, опубликованных
в журнале, допускается только с письменного
разрешения редакции. Все права защищены. 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
Галевич А.С. (Казань)	Профессор, д.м.н.	Albert S. Galjavich, 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. РАН, 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.	Yuriy 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.	Yuriy 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 РАН, 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

■ КАРДИОЛОГИЯ

Роль факторов риска и дисфункции эндотелия в патогенезе высокого нормального артериального давления и клинических признаков вегетативных расстройств у детей

Н.А.Максимович

6

Ассоциация клинических и генетических факторов с гипертрофией левого желудочка при артериальной гипертензии среди коренного населения Горной Шории

Т.А.Мулерова, А.А.Кузьмина, А.Н.Чигисова, Е.Н.Воропаева, В.Н.Максимов, М.И.Воевода, М.Ю.Огарков

11

Деформация левого желудочка и левого предсердия у работников железнодорожного транспорта с артериальной гипертензией

О.А.Марсальская, В.С.Никифоров

18

От выбора антигипертензивного препарата – к выбору фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов: смена парадигм

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

23

Эффективность комбинированной антигипертензивной терапии в зависимости от феномена солечувствительности у пациентов с рефрактерной артериальной гипертонией

В.В.Скибицкий, Е.С.Гаркуша, А.В.Фендрикова

30

Торасемид в лечении кардиоваскулярной патологии: оптимальное применение в условиях коморбидности

Н.Г.Потешкина, А.А.Трошина

38

■ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ

«Новые» молекулы в составе рациональных комбинаций антигипертензивных препаратов: вопросы выбора

О.А.Кисляк, Ю.Б.Червякова

42

■ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Использование мельдония для улучшения адаптации пациентов с артериальной гипертензией и предиабетом к воздействию жары

М.Д.Смирнова, О.Н.Свирида, Ф.Т.Агеев, Т.В.Фофанова, М.В.Виценья, Г.В.Михайлов

46

■ КАРДИОПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Ишемия миокарда у пациентов с легочной артериальной гипертензией

О.А.Архипова, Т.В.Мартынюк, Э.Г.Валеева, Г.В.Рябыкина, Л.Е.Самойленко, В.Б.Сергиенко, И.Е.Чазова

52

Сопоставление векторкардиографических параметров со структурно-функциональным состоянием правого желудочка у пациентов с легочной гипертензией

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

57

■ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Клинические эффекты годичной программы физических тренировок у больных артериальной гипертензией трудоспособного возраста, перенесших острый инфаркт миокарда (Российское рандомизированное контролируемое клиническое исследование)

Д.М.Аронов, М.Г.Бубнова, В.Б.Красницкий, Д.Г.Иоселиани, Ю.И.Гринштейн, С.Ф.Гуляева, Г.Г.Ефремушкин, Н.П.Лямина

61

■ ОБЗОРЫ

Современный взгляд на место β -адреноблокаторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: выбор препарата внутри класса имеет определяющее значение

О.Д.Остроумова, В.М.Фомина, Е.А.Смолярчук

69

CONTENTS

CARDIOLOGY

The role of risk factors and endothelium dysfunction in the pathogenesis of the high normal arterial pressure and clinical signs of the vegetative disturbances in children

N.A.Maksimovich

6

Association of clinical and genetic factors with left ventricular hypertrophy in hypertension among the indigenous population Mountain Shoria

T.A.Mulerova, A.A.Kuzmina, A.N.Chigisova, E.N.Voropaeva, V.N.Maksimov, M.I.Voevoda, M.Yu.Ogarkov

11

Longitudinal deformation of the left ventricle and the left atrium in workers of railway transport with arterial hypertension

O.A.Marsalskaya, V.S.Nikiforov

18

From the choice of antihypertensive drug to the choice of fixed combinations of antihypertensive drugs: a paradigm shift

O.D.Ostroumova, O.V.Bondarets, I.I.Kopchenov, T.F.Guseva

23

Effectiveness of combined antihypertensive treatment depending on the phenomenon of salt sensitivity in patients with refractory arterial hypertension

V.V.Skibitskiy, E.S.Garkusha, A.V.Fendrikova

30

Torsemid in the treatment of cardiovascular disease: the optimal use in conditions of comorbidity

N.G.Poteshkina, A.A.Troshina

38

ANTIHYPERTENSIVE THERAPY

«New» molecules composed of rational combinations of antihypertensive drugs: issues of choice

O.A.Kislyak, Yu.B.Chervyakova

42

METABOLIC DISTURBANCES

Using meldonium to improve adaptation of patients with hypertension and pre-diabetes to influence of heat

M.D.Smirnova, O.N.Svirida, F.T.Ageev, T.V.Fofanova, M.V.Vitsenya, G.V.Mikhaylov

46

CARDIOPULMONOLOGY

Myocardial ischemia in patients with pulmonary arterial hypertension

O.A.Arkipova, T.V.Martyniuk, E.G.Valeeva, G.V.Ryabykina, L.E.Samoylenko, V.B.Sergienko, I.E.Chazova

52

Comparison of vectorcardiographic parameters with structural-functional state of the right ventricle in patients with pulmonary hypertension

E.V.Blinova, T.A.Sakhnova, M.A.Saidova, A.S.Loskutova, G.V.Ryabykina, O.A.Arkipova, T.V.Martyniuk, V.G.Trunov, E.A.Aidu, I.E.Chazova

57

RESULTS OF STUDIES

Clinical effects of one-year physical training program in arterial hypertension patients of working age who have suffered acute myocardial infarction (Russian randomized controlled trial)

D.M.Aronov, M.G.Bubnova, V.B.Krasnitskiy, D.G.Ioseliani, Yu.I.Grinshteyn, S.F.Gulyaeva, G.G.Efremushkin, N.P.Lyamina

61

REVIEWS

A modern view of the place of β -blockers in the treatment of cardiovascular disease: the choice of drug within a class is crucial

O.D.Ostroumova, V.M.Fomina, E.A.Smoliarchuk

69

Роль факторов риска и дисфункции эндотелия в патогенезе высокого нормального артериального давления и клинических признаков вегетативных расстройств у детей

Н.А.Максимович✉

УО Гродненский государственный медицинский университет. 230009, Республика Беларусь, Гродно, ул. Горького, д. 80

При обследовании детей с вегетативными расстройствами установлено, что дисфункция эндотелия, обнаруженная у большинства пациентов с высоким нормальным артериальным давлением, приводит к значимым гемодинамическим нарушениям в их организме, близким к выявляемым при артериальной гипертензии. Это позволяет трактовать состояние этих детей как «предболезнь» или группу риска по артериальной гипертензии и указывает на необходимость проведения комплекса мероприятий по коррекции выявленных нарушений, ранней диагностике артериальной гипертензии и профилактике ее развития. На фоне высокого уровня факторов риска и повышенных вазоконстрикторных свойств сосудов у детей с высоким нормальным артериальным давлением наблюдали более высокую частоту головных болей, болей в области сердца, их сочетания, а также эпизодов высокого нормального артериального давления.

Ключевые слова: дети, дисфункция эндотелия, вегетативные расстройства, высокое нормальное артериальное давление, факторы риска.

✉drmaximovich@mail.ru

Для цитирования: Максимович Н.А. Роль факторов риска и дисфункции эндотелия в патогенезе высокого нормального артериального давления и клинических признаков вегетативных расстройств у детей. Системные гипертензии. 2015; 12 (4): 6–10.

The role of risk factors and endothelium dysfunction in the pathogenesis of the high normal arterial pressure and clinical signs of the vegetative disturbances in children

N.A.Maksimovich✉

Grodno State Medical University. 230009, Republic of Belarus, Grodno, ul. Gor'kogo, d. 80

As a result of investigation of the children the dysfunction of endothelium at high normal arterial pressure is the cause of the hemodynamic disturbances of children, equal of the arterial hypertension. As a result the children with high normal arterial pressure are the groups of the risk for arterial hypertension which need the complex of correction of these disturbances, early diagnostics of the arterial hypertension and its prophylaxis. At high level risk factors and vasoconstrictive properties at children with high normal arterial pressure the more high frequency of headache, the heart pain, both pains and the episodes of high normal pressure.

Kew words: children, endothelial dysfunction, vegetative disturbances, arterial pressure, risk factors.

✉drmaximovich@mail.ru

For citation: Maksimovich N.A. The role of risk factors and endothelium dysfunction in the pathogenesis of the high normal arterial pressure and clinical signs of the vegetative disturbances in children. Systemic Hypertension. 2015; 12 (4): 6–10.

Введение

Предполагается, что вегетативная дисфункция (ВД) с высоким нормальным артериальным давлением (ВНАД) в детском возрасте является прогностическим фактором развития артериальной гипертензии (АГ) и другой кардиоваскулярной патологии атерогенного генеза [1, 2]. Это обусловлено тесной связью ВД и первичной АГ и также высокой распространенностью как АГ (от 1 до 18%) [3], так и ВД (до 30%) [1, 2] среди детей и подростков. Ведь АГ в популяции взрослых достигает 20–40% и является одним из основных факторов риска (ФР) атеросклероза [4], определяющим уровень смертности от его осложнений. Повышение АД и появление других клинических проявлений ВД традиционно связывают с неадекватной вегетативной регуляцией перфузии тканей [2].

Согласно современным данным значения систолического и/или диастолического АД для конкретного пола, возраста и роста между 90 и 95-м процентилем трактуются как ВНАД или как предгипертензия (пограничная или лабильная АГ) [5].

В развитии дисрегуляции тонуса сосудов при АГ у взрослых ключевую роль отводят эндотелию сосудистой стенки, в частности – оксиду азота как ведущему эндотелийзависимому фактору вазодилатации [4].

Нередко считают, что многие из ФР АГ у взрослых (отягощенная наследственность по АГ, курение, гиподинамия и др.) реализуют свое действие через повреждение эндотелия сосудов, приводя к снижению в нем продукции ок-

сида азота – системной вазоконстрикции – развитию дисфункции эндотелия (ДЭ) и АГ [6]. Так, в частности, найдена связь сосудодвигательной ДЭ с семейным характером АГ [7, 8].

Изложенные сведения дают основание расширить представление о патогенезе клинических симптомов ВД, трактуя их не только как следствие нарушения центральных, но и местных, НО-зависимых механизмов регуляции тонуса сосудов. Однако роль ФР и вазоактивных свойств эндотелия сосудов в формировании клинических проявлений ВНАД при ВД остается неизученной.

Цель работы – обоснование патогенетической роли ФР и ДЭ в формировании ВНАД и клинических признаков вегетативных расстройств у детей.

Материалы и методы исследований

Исследования выполнены у 514 детей обоего пола в возрасте от 8 до 17 лет. Контрольную группу составили 190 здоровых детей. В основную опытную группу вошли 324 ребенка с ВД с преимущественным поражением сердечно-сосудистой системы, находившиеся на стационарном обследовании и лечении в условиях соматического отделения УЗ «Детская областная клиническая больница» г. Гродно. У всех детей была осуществлена оценка физического развития, а у пациентов с целью верификации диагноза выполнено полное клиническое, инструментальное и лабораторное обследование.

Для достижения поставленной в работе цели у всех детей проведены оценка уровня отягощенности ФР атеросклероза, клиническая диагностика исходного вегетативного тонуса (ИВТ), а также осуществлены исследования состояния вазоактивных свойств эндотелия сосудов и показателей периферической гемодинамики методом рео-вазографии.

Оценку уровня отягощенности ФР атеросклероза осуществляли объективными методами (определение уровня АД) и путем тщательного сбора анамнеза жизни по общепринятой методике [6, 7]. В качестве основных ФР ДЭ анализировали наличие наследственной отягощенности по сердечно-сосудистой патологии атерогенного генеза у кровных родственников 3 поколений, наличие повышенного нормального АД, пассивного и/или активного курения, гиподинамии, атерогенного питания и воздействия стресса. Каждому из ФР была присвоена стандартная система оценки: наличие ФР обозначали как 1, а отсутствие – 0. Благодаря данному подходу установлен относительный индивидуальный уровень отягощенности ФР каждого испытуемого в единицах (от 0 до 6 условных единиц – усл. ед.). Суммарный уровень отягощенности ФР до 2 усл. ед. считали низким, выше 2 – средним и выше 4 – высоким или максимальным [6].

Диагностика клинических вариантов (симпатикотонический, ваготонический и нормотонический) ИВТ у детей осуществлялась по стандартной методике при помощи модифицированного опросника Вейна путем тщательного сбора анамнеза и объективного обследования.

По уровню АД пациенты основной опытной группы были объединены в подгруппы детей с предгипертензией (1-я подгруппа, $n=178$), или с ВНАД, с нормотензией (2-я подгруппа, $n=50$) или с нормальным уровнем АД (НАД) и с предгипотензией (3-я подгруппа, $n=96$) или с низким нормальным уровнем АД (ННАД).

Диагностика повышенного и пониженного АД проводилась общепринятым методом по процентильным сеткам в соответствии с возрастом, полом и ростом пациента [5, 6].

Оценку функционального состояния эндотелия сосудов у всех детей осуществляли путем выполнения теста с реактивной гиперемией и исследования пульсового кровотока (ПК) предплечья, а также его максимального прироста ($\Delta\text{ПК}_{\text{макс.}}$) на реактивную гиперемию на реоанализаторе (реоанализатор «Импекард», Республика Беларусь). Увеличение $\Delta\text{ПК}_{\text{макс.}}$ в тесте с реактивной гиперемией менее чем на 10% трактовали как снижение эндотелийзависимой дилатации сосудов [6, 9–11].

Реовазографическую оценку показателей периферической гемодинамики осуществляли по времени быстрого наполнения (время наполнения крупных артерий) и времени медленного наполнения (время наполнения мелких и средних артерий) артериальных сосудов [1, 6].

Исследуемые группы пациентов и здоровых детей (основная и контрольная) были однотипными по половым, возрастным и массо-ростовым показателям ($p>0,05$). Все подгруппы пациентов и группа здоровых детей не различались по полу, возрасту и росту ($p>0,05$).

Полученные результаты обработаны с помощью стандартной лицензионной программы Statistica 6.0 методами параметрической и непараметрической статистики с использованием критерия Манна–Уитни и корреляционного анализа по Спирману при уровне значимости $p<0,05$ и представлены в виде среднего квадратичного отклонения ($M\pm\text{STD}$).

Полученные результаты и их обсуждение

При выполнении теста с реактивной гиперемией степень $\Delta\text{ПК}_{\text{макс.}}$ в предплечье у детей с ВНАД составила $10,5\pm4,04\%$, что ниже, чем в подгруппах пациентов с ННАД – $15,4\pm3,83\%$ ($p<0,001$) и НАД – $16,2\pm5,55\%$ ($p<0,001$), а также в контрольной группе ($19,1\pm4,06\%$; $p<0,001$) (рис. 1).

Анализ полученных результатов позволил установить, что у 64% детей с ВНАД имеет место ДЭ или патологическое снижение эндотелийзависимой дилатации сосудов. Между подгруппами с ННАД и НАД различий в эндотелийзависимой дилатации не было выявлено ($p>0,05$), и она оставалась в пределах нормы, хотя была ниже, чем в группе здоровых детей ($p<0,001$), и выше, чем у пациентов с ВНАД ($p<0,05$).

Реовазографическая оценка ИВТ в условиях покоя по характеру изменения параметров периферической гемодинамики также свидетельствует о преобладании у детей в условиях покоя с ВНАД явлений периферической вазоконстрикции.

Так, время наполнения мелких и средних артерий у детей с ВНАД ($0,060\pm 0,0117$ с) было почти в 2 раза большим, чем у пациентов с НАД ($0,037\pm 0,0142$ с; $p<0,001$) и в 3 раза большим, чем у пациентов с ННАД ($0,018\pm 0,0034$ с; $p<0,001$), а также в 2 раза более продолжительным, чем у здоровых детей ($0,029\pm 0,0140$ с; $p<0,001$).

Анализ распределения детей с ВД по полу, возрасту и длине тела не выявил различий между отдельными подгруппами ($p<0,05$) и с контрольной группой ($p>0,05$), за исключением массы тела.

Масса тела детей в 1-й подгруппе с ВНАД была более высокой ($56,1\pm 14,44$ кг), чем в 3-й подгруппе с ННАД ($47,7\pm 13,60$ кг; $p<0,05$), во 2-й подгруппе – с НАД ($46,9\pm 12,27$ кг; $p<0,05$) и в контрольной группе ($49,7\pm 13,53$; $p<0,001$). Ожирение 1 и 2-й степени чаще выявлялось (31,5%) среди пациентов с ВНАД, чем с НАД (6,0%, $p<0,001$) и с ННАД (26,0%, $p<0,05$). Число детей с ожирением 2-й степени было более высоким в 1-й подгруппе (17,4%), чем в 3-й подгруппе (9,4%, $p<0,05$). В подтверждение изложенного индекс массы тела

в 1-й ($22,1\pm 4,21$ кг/м²) подгруппе оказался выше, чем в 3-й ($20,5\pm 3,69$ кг/м²; $p<0,001$) и во 2-й ($19,6\pm 2,44$ кг/м²; $p<0,001$), а также в контрольной группе ($20,2\pm 2,75$ кг/м²; $p<0,001$).

Как следствие, среди пациентов с ВД гармоничное, дисгармоничное и резко дисгармоничное физическое развитие соответственно обнаружено у детей с ВНАД в 41,6, 21,9 и 36,5%, с НАД – в 56,0, 38,0 и 6,0%, а с ННАД – в 54,2, 18,8 и 27,1% случаев (рис. 2).

В итоге среди детей с ВНАД доля пациентов с гармоничным физическим развитием оказалась более низкой (41,6%), чем с НАД (56,0%, $p<0,05$) и ННАД (54,2%, $p<0,05$), а резко дисгармоничное физическое развитие у детей с ВНАД встречалось чаще, чем у пациентов с НАД ($p<0,001$) и ННАД ($p<0,05$). Соответственно, в 1-й подгруппе пациентов чаще, чем во 2 и 3-й, встречались дети с высоким ростом – 41,6% против 24,0% ($p<0,05$) и 32,0% ($p<0,05$), и реже – с нормальной массой тела – 48,9% против 62,5% ($p<0,05$) и 82,0% ($p<0,001$) случаев.

Таким образом, установлено, что физическое развитие пациентов с ВНАД характеризуется значительной долей детей с ожирением, высоким ростом и, как следствие – уменьшением квоты пациентов с нормальной массой тела, гармоничным развитием и увеличением квоты пациентов с резко дисгармоничным физическим развитием.

При исследовании уровня отягощенности ФР пациентов всех 3 подгрупп установлено, что из каждых 10 детей с ВНАД около 6 (57%) пациентов имеют высокий, 2 (19%) – средний и 2 (24%) – низкий уровни отягощенности ФР (см. рис. 2). По сравнению с пациентами с ВНАД, при ННАД 6 (57%, $p<0,001$) из каждых 10 детей имеют низкий, 3 (32%, $p<0,001$) – средний, 1 (10%, $p<0,001$) – высокий уровни отягощенности ФР, а у 1% детей отягощенность ФР не выявлена. Из каждых 10 обследованных пациентов с НАД по сравнению с ВНАД 4 (38%, $p<0,001$) не имеют отягощенности ФР, более 3 (34%, $p<0,001$) пациентов имеют среднюю, 2 (20%, $p>0,05$) – низкую, а менее 1 (8%, $p<0,001$) – высокую степень отягощенности ФР.

Из каждых 10 здоровых детей (по сравнению с пациентами с ВНАД), более 4 (45%, $p<0,001$) имеют низкий уровень отягощенности ФР, 3 (29%, $p<0,001$) – средний уровень ФР, менее 1 (6%, $p<0,001$) – высокий уровень ФР и 2 (20%, $p<0,001$) пациента не имели отягощенности ФР.

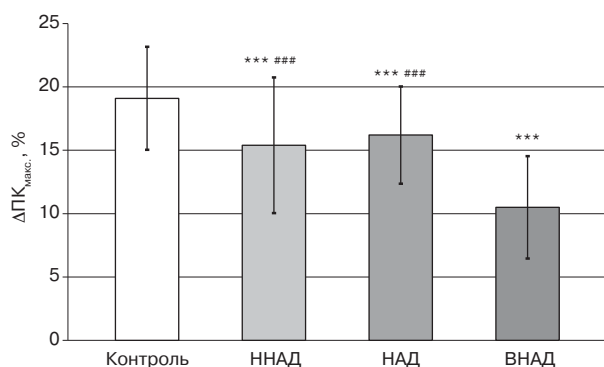
Подавляющее число детей с ВНАД имеют высокий уровень ФР, с ННАД – низкий и средний, с НАД – большинство пациентов не имеют отягощенности ФР или имеют средний и низкий уровни отягощенности.

Отягощенность ФР детей с ВНАД оказалась высокой и составила 4,2 усл. ед., с ННАД – средней (2,3 усл. ед., $p<0,001$), у пациентов с НАД (1,9 усл. ед., $p<0,001$) и у здоровых (2,0 усл. ед., $p<0,001$) – низкой. Уровень отягощенности ФР пациентов с ВНАД, имеющих ДЭ ($n=114$), был выше (5,5 усл. ед.), чем в общей подгруппе пациентов с ВНАД (4,2 усл. ед., $p<0,001$).

При анализе структуры ФР, действующих на пациентов, в исследуемых подгруппах установлено, что по сравнению с ВНАД дети с ННАД, с НАД и в контрольной группе имеют отягощенную наследственность по атерогенным заболеваниям соответственно – в 67% против 31% ($p<0,001$), 36% ($p<0,001$) и 46% ($p<0,001$) случаев; курили (активно или пассивно) – 64% против 44% ($p<0,01$), 24% ($p<0,001$) и 41% ($p<0,01$); вели малоподвижный образ жизни (гиподинамия) – 76% против 62% ($p<0,01$), 46% ($p<0,001$) и 40% ($p<0,001$); имели атерогенное питание – 73% против 46% ($p<0,001$), 38% ($p<0,001$) и 20% ($p<0,001$), имели частое воздействие стресса – 71% против 49% ($p<0,001$), 48% ($p<0,001$) и 28% ($p<0,001$) детей.

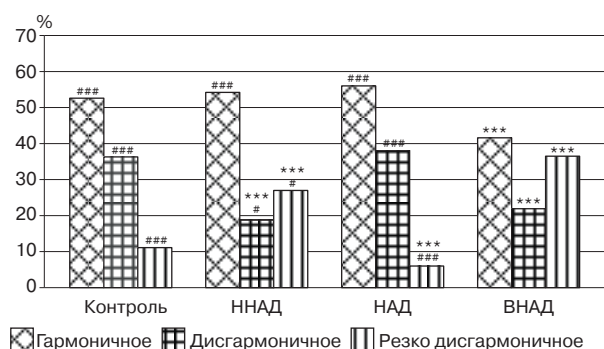
В итоге около 3/4 детей с ВНАД вели малоподвижный образ жизни, имели атерогенное питание, избыточное воздействие стресса, а около 2/3 – активно ку-

Рис. 1. $\Delta PK_{\text{макс}}$ в предплечье при выполнении теста с реактивной гиперемией у детей с ВД и разным уровнем АД.



Примечание. Здесь и далее в рис. 2–4: *, **, *** – статистические различия показателя между контрольной группой и подгруппами детей с НАД, ННАД и ВНАД с вероятностью ошибки $p<0,05$, $p<0,01$ и $p<0,001$ соответственно, для критерия Манна–Уитни; #, ##, ### – статистические различия показателя в подгруппе пациентов с ВНАД с подгруппами пациентов с НАД, ННАД с вероятностью ошибки $p<0,05$, $p<0,01$ и $p<0,001$ соответственно, для критерия Манна–Уитни.

Рис. 2. Физическое развитие детей с ВД с разным уровнем АД.



рили либо подвергались пассивному курению, имели отягощенную наследственность по атерогенным заболеваниям.

В подгруппе пациентов с ННАД наследственная отягощенность по атерогенным заболеваниям наблюдалась у 1/3 обследованных, около 1/2 детей имели атерогенное питание, вели стрессогенный образ жизни и подвергались воздействию табачного дыма, а около 2/3 – вели малоподвижный образ жизни.

Среди пациентов с НАД 1/4 курили, у 1/3 детей выявлены атерогенное питание, отягощенная наследственность, а почти 1/2 пациентов подвергались частым стрессам и вели малоподвижный образ жизни.

Исследование ИВТ детей при использовании модифицированного опросника Вейна [1] подтвердило выявленную выше закономерность по усилению вазоконстрикторных процессов в организме (рис. 3). Так, у детей с ВНАД частота симптомов, характеризующих ваго-, нормо- и симпатикотонию, составила соответственно, 7, 10 и 83% и отличалась от аналогичных позиций у пациентов с НАД – 45% ($p<0,001$), 6% ($p<0,05$) и 49% ($p<0,001$), у детей с ННАД – 88% ($p<0,001$), 9% ($p>0,05$) и 3% ($p<0,001$), а также в группе здоровых детей – 13% ($p<0,05$), 61% ($p<0,001$) и 26% ($p<0,001$).

Итак, у 83% детей с ВНАД преобладали признаки исходной симпатикотонии, у 88% детей с ННАД – признаки ваготонии, у 49% детей с НАД выявлены признаки симпатикотонии, а у 46% – ваготонии, в то время как у 61% здоровых детей преобладали признаки исходной эйтонии.

На фоне повышенных вазоконстрикторных свойств сосудов у детей с ВНАД (по сравнению с пациентами с ННАД и НАД соответственно) наблюдались (рис. 4) более высокая частота головных болей – 87% (38 и 28%; $p<0,001$), болей в области сердца – 98% (53 и 81%; $p<0,001$), их сочетания – 87% (18 и 25%; $p<0,001$), а также эпизодов ВНАД – 100% (15 и 67%; $p<0,001$).

Экстрасистолы наиболее часто выявлялись при НАД (25%), реже – при ВНАД (15%, $p<0,001$) и еще реже – при ННАД (11%, $p<0,001$). Фальш-хорды левого желудочка чаще обнаруживались при ВНАД (80%) и НАД (81%), чем при ННАД (64%, $p<0,001$).

Пролабирование митрального клапана более часто (8%) выявлялось у пациентов с НАД, чем с ВНАД (4%, $p<0,001$) и ННАД (2%, $p<0,001$). При ВНАД чаще отмечалось увеличение толщины задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки (7,1 и 7,8 мм соответственно), чем при НАД (5,4 и 5,7 мм; $p<0,001$) и ННАД (5,4 и 6,0 мм; $p<0,001$), однако их значения не выходили за пределы референтных.

Изложенное согласуется с выявленными у пациентов с ВНАД отрицательными ассоциациями $\Delta\text{ПК}_{\text{макс}}$ с индексом Кетле ($r=-0,37$, $p<0,001$), ожирением ($r=-0,34$, $p<0,001$), частотой головных болей ($r=-0,62$, $p<0,001$) и болей в области сердца ($r=-0,32$, $p<0,001$), сочетанием головных болей и болей в области сердца ($r=-0,62$, $p<0,001$), а также с уровнем АД ($r=-0,94$, $p<0,001$).

Заключение

Установлено, что наиболее выраженные нарушения NO-синтазной активности эндотелия сосудов выявлены у детей с предгипертензивным типом ВД при высоком уровне сочетанного действия ФР на организм.

У подавляющего числа пациентов с ВНАД в условиях высокой (4,2 усл. ед.) отягощенности ФР наблюдаются выраженные явления периферической вазоконстрикции, вызванные ДЭ и исходной симпатикотонией, приводящие к частым головным болям, болям в области сердца, их сочетанию, увеличению частоты ожирения, снижению частоты гармоничного физического развития, увеличению частоты пациентов с фальш-хордами левого желудочка сердца, повышенной толщиной задней стенки левого желудочка и межжелу-

Рис. 3. Тип ИВТ, по данным опросника Вейна, детей с ВД с разным уровнем АД.

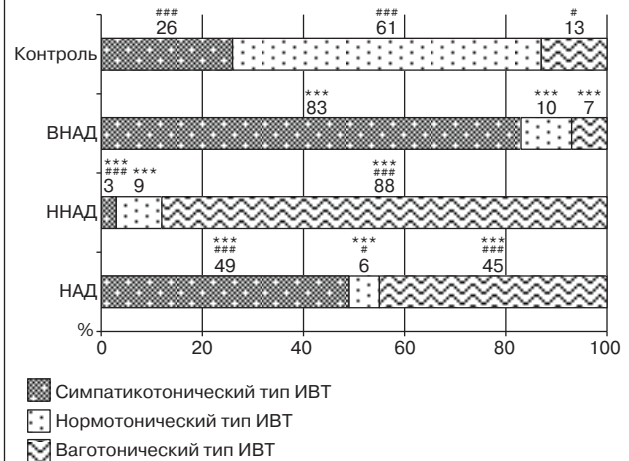
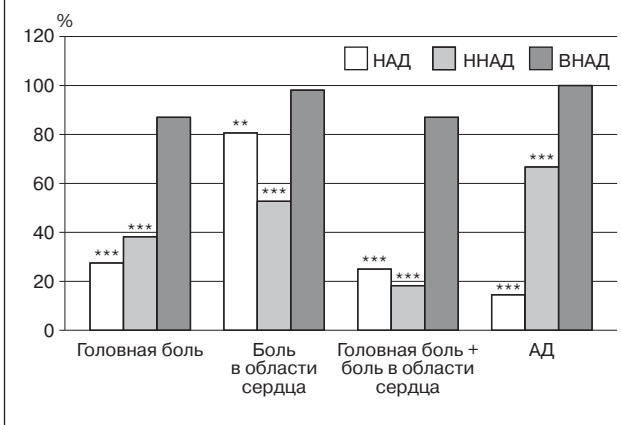


Рис. 4. Клинические симптомы у детей с ВД с разным уровнем АД.



дочковой перегородки сердца, в сравнении с пациентами с ННАД и НАД.

У пациентов с НАД при низком (1,9 усл. ед.) уровне отягощенности ФР выявлено непатологическое, однако статистически достоверное снижение, по сравнению со здоровыми детьми, эндотелийзависимой вазодилатации. В итоге в отличие от детей с ВНАД, пациентов с ВД с НАД реже беспокоили головные боли, боли в области сердца, эпизоды повышенного АД, однако чаще наблюдались субъективно ощущаемые перебои в области сердца и нарушения ритма сердца.

У пациентов с ННАД при средней (2,3 усл. ед.) отягощенности ФР и непатологическом снижении вазодилаторных свойств эндотелия сосудов на фоне исходной ваготонии отмечалось учащение обморочных состояний и эпизодов сниженного АД, сопровождающихся головными болями и перебоями в области сердца.

Выявленные особенности эндотелийзависимой регуляции сосудистого тонуса у пациентов с ВНАД с вегетативными расстройствами позволили определить вклад недостаточной продукции оксида азота эндотелиального происхождения в патогенез клинических проявлений ВД при сочетанном действии ФР.

Доказано, что ДЭ, диагностированная у большинства пациентов с ВНАД, приводит к значимым гемодинамическим нарушениям в организме детей, близким к выявляемым при АГ, что позволяет трактовать состояние этих детей как «предболезнь» или группу риска по АГ и указывает на необходимость проведения комплекса мероприятий и коррекции выявленных нарушений, ранней диагностики АГ и профилактики ее развития.

Литература/References

1. Белоконь Н.А., Кубергер М.Б. Болезни сердца и сосудов у детей. Руководство для врачей в 2 т. Т.1. М.: Медицина, 1987. / Belokon' N.A., Kubberger M.B. *Bolezni serdtsa i sosudov u detei. Rukovodstvo dlia vrachei v 2 t. T.1.* M.: Meditsina, 1987. [in Russian]
2. Беляева Л.М. Артериальные гипертензии у детей и подростков. Минск: Белорусская наука, 2006. / Beliaeva L.M. *Arterial'nye gipertenzii u detei i podrostkov.* Minsk: Belorusskaia nauka, 2006. [in Russian]
3. Коровина Н.А., Кузнецова О.А., Творогова Т.М. Первичная артериальная гипертензия в практике педиатра. Рус. мед. журн. 2007; 1: 1–9. / Korovina N.A., Kuznetsova O.A., Tvorogova T.M. *Pervichnaia arterial'naia gipertenzia v praktike pediatri.* Rus. med. zhurn. 2007; 1: 1–9. [in Russian]
4. Лямина Н.П., Сенчихин В.Н., Сипягина А.Г. Оксид азота и артериальная гипертензия. Международный мед. журн. 2002; 1: 218–23. / Liamina N.P., Senchikhin V.N., Sipiagina A.G. *Oksid azota i arterial'naia gipertenzia.* Mezhdunarodnyi med. zhurn. 2002; 1: 218–23. [in Russian]
5. National high blood pressure education program working group on high blood pressure in children and adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 555–76.
6. Максимович Н.А. Диагностика, коррекция и профилактика дисфункции эндотелия у детей с расстройствами вегетативной нервной системы. Гродно: ГрГМУ, 2010. / Maksimovich N.A. *Diagnostika, korrektsiia i profilaktika disfunktsii endotelii u detei s rasstroistvami vegetativnoi nervnoi sistemy.* Grodno: GrGMU, 2010. [in Russian]
7. Belay B, Belamarich P, Racine AD. Pediatric precursors of adult atherosclerosis. *Pediatr Rev* 2004; 25 (1): 4–16.
8. Van Horn L, Greenland P. Prevention of coronary artery disease is a pediatric problem. *JAMA* 1997; 278: 1779–80.
9. Максимович Н.А., Беляева Л.М., Вильчук К.У. и др. Методы диагностики, коррекции и профилактики дисфункции эндотелия сосудов и вегетативных расстройств сердечно-сосудистой системы у детей. Инструкция по применению: утв. Министерством здравоохранения Республики Беларусь 29.12.10. Регистрационный № 089–0710. Гродно: ГрГМУ, 2011. / Maksimovich N.A., Beliaeva L.M., Vil'chuk K.U. i dr. *Metody diagnostiki, korrektsii i profilaktiki disfunktsii endoteliiia sosudov i vegetativnykh rasstroistv serdechno-sosudistoi sistemy u detei.* Instruksii po primeneniiu: utv. Ministerstvom zdravookhraneniia Respubliki Belarus' 29.12.10. Registratsionnyi № 089–0710. Grodno: GrGMU, 2011. [in Russian]
10. Celemajer DS, Sorensen KE, Gooch VM et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111–5.
11. Vogel RA. Measurement of endothelial function by brachial artery flow-mediated vasodilation. *Am J Cardiol* 2001; 88 (2A): 31–4.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Максимович Николай Андреевич – д-р мед. наук, проф., зав. 1-й кафедрой детских болезней УО ГрГМУ. E-mail: drmaksimovich@mail.ru

Ассоциация клинических и генетических факторов с гипертрофией левого желудочка при артериальной гипертензии среди коренного населения Горной Шории

Т.А. Мулерова^{1,2}, А.А. Кузьмина¹, А.Н. Чигисова¹, Е.Н. Воропаева³, В.Н. Максимов³, М.И. Воевода³, М.Ю. Огарков^{1,2}

¹ФГБНУ НИИ 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-т. Строителей, д. 5;

³ФГБНУ НИИ терапии и профилактической медицины. 630089, Россия, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1

Цель: определить ассоциации клинических и генетических факторов с гипертрофией миокарда левого желудочка (ГЛЖ) среди пациентов с артериальной гипертензией (АГ) – коренных жителей Горной Шории.

Материал и методы. Проведено клинко-эпидемиологическое исследование коренного населения труднодоступных районов Горной Шории. Сплошным методом обследованы 547 человек, выборка состояла из взрослого населения (18 лет и старше). Изучены антропометрические данные, показатели липидного спектра крови, полиморфизмы генов ADRB1 (Ser49Gly, A/G, rs1801252) ADRA2B (I/D), ACE (I/D), eNOS (4a/4b) и MTHFR (C677T, Ala222Val, rs1801133) и их ассоциации с ГЛЖ.

Результаты. ГЛЖ среди пациентов с АГ была выявлена у 47,3% респондентов. Отношение шансов (ОШ) обнаружить среди больных с продолжительностью АГ до 5 лет респондентов с гипертрофированным миокардом в 0,5 раза ниже (38,2%), чем у лиц без данной патологии сердца – 61,8%, тогда как среди лиц с длительностью анамнеза АГ более 10 лет – в 4,1 раза выше: 73,3% против 26,7%. В популяции шорцев гиперхолестеринемия и гипербетакостеринемия ассоциировались с гипертрофированным поражением миокарда. Процент курящих в когорте пациентов с АГ с поражением сердца составил 37,8% и был выше в 2,0 раза, чем среди больных АГ без ГЛЖ (22,0%). С относительным риском развития АГ с поражением миокарда в популяции шорцев ассоциировался аллель I гена ACE. ОШ выявить пациентов с АГ с поражением сердца у респондентов с гетерозиготным генотипом AG гена ADRB1 был выше в 3,0 раза по сравнению с обследованными лицами с гомозиготными генотипами AA и GG.

Заключение. Среди шорцев на риск развития АГ с ГЛЖ оказывали влияние факторы: длительность течения данного заболевания более 10 лет, курение, гиперхолестеринемия, гипербетакостеринемия. Установлены ассоциации генотипа II гена ACE и генотипа AG гена ADRB1 с развитием ГЛЖ среди больных АГ в популяции шорцев.

Ключевые слова: гены-кандидаты, артериальная гипертензия, шорцы, гипертрофия миокарда левого желудочка.

✉mulerova-77@mail.ru

Для цитирования: Мулерова Т.А., Кузьмина А.А., Чигисова А.Н. и др. Ассоциация клинических и генетических факторов с гипертрофией левого желудочка при артериальной гипертензии среди коренного населения Горной Шории. Системные гипертензии. 2015; 12 (4): 11–17.

Association of clinical and genetic factors with left ventricular hypertrophy in hypertension among the indigenous population Mountain Shoria

T.A. Mulerova^{1,2}, A.A. Kuzmina¹, A.N. Chigisova¹, E.N. Voropaeva³, V.N. Maksimov³, M.I. Voevoda³, M.Yu. Ogarkov^{1,2}

¹Scientific-Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease. 650002, Russian Federation, Kemerovo, Sosnovy 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-t. Stroitelei, d. 5;

³Research Institute of Therapy and Preventive Medicine. Novosibirsk, Russia. 630089, Russian Federation, Novokuznetsk, ul. B. Bogatkova, d. 175/1

Objective. To determine the association of clinical and genetic factors with the left ventricular hypertrophy among indigenous patients with hypertension living in Mountain Shoria.

Design and methods. A clinical-epidemiological study of Mountain Shoria indigenous populations at isolated regions was undertaken. Continuous method surveyed 547 people, consisted of a sample of the adult population (18 years and older). Studied anthropometric data, lipid spectrum of the blood polymorphisms of genes ADRB1 (Ser49Gly, A/G, rs1801252) ADRA2B (I/D), ACE (I/D), eNOS (4a/4b) and MTHFR (C677T, Ala222Val, rs1801133) and their association with left ventricular hypertrophy.

Results. The left ventricular hypertrophy in patients with hypertension was detected in 47.3% of the respondents. The odds ratio found among patients with hypertension duration of 5 years with the respondents hypertrophied myocardium 0.5 times lower (38.2%) than people without this disease of the heart – 61.8%, while among those with hypertension long history of more than 10 years, 4.1 times higher: 73.3% vs 26.7%. In a population of Shor hypercholesterolemia and giperbetakosterinemiya associated with exaggerated myocardial damage. The percentage of smokers in a cohort of patients with hypertensive cardiac disease was (37.8%) and was higher by 2.0 times than in hypertensive patients without left ventricular hypertrophy (22.0%). With the relative risk of hypertension with myocardial damage in a population Shor associated gene ACE I allele. The odds ratio of hypertension to identify patients with cardiac respondents with heterozygous genotype AG ADRB1 gene was 3.0 times higher compared to the surveyed individuals with homozygous genotypes AA and GG.

Conclusion. Among Shor risk of hypertension with left ventricular hypertrophy was influenced by factors: prolonged duration of the disease more than 10 years, smoking, hypercholesterolemia, giperbetakosterinemiya. Installed Association II genotype of ACE gene and gene genotype AG ADRB1s development of left ventricular hypertrophy in patients with arterial hypertension in the population of Shor.

Key words: candidate genes, hypertension, Shor, left ventricular hypertrophy.

✉mulerova-77@mail.ru

For citation: Mulerova T.A., Kuzmina A.A., Chigisova A.N. Association of clinical and genetic factors with left ventricular hypertrophy in hypertension among the indigenous population Mountain Shoria. Systemic Hypertension. 2015; 12 (4): 11–17.

Введение

В значительной мере тяжесть клинических проявлений и прогноз больных артериальной гипертензией (АГ) определяются поражением органов-мишеней и в первую очередь сердца [1, 2]. Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) является одним из основных предикторов данного заболевания, значимым независимым фактором риска внезапной смерти, инфаркта миокарда, инсульта и

других сердечно-сосудистых осложнений [3–5]. Она представляет собой физиологическую реакцию сердца на увеличение постнагрузки на левый желудочек (ЛЖ), связанное с повышением общего периферического сосудистого сопротивления. Однако по мере ее прогрессирования возникает несоответствие между возрастающей потребностью гипертрофированного миокарда в кислороде и ограниченными возможностями доставки его с

кровью по коронарным артериям. В основе развития ГЛЖ лежат в первую очередь патологические эффекты ангиотензина II. Уровень его концентрации коррелирует с выраженностью ГЛЖ: чем выше показатели данного гормона, тем более активно проходят такие процессы, как вазоконстрикция, оксидативный стресс, усиленное высвобождение факторов роста, что стимулирует пролиферацию кардиомиоцитов, а в последующем – фиброз, ремоделирование миокарда, апоптоз его клеток [6, 7].

В настоящее время достаточно хорошо изучены предикторы развития ГЛЖ при АГ. Это клинические факторы, такие как возраст, пол, ожирение, дислипидемия, сахарный диабет, курение, и особенности течения самого заболевания [8]. Однако степень гипертрофии миокарда не всегда соответствует длительности АГ, уровню артериального давления (АД) и наличию других факторов. В связи с этим в последние годы особое внимание исследователей привлекают генетические аспекты возникновения ГЛЖ [9–11]. Известно более 30 генов, структурное и функциональное состояние которых связано с величиной массы миокарда ЛЖ. Важная роль в развитии этого патологического процесса принадлежит генам, кодирующим компоненты ренин-ангиотензиновой системы – РАС (ACE) [12], ключевых симпатических рецепторов (ADRB1, ADRA2B), метаболизма гомоцистеина (MTHFR) [13]. Кроме этого, одним из пусковых механизмов развития АГ и ГЛЖ является нарушение функциональных свойств эндотелия. Среди генов, ответственных за изменение тонуса сосудистой стенки, наибольшее внимание привлекает ген эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) [14].

Наибольшее количество работ посвящено изучению связи вариантов полиморфизма и уровня экспрессии генов, кодирующих белки, принимающие участие в регуляции уровня АД. Однако исследований, в которых бы изучалось влияние этих факторов в комплексе в большой популяционной группе, недостаточно, особенно для российской популяции. Кроме того, результаты данных работ противоречивы и существенно отличаются в разных популяциях.

Цель исследования: определить ассоциации клинических и генетических факторов с ГЛЖ среди пациентов с АГ – коренных жителей Горной Шории.

Материал и методы

Проведено клинико-эпидемиологическое исследование компактно проживающего коренного населения (шорцев) в труднодоступных районах Горной Шории (поселки Ортон, Усть-Кабырза, Шерегеш Кемеровской области). Данные регионы среднегорья расположены на юге Западной Сибири. Сплошным методом на основании поименных списков обследованы 547 коренных жителей указанных поселков. Выборка состояла из взрослого населения, включающего лиц 18 лет и старше, из них 33,2% – мужчины, 66,8% – женщины. Средний возраст составил $47,7 \pm 1,1$ и $48,3 \pm 0,7$ года ($p=0,643$) соответственно. Все обследованные были разделены на 2 группы: 1-я – лица с АГ, 207 (37,8%) человек; 2-я – без АГ, 340 (62,2%). Первая группа в последующем была разделена на 2 подгруппы: 1-я – лица с АГ и ГЛЖ, 98 (47,3%) человек; 2-я – больные АГ без ГЛЖ, 109 (52,7%). По длительности анамнеза АГ пациенты были распределены на 3 подгруппы: до 5 лет ($n=89$; 43,0%), 5–10 лет ($n=73$; 35,3%) и более 10 лет ($n=45$; 21,7%). Обследуемая популяция была разделена на 3 возрастные когорты: младшая (18–44 года), средняя (45–64 года), старшая (65 лет и старше).

Осмотры специалистов (кардиолог, эндокринолог и терапевт) проходили в условиях экспедиции по стандартным методикам (анкетирование, сбор жалоб, клинический осмотр) на базе сельских фельдшерско-акушерских пунктов. Измерение АД проводилось по методике Всемирной организации здравоохранения и Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (2010 г.). Диагноз АГ выставлялся в соответствии с реко-

мендациями Всероссийского научного общества кардиологов (2010 г.). Лодыжечно-плечевой индекс рассчитывали как отношение систолического АД (САД) на лодыжке к САД на плече. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2014 г.), критерием поражения органов-мишеней считали лодыжечно-плечевой индекс менее 0,9. 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 ГЛЖ на основе кодирования ЭКГ-изменений по Миннесотскому коду [15].

Антропометрическое исследование включало измерение роста, массы тела, окружности талии (ОТ) и бедер. Рассчитывали индекс Кетле, индекс «талия/бедра» (ИТБ). Критериями абдоминального ожирения считались $ОТ > 94$ см у мужчин и свыше 80 см – у женщин, $ИТБ > 0,9$ у мужчин и более 0,8 – у женщин. Вся обследованная популяция была разделена на 2 группы: 1-я – лица с АГ, 149 (37,7%) человек; 2-я – без АГ, 246 (62,3%).

Кровь для биохимических исследований брали из кубитальной вены утром натощак; ее центрифугировали, сыворотку замораживали и хранили при отрицательной температуре. В лабораторию материал доставляли в контейнерах с жидким азотом, не допуская размораживания. Содержание общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в сыворотке крови оценивали с помощью стандартных тест-систем фирмы Thermo Fisher Scientific (Финляндия). Повышение уровня липидов оценивали в соответствии с европейскими рекомендациями 3-го пересмотра 2003 г.

Активность ренина плазмы оценивали иммуноферментным методом с помощью тест-систем фирм BRG (Германия). Верхняя референсная граница содержания ренина у здоровых людей в вертикальном положении составляет 47,85 пг/мл. В связи с этим всех исследованных пациентов разделили на 2 группы: 1-я – больные АГ с концентрацией ренина плазмы выше 47,85 пг/мл (развитие заболевания связано с чрезмерным высвобождением ренина и активацией РАС); 2-я – больные АГ с содержанием ренина плазмы 47,85 пг/мл и менее (АГ связана с подавлением высвобождения ренина и задержкой натрия в организме).

Исследование структурно-функционального состояния миокарда и толщины комплекса интима-медиа (КИМ) проводилось методом эхокардиографии (ЭхоКГ) и доплер-ЭхоКГ на аппарате Medison Sonoace PICO в М-модальном и двухмерном режимах, в стандартных ЭхоКГ-позициях. Толщина стенок и размеры полости ЛЖ определялись из парастеральной позиции его длинной оси в М-режиме при ультразвуковом луче, параллельном короткой оси ЛЖ. Определялись: конечно-диастолический – КДР (см), конечно-систолический размер – КСР (см) ЛЖ, конечно-диастолический – КДО (мл) и конечно-систолический объем – КСО (мл) ЛЖ. Измерялись толщина межжелудочковой перегородки – МЖП (см) и задней стенки ЛЖ – ЗСЛЖ (см). На основании полученных данных вычисляли массу миокарда левого желудочка – ММЛЖ (г) по формуле R. Devereux [16]. Индекс массы миокарда ЛЖ – ИММЛЖ ($г/м^2$) рассчитывался как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2014 г.), критериями ГЛЖ считали $ИММЛЖ > 115 г/м^2$ у мужчин и выше $95 г/м^2$ у женщин, утолщение стенки сонных артерий – КИМ $> 0,9$ или наличие бляшки [17].

Выделение ДНК из крови проводилось методом фенол-хлороформной экстракции. К образцу крови добавляли 2–3 объема буфера А (10 мМ трис-НСl, $pH=7,5$; 10 мМ NaCl; 3 мМ $MgCl_2$) и перемешивали на vortexe. Осадки, полученные центрифугированием при 2500 g, промывали дважды буфером А и ресуспендировали в 0,5 мл буфера В (10 мМ ЭДТА; 100 мМ NaCl; 50 мМ трис-НСl, $pH=8,5$). После

добавления SDS до 0,5% и протеиназы К до 200 мкг/мл смесь инкубировали в течение ночи при 37°C. Депротеинацию проводили последовательно водонасыщенным фенолом, смесью фенол-хлороформа (1:1) и, наконец, хлороформом. Потом добавляли изопропиловый спирт, аккуратно перемешивали до образования клубочка, затем охлаждали в морозильнике (-20°C) в течение 1 ч. Осадок, полученный центрифугированием, промывали 70% этанолом (2 раза), высушивали и растворяли в воде до концентрации ДНК 0,5 мкг/мкл.

Генотипирование выполняли на базе Межинститутского сектора молекулярной эпидемиологии и эволюции человека (Институт цитологии и генетики и НИИ терапии и профилактической медицины, г. Новосибирск). Полиморфизмы генов ADRB1 (Ser49Gly, A/G, rs1801252) ADRA2B (I/D), ACE (I/D), eNOS (4a/4b) и MTHFR (C677T, Ala222Val, rs1801133) тестировали с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) по методикам A.Snapir, 2003; J.Lima, 2007; S.Salimi, 2006.

Детекцию полиморфизма rs1801252 гена ADRB1 проводили с помощью ПЦР с последующим расщеплением ПЦР-продукта рестриктазой Hae III. Структура праймеров: прямой – 5'-ctgct-ggtgc-cgcg-cgcg-3', обратный – 5'-atcac-cagca-cattg-cccgc-ca-3'. Генотипирование делеционного полиморфизма гена ADRA2B проводили через амплификацию соответствующего локуса гена и анализ длины ПЦР-продуктов. Структура праймеров: прямой – 5'-AGGGT-GTTTG-TGGGG-CATCT-CC-3', обратный – 5'-CAAGC-TGAGG-CCGGA-GACAC-TG-3'. Генотипирование инсерционного полиморфизма гена ACE проводили через синтез соответствующего фрагмента ДНК гена ACE методом ПЦР и анализ длины продуктов. Структура праймеров: прямой – 5'-GCCCT-GCAGG-TGTCT-GCAGC-ATGT-3', обратный – 5'-GGATG-GCTCT-CCCCG-CCTTG-TCTC-3'. Для детекции полиморфизма (4a/4b) гена NOS3 использовали фланкирующие праймеры: прямой – 5'-AGGCCCTATGGTAGTGCCTT-3', обратный – 5'-TCTCTTAGTGCTGTGGTCA-3'. Детекцию полиморфизма C677T гена MTHFR проводили с помощью ПЦР с последующим расщеплением ПЦР-продукта рестриктазой Hinf I. Структура праймеров: прямой – 5'-TGAAGGAGAAGGTGTCTGCGGA-3', обратный – 5'-AGGACGGTGCGGTGAGAGTG-3'.

Для характеристики признаков рассчитывали среднюю арифметическую величину (M) и ошибку средней (m), удельный вес (процент) вариантов. При оценке статистической значимости различий качественных показателей строились таблицы сопряженности с последующим расчетом критерия χ^2 Пирсона. При сравнении данных определяли отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). Статистически значимыми различия признавались при $p < 0,05$. Статистическая обработка проводилась с помощью программы Statistica 6.1.

Результаты

Распространенность АГ среди обследованного коренного населения Горной Шории составила 37,8%. ГЛЖ среди лиц с данным заболеванием была выявлена у 47,3% респондентов. Среднее значение ИММЛЖ среди больных АГ с гипертрофированным миокардом составило $128,0 \pm 4,4$ г/м², среди больных АГ без ГЛЖ – $77,8 \pm 2,2$ г/м² ($p = 0,0001$). В 1-й группе пациентов основные ЭхоКГ-параметры сердца были статистически значимо выше, чем во 2-й группе (табл. 1).

При обследовании когорты пациентов с АГ разных степеней выявлена тенденция более редкой встречаемости ГЛЖ среди больных 1-й степени: 40,9% против 59,1% [ОШ 95% ДИ 0,59 (0,34–1,03), $p = 0,062$]. Распространенность данного поражения сердца среди лиц с АГ 2 и 3-й степени не различалась: 55,7% против 44,3% [ОШ 95% ДИ 1,61 (0,88–2,95), $p = 0,118$]; 51,2% против 48,8% [ОШ 95% ДИ 1,21 (0,61–2,41), $p = 0,579$] соответственно. Проведенный статистический анализ показал влияние длительности

анамнеза АГ на развитие ГЛЖ: ОШ обнаружить среди пациентов с продолжительностью АГ до 5 лет респондентов с гипертрофированным миокардом в 0,5 раза ниже (38,2%), чем лиц без ГЛЖ – 61,8% [ОШ 95% ДИ (0,30–0,91), $p = 0,022$], тогда как среди больных АГ длительностью анамнеза более 10 лет – в 4,1 раза выше: 73,3% против 26,7% [ОШ 95% ДИ (1,97–8,53), $p = 0,0001$]. Среди пациентов с продолжительностью АГ 5–10 лет данные показатели составили – 42,5 и 57,5% [ОШ 95% ДИ 0,74 (0,42–1,31), $p = 0,300$] соответственно. Средний уровень САД статистически значимо не различался среди больных АГ с разной массой миокарда. Среди больных АГ с ГЛЖ данный показатель составил: $157,1 \pm 2,4$ мм рт. ст., среди лиц с АГ без ГЛЖ – $151,9 \pm 2,8$ мм рт. ст. ($p = 0,173$). Средний уровень диастолического АД также не различался в 2 обследованных группах: $90,9 \pm 1,4$ и $90,2 \pm 1,6$ мм рт. ст. ($p = 0,746$) соответственно. Активность ренина плазмы была выше в группе шорцев с АГ, имеющих гипертрофированный миокард ($100,8 \pm 9,5$ пг/мл), по сравнению с пациентами без ГЛЖ – $68,9 \pm 11,0$ пг/мл ($p = 0,054$).

ОШ выявить лиц младшей возрастной когорты в группе больных АГ с ГЛЖ статистически значимо ниже в 0,3 раза, чем в группе с данным заболеванием без ГЛЖ: 7,1% против 18,3% [ОШ 95% ДИ (0,14–0,85), $p = 0,017$]. Процент лиц средней возрастной когорты среди пациентов с АГ с поражением сердца составил 69,4%, без ГЛЖ – 62,4% [ОШ 95% ДИ 1,37 (0,77–2,44), $p = 0,289$]; старшей возрастной когорты – 23,5 и 19,3% [ОШ 95% ДИ 1,29 (0,66–2,50), $p = 0,460$] соответственно. Гендерный фактор не ассоциировался с развитием ГЛЖ: доля мужчин среди пациентов с АГ с гипертрофированным миокардом составила 21,4%, без ГЛЖ – 27,5% [ОШ 95% ДИ 0,72 (0,38–1,36), $p = 0,310$]; доля женщин – 78,6 и 72,5% [ОШ 95% ДИ 1,39 (0,73–2,64), $p = 0,310$] соответственно.

Процент лиц с нормальной массой тела среди пациентов с АГ с ГЛЖ составил 44,9%, среди больных АГ без ГЛЖ – 33,0% [ОШ 95% ДИ 1,65 (0,94–2,90), $p = 0,080$]. Доля респондентов с избыточной массой тела и ожирением в группе лиц с АГ с ГЛЖ и без ГЛЖ статистически значимо также не различалась: 31,6 и 37,6% [ОШ 95% ДИ 0,77 (0,43–1,36), $p = 0,367$]; 23,5 и 29,4% [ОШ 95% ДИ 0,74 (0,40–1,38), $p = 0,338$] соответственно. В популяции шорцев не ассоциировались с поражением миокарда и такие показатели, как ОТ и ИТБ. Частота обследованных с повышенной величиной ОТ среди пациентов с АГ с гипертрофированным миокардом составила 60,2%, среди лиц без ГЛЖ – 56,0% [ОШ 95% ДИ 1,19 (0,68–2,07), $p = 0,537$]; с избыточным ИТБ – 82,7 и 82,6% [ОШ 95% ДИ 1,00 (0,49–2,07), $p = 0,987$] соответственно.

Проведенный статистический анализ показал, что процент обследованных с гиперхолестеринемией среди пациентов с АГ с ГЛЖ (79,1%) выше, чем среди больных без ГЛЖ (67,0%) [ОШ 95% ДИ 1,86 (1,01–3,64), $p = 0,066$], процент респондентов с нормальным уровнем общего ХС, наоборот, в 1-й группе меньше (20,9%), чем во 2-й (33,0%). ОШ выявить обследованных с гиперβ-холестеринемией среди пациентов с АГ с гипертрофированным миокар-

Таблица 1. ЭхоКГ-параметры пациентов с АГ с ГЛЖ и без ГЛЖ среди коренных жителей Горной Шории

Признак	Пациенты с АГ с ГЛЖ	Пациенты с АГ без ГЛЖ	p
ИММЛЖ, г/м ²	$128,0 \pm 4,4$	$77,8 \pm 2,2$	0,0001
КДР, см	$5,43 \pm 0,10$	$4,91 \pm 0,07$	0,0001
КСР, см	$3,55 \pm 0,08$	$3,14 \pm 0,06$	0,0001
КДО, мл	$153,6 \pm 6,2$	$116,8 \pm 3,6$	0,0001
КСО, мл	$55,3 \pm 2,8$	$40,4 \pm 1,8$	0,0001
МЖП, см	$0,87 \pm 0,02$	$0,74 \pm 0,02$	0,0001
ЗСЛЖ, см	$0,84 \pm 0,02$	$0,73 \pm 0,02$	0,0001

дом выше в 3,5 раза, чем среди больных без ГЛЖ: 84,4% против 61,0% [ОШ 95% ДИ (1,62–7,41), $p=0,001$], тогда как обнаружить респондентов с нормальным уровнем ХС ЛПНП ниже в 0,3 раза [ОШ 95% ДИ (0,14–0,62), $p=0,001$]. Уровни ХС ЛПВП и ТГ не ассоциируются с ГЛЖ: доля лиц с гипоальфахолестеринемией в группе больных АГ с ГЛЖ составила 28,1%, в группе пациентов без ГЛЖ – 24,2% [ОШ 95% ДИ 1,22 (0,63–2,39), $p=0,550$]; процент лиц с гипертриглицеридемией – 27,5 и 34,1% [ОШ 95% ДИ 0,73 (0,39–1,38), $p=0,335$] соответственно.

В популяции шорцев нарушения углеводного обмена не оказывают влияния на развитие ГЛЖ. Частота лиц с нарушением гликемии натощак среди обследованных больных АГ с ГЛЖ выявлялась в 15,4% случаев, среди пациентов с АГ без гипертрофии миокарда – в 18,8% случаев [ОШ 95% ДИ 0,78 (0,32–1,94), $p=0,596$]. Процент лиц с нарушением толерантности к углеводам в двух группах составил 9,2 и 8,7% [ОШ 95% ДИ 1,07 (0,33–3,50), $p=0,914$] соответственно. Курение ассоциировано с ГЛЖ. Доля курящих в когорте пациентов с АГ с поражением сердца составила 37,8% и была выше в 2,0 раза по сравнению с когортой больных АГ без ГЛЖ (22,0%) [ОШ 95% ДИ (1,17–3,95), $p=0,013$].

В коренной этнической группе Горной Шории проведен анализ ассоциаций генотипов полиморфизмов генов ACE, ADRA2B, ADRB1, MTHFR и eNOS с ГЛЖ. В табл. 2 представлены средние значения ИММЛЖ, МЖП и ЗСЛЖ среди обследованных лиц различных генотипов перечисленных выше генов.

С относительным риском развития АГ с ГЛЖ в популяции шорцев ассоциировался аллель I гена ACE. Носителей генотипа II данного гена среди больных АГ с ГЛЖ выявлено больше, чем среди пациентов с АГ без ГЛЖ (58,1% против 31,8%, $p=0,024$). ОШ развития АГ с гипертрофированным миокардом у респондентов с гомозиготным генотипом II гена ACE было выше в 3,0 раза по сравнению с обследованными лицами с гомозиготным генотипом DD и гетерозиготным генотипом ID [95% ДИ 1,14–7,71, $p=0,024$]. Процент носителей генотипа ID в группе лиц с АГ с поражением сердца составил 35,5%, в группе обследованных без ГЛЖ – 56,8% [ОШ 95% ДИ 0,42 (0,16–1,08), $p=0,069$]; процент носителей генотипа DD – 6,4 и 11,4% [ОШ 95% ДИ 0,52 (0,09–2,87), $p=0,471$] соответственно.

I/D-полиморфизм гена ADRA2B не ассоциировался с развитием ГЛЖ. Частота носителей генотипа II среди пациентов с АГ с ГЛЖ составила 23,8%, среди больных АГ без

ГЛЖ – 23,9% [ОШ 95% ДИ 0,99 (0,37–2,65), $p=0,991$]; частота носителей генотипа ID – 54,8 и 54,4% [ОШ 95% ДИ 1,02 (0,44–2,36), $p=0,969$]; частота носителей генотипа DD – 21,4 и 21,7% [ОШ 95% ДИ 0,98 (0,36–2,71), $p=0,972$] соответственно.

ОШ выявить пациентов с АГ с поражением сердца у респондентов с гетерозиготным генотипом AG гена ADRB1 было выше в 3,0 раза по сравнению с обследованными лицами с гомозиготными генотипами AA и GG [95% ДИ 1,09–7,71, $p=0,030$]. Процент носителей генотипа AG данного гена среди больных АГ с ГЛЖ был выше, чем среди пациентов с АГ без ГЛЖ (48,4% против 24,4%, $p=0,030$). Среди носителей гомозиготного генотипа GG выявлена тенденция к большей частоте лиц в группе больных АГ без ГЛЖ по сравнению с группой пациентов с АГ с ГЛЖ: 11,2% против 0%, $p=0,055$. Доля носителей аллеля A гена ADRB1 среди больных АГ с ГЛЖ и без ГЛЖ статистически значимо не различалась: 51,6 и 64,4% [ОШ 95% ДИ 0,40 (0,15–1,09), $p=0,263$].

Взаимосвязи генотипов гена MTHFR с ГЛЖ в популяции шорцев не выявлено. Процент носителей генотипа CC в группе пациентов с АГ с ГЛЖ составил 77,4%, в группе больных АГ без ГЛЖ – 84,4%, $p=0,438$; процент носителей генотипа CT – 19,4 и 15,6%, $p=0,666$; процент носителей генотипа TT – 3,2 и 0,0%, $p=0,225$, соответственно. Не получено ассоциации АГ с поражением сердца с генотипами гена eNOS. Доли генотипов данного гена среди респондентов с АГ с ГЛЖ и без ГЛЖ статистически значимо не различались: 85,7 и 83,0% – носители генотипа 4b/4b ($p=0,723$); 14,3 и 14,9% – носители генотипа 4a/4b ($p=0,936$); 0 и 2,1% – носители 4a/4a ($p=0,342$) соответственно.

Обсуждение

Распространенность АГ среди коренных жителей Горной Шории составила 37,7%. Частота встречаемости данного заболевания в когорте шорцев ниже по сравнению с результатами, полученными в рамках эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ Кемеровской области (43,4%). ГЛЖ среди лиц с АГ была выявлена у 47,3% респондентов.

Согласно данным литературы, частота ГЛЖ увеличивается параллельно росту цифр АД и длительности течения АГ [21]. В нашем исследовании выявлена только тенденция к более редкой встречаемости поражения миокарда среди больных АГ I-й степени. В популяции шор-

Таблица 2. Средние значения ИММЛЖ, МЖП и ЗСЛЖ пациентов с АГ с ГЛЖ и без ГЛЖ различных генотипов генов ACE, ADRA2B, ADRB1, MTHFR и eNOS среди коренных жителей Горной Шории

Ген	Генотип	ИММЛЖ, г/м	p	МЖП, см	p	ЗСЛЖ, см	p
ACE	II	110,9±10,3	1v2 0,100	0,80±0,05	1v2 0,121	0,81±0,04	1v2 0,942
	ID	110,9±14,0	2v3 0,334	0,91±0,05	2v3 0,192	0,82±0,05	2v3 0,729
	DD	79,6±13,1	1v3 0,320	0,71±0,03	1v3 0,574	0,77±0,09	1v3 0,752
ADRA2B	II	103,4±8,9	1v2 0,474	0,89±0,09	1v2 0,590	0,88±0,07	1v2 0,202
	ID	115,8±10,2	2v3 0,975	0,84±0,05	2v3 0,889	0,80±0,03	2v3 0,378
	DD	115,3±12,2	1v3 0,535	0,83±0,07	1v3 0,561	0,85±0,06	1v3 0,687
ADRB1	AA	107,8±10,3	1v2 0,484	0,85±0,05	1v2 0,755	0,87±0,04	1v2 0,054
	AG	115,4±13,1	2v3 0,819	0,82±0,05	2v3 0,985	0,74±0,04	2v3 0,450
	GG	105,4±0,0	1v3 0,969	0,80±0,00	1v3 0,896	0,61±0,00	1v3 0,145
MTHFR	CC	113,7±9,6	1v2 0,308	0,84±0,05	1v2 0,930	0,82±0,04	1v2 0,989
	CT	93,8±12,9	2v3 0,979	0,84±0,07	2v3 0,677	0,81±0,04	2v3 0,706
	TT	95,0±0,0	1v3 0,660	0,74±0,00	1v3 0,636	0,74±0,00	1v3 0,688
eNOS	4b/4b	115,8±7,4	1v2 0,357	0,82±0,03	1v2 0,072	0,83±0,02	1v2 0,777
	4a/4b	97,5±9,1	2v3 0,860	0,99±0,12	2v3 0,486	0,85±0,11	2v3 0,179
	4a/4a	105,4±0,0	1v3 0,804	0,82±0,00	1v3 0,990	0,61±0,00	1v3 0,193

цев длительность данного заболевания более 10 лет оказывала статистически значимое влияние на развитие ГЛЖ. Некоторые работы демонстрируют несоответствие степени гипертрофических изменений со стороны миокарда тяжести АГ, уровню АД и длительности гипертонии [22].

Наращение частоты ГЛЖ с возрастом отражает увеличение распространенности АГ и снижение растяжимости стенок артерий. На каждые 10 лет жизни риск развития гипертрофированного миокарда увеличивается на 15%. У мужчин старше 65 лет распространенность данной патологии сердца составляет около 25%, у женщин того же возраста – 33% [23]. При обследовании коренной этнической группы мы не получили увеличения доли пациентов старшей возрастной когорты в группе больных АГ с ГЛЖ. Процент лиц младшей возрастной когорты среди лиц без поражения сердца выше, чем среди обследованных с АГ с гипертрофированным миокардом. Ожирение является дополнительным фактором риска развития ГЛЖ при АГ [24, 25]. В нашем исследовании статистически значимой взаимосвязи между ожирением и развитием данной патологии не получено.

При обследовании шорцев мы получили взаимосвязь между курением и ГЛЖ. Аналогичные данные получены британскими исследователями (Школа медицины Royal Free and University College, Лондон): обследовали 309 призывников до и после 12-недельной программы физических тренировок, с определением ММЛЖ. Средние значения данного показателя на фоне тренировок были достоверно выше среди курильщиков и бывших курильщиков, чем среди лиц никогда не куривших [26].

В исследованиях последних лет показано, что дислипидемия, сопровождающаяся усиленным поглощением липидов различными клетками, вызывают изменения и нарушения основных функций клеток, включая клеточный сигналинг, метаболизм липидов, энергопродукцию, синтез структурных макромолекул, что в конечном итоге может приводить к гибели клеток. Липидиндуцированные изменения клеточного гомеостаза обуславливают модификацию межклеточных взаимодействий и инициируют каскад молекулярно-клеточных превращений, которые определяют как ремоделирование органов и тканей [27]. ГЛЖ при развитии дислипидемии сопровождается реорганизацией волокнистого каркаса и основного вещества миокарда [28]. Проведенный статистический анализ среди шорцев показал, что процент обследованных с гиперхолестеринемией и гипербетахолестеринемией среди

пациентов с АГ с ГЛЖ выше, чем среди больных без патологии миокарда.

По данным литературы, развитие ГЛЖ зависит не только от клинических, но и от генетических факторов [29–31]. Гены ренин-ангиотензин-альдостероновой системы являются наиболее исследованными в их взаимосвязи с ГЛЖ. Одним из первых был описан I/D-полиморфизм гена ACE. Накоплено много данных об ассоциации полиморфизма данного гена с АГ, ГЛЖ, гипертрофической кардиомиопатией [32, 33]. Так, при обследовании большой популяции (3145 человек) в рамках Фремингемского исследования выявлено, что наличие аллеля D ассоциируется с АГ у мужчин, особенно с высоким уровнем диастолического давления. Высокие уровни АД у носителей генотипа DD обуславливают прогрессию гипертонической болезни, инициируя гипертрофические изменения левых отделов сердца. У носителей данного генотипа заболевание отличается тяжелым течением с развитием таких состояний, как инфаркт миокарда, аритмия, а период реабилитации у таких больных затягивается. Генотип II гена ACE является защитным, характеризуя низкий риск развития сердечно-сосудистых катастроф [12]. В нашем исследовании получены противоположные результаты: с относительным риском развития АГ с ГЛЖ в популяции шорцев ассоциировался аллель I гена ACE. В то же время огромное число работ не подтверждает предположение о возможной связи полиморфизма данного гена с АГ и ГЛЖ [34, 35].

При проведении эпидемиологического исследования среди коренного населения Горной Шории выявлена взаимосвязь гетерозиготного генотипа AG гена ADRB1 с развитием ГЛЖ. В ряде работ также выявлена положительная ассоциация между A/G-полиморфизмом данного гена и поражением миокарда ЛЖ [36, 37].

Заключение

Распространенность АГ среди коренного населения Кемеровской области составила 37,8%, что ниже по сравнению с данными, полученными в рамках эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ Кемеровской области (43,4%).

На риск развития АГ с ГЛЖ среди шорцев оказывали влияние следующие факторы: длительность течения данного заболевания более 10 лет, курение, гиперхолестеринемия, гипербетахолестеринемия.

Установлены ассоциации генотипа II гена ACE и генотипа AG гена ADRB1 с развитием ГЛЖ среди больных АГ в популяции шорцев.

Литература/References

- 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.
- Kristensen SD, Baumgartner H, Casadei B et al. Highlights of the 2008 Scientific Sessions of the European Society of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52 (24): 2032–42.
- Смирнова М.Д., Агеев Ф.Т. Гипертрофия левого желудочка: прогностическое значение, патогенез и возможность обратного развития. Фокус на блокаторы ангиотензиновых рецепторов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 6 (6): 109–16. / Smirnova M.D., Ageev F.T. Left ventricular hypertrophy: prognostic value, pathogenesis and the ability to reverse development. Focus on angiotensin receptor blockers. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2007; 6 (6): 109–16. [in Russian]
- Конради А.О. Лечение артериальной гипертензии в особых группах больных. Гипертрофия левого желудочка. Артериальная гипертензия. 2005; 11 (2): 105–10. / Conradi A.O. Treatment of hypertension in special groups of patients. Left ventricular hypertrophy. *Arterial hypertension*. 2005; 11 (2): 105–10. [in Russian]
- Руководство по артериальной гипертонии. Под ред. Е.И. Чазова, И.Е. Чазовой. М.: Медиа Медика, 2005; с. 201–217, 596–616. / Guidelines for hypertension. Ed. E.I. Chazova, I.E. Chazova. M.: Media Medica, 2005; с. 201–217, 596–616. [in Russian]
- Danlof B, Devereux RB, Kjekshus SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
- Levy D, Salomon M, D'Agostino RB et al. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994; 90 (4): 1786–93.
- Бразник В.А., Затеишиков Д.А., Сидоренко Б.А. Наследственные факторы и гипертрофия левого желудочка. Кардиология. 2003; 43 (1): 78–88. / Braznik V.A., Zateishnikov D.A., Sidorenko B.A. Hereditary factors and left ventricle hypertension. *Cardiology*. 2003; 43 (1): 78–88. [in Russian]
- Bianchi G, Ferrari P, Staessen JA. Adducin Polymorphism: Detection and impact on hypertension and related disorders hypertension. *J American Heart Association* 2005; 45 (3): 331–40.
- Wolff B, Grabe HJ, Schluter C et al. Endothelial nitric oxide synthase Glu 298 Asp gene polymorphism, blood pressure and hypertension in a general population sample. *J Hypertens* 2005; 23 (7): 1361–6.
- Zivko M, Kusec R, GalesiĀK. Impact of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism proteinuria and arterial hypertension. *Antropology* 2013; 37 (3): 765–70.
- Deng AY Genetic basis of polygenic hypertension. *Human Mol Genet* 2007; 16 (2): 195–202.
- Kishimoto T. eNOS Glu298Asp polymorphism and hypertension in a cohort study in Japanese. *Preventive Med* 2004; 39 (5): 927–31.
- Prineas RJ, Crow RS, Zhang Z-M. The Minnesota Code Manual of Electrocardiographic Findings. Standards and Procedures for Measurement in Epidemiologic and Clinical Trials. Second Edition, New and Enlarged. Springer, London Dordrecht Heidelberg New York, 2010.

16. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am. J Cardiol* 1986; 57 (6): 450–8.
17. Lang RM, Bierig M, Devereux RB et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006; 7: 79–108.
18. Snipir A, Scheinin M, Groop LC, Orho-Melander M. The insertion/deletion variation in the $\alpha 2B$ -adrenoceptor does not seem to modify the risk for acute myocardial infarction, but may modify the risk for hypertension in sib-pairs from families with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2003; 24 (2): 15.
19. 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.
20. Salimi S, Firoozrai M, Nourmohammadi I et al. Endothelial nitric oxide synthase gene intron 4 VNTR polymorphism in patients with coronary artery disease in Iran. *Indian J Med Res* 2006; 124 (6): 683–8.
21. Frigo G, Bertolo O, Roman E et al. Relationship of left ventricular mass with clinic blood pressure measured over a six month period vs. ambulatory blood pressure (abstract). *J Hypertens* 2000; 18 (2): 44.
22. Lewis J, Maron B. Diversity of patterns of hypertrophy in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1990; 65 (13): 874–81.
23. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертензия: ключи к диагностике и лечению. М.: Фортэ, 2007. / Kobalava Z.D., Kotovskaya U.V. Arterial hypertension: keys to diagnostics and treatment. M.: Forte; 2007. [in Russian]
24. Smalcij A, Puljevic D, Buljevic B et al. Left ventricular hypertrophy in obese hypertensives: is it really eccentric? *Coll Antropol* 2000; 24 (1): 167–83.
25. Grandi AM, Zanzi P, Piantanida E et al. Obesity and left ventricular diastolic function: noninvasive study in normotensives and newly diagnosed never-treated hypertensives. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24 (8): 954–8.
26. Payne JR, Eleftheriou KI, James LE et al. Left ventricular growth response to exercise and cigarette smoking: data from LARGE Heart. *Heart* 2006; 92 (12): 1784–8.
27. Wende AR, Symons JD, Abel ED. Mechanisms of lipotoxicity in the cardiovascular system. *Curr Hypertens Rep* 2012; 14: 517–31.
28. Frangogiannis NG. The immune system and cardiac repair. *Pharmacol Res* 2008; 58 (2): 88–111.
29. Минущкина Л.О., Затеишиков Д.А., Сидоренко Б.А. Генетические аспекты регуляции эндотелиальной функции при артериальной гипертензии. *Кардиология*. 2000; 3: 68–71. / Minushkina L.O., Zateyschikov D.A., Sidorenko B.A. Genetic aspects of the regulation of endothelial function in patients with arterial hypertension. *Cardiology*. 2000; 3: 68–71. [in Russian]
30. Schunkert H, Hengstenberg C, Holmer SR et al. Lack of association between apolipoprotein A-II gene polymorphism and left ventricular structure. *Circulation* 1999; 99: 2255–60.
31. Кобалава Ж.Д., Караулова Ю.Л., Котовская Ю.В. и др. Генетические аспекты гипертрофии левого желудочка. М.: Вестник РУДН. 2002; 4: 21–9. / Kobalava Zh.D., Karaulova Y.L., Kotovskaya Y.V. et al. Genetic aspects of left ventricular hypertrophy. M.: Bulletin RUDN. 2002; 4: 21–9. [in Russian]
32. Fox CS, Heard-Costa NL, Vasan RS et al. Genomewide linkage analysis of weight change in the Framingham heart study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 15: 3197–201.
33. Penesova A, Cizmarova E, Kvetnansky R et al. Insertion/deletion polymorphism on ACE gene is associated with endothelial dysfunction in young patients with hypertension. *Horm Metab Res* 2006; 38 (9): 592–7.
34. Glavnik N, Petrovic D. M235T polymorphism of the angiotensinogen gene and insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-1 converting enzyme gene in essential arterial hypertension in Caucasians. *Folia Biol (Praha)* 2007; 53 (2): 69–70.
35. Fatini C, Guazelli R, Manetti P et al. RAS genes influence exercise-induced left ventricular hypertrophy: an elite athletes study. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32 (11): 1868–72.
36. 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.
37. Meyers KJ, Mosley TH, Fox E et al. Genetic variations associated with echocardiographic left ventricular traits in hypertensive blacks. *Hypertension* 2007; 49 (5): 992–99.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мулерава Татьяна Александровна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. эпидемиологии ССЗ ФГБУ НИИ КПССЗ, ассистент каф. кардиологии ГБОУ ДПО НГИУВ. E-mail: mulerova-77@mail.ru

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

Чигисова Антонина Николаевна – мл. науч. сотр. лаб. эпидемиологии ССЗ ФГБУ НИИ КПССЗ

Воропаева Елена Николаевна – канд. мед. наук, ст. 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 НГИУВ, зав. лаб. эпидемиологии ССЗ ФГБУ НИИ КПССЗ

Деформация левого желудочка и левого предсердия у работников железнодорожного транспорта с артериальной гипертензией

О.А.Марсальская¹, В.С.Никифоров²

¹НУЗ Дорожная клиническая поликлиника ОАО «РЖД». 192007, Россия, Санкт-Петербург, ул. Боровая, д. 55;

²ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова Минздрава России. 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Цель исследования состояла в изучении показателей продольной деформации левого желудочка (ЛЖ) и левого предсердия (ЛП) у работников железнодорожного транспорта с артериальной гипертензией (АГ), а также у работников железнодорожного транспорта с факторами сердечно-сосудистого риска без АГ по данным тканевого доплеровского исследования.

Материалы и методы. В исследование были включены работники железнодорожного транспорта: 45 пациентов с АГ, 35 человек с факторами сердечно-сосудистого риска без АГ, 20 – здоровые добровольцы. Всем обследуемым была проведена трансторакальная эхокардиография на ультразвуковой системе Philips IE33 (Голландия), включая двухмерную, импульсно-волновую, тканевую доплерографию.

Результаты. Отмечено снижение систолической скорости фиброзного кольца митрального клапана в области септального и латерального сегментов фиброзного кольца митрального клапана в обеих группах в сравнении с контролем. В исследуемых группах также регистрируются ухудшение диастолической функции и значимое ухудшение показателей глобальной продольной деформации ЛЖ и ЛП в сравнении со здоровыми лицами. Снижение сегментарной деформации ЛЖ в обеих группах носит хаотичный характер. Чем больше индекс массы миокарда ЛЖ, тем ниже показатели глобальной деформации; чем больше индекс объема ЛП, тем ниже показатели деформации ЛП.

Заключение. Снижение диастолической и сегментарной систолической функции ЛЖ у работников железнодорожного транспорта регистрируется как при АГ, так и без АГ, но при наличии факторов риска, что отражается на показателях продольной деформации ЛЖ и ЛП.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, продольная деформация левого желудочка, работники железнодорожного транспорта.

✉maroa@yandex.ru

Для цитирования: Марсальская О.А., Никифоров В.С. Деформация левого желудочка и левого предсердия у работников железнодорожного транспорта с артериальной гипертензией. Системные гипертензии. 2015; 12 (4): 18–22.

Longitudinal deformation of the left ventricle and the left atrium in workers of railway transport with arterial hypertension

O.A.Marsalskaya¹, V.S.Nikiforov²

¹Railway Clinical Outpatient Department of Russian Railways. 192007, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Borovaia, d. 55;

²I.I.Mechnikov State Northwestern Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 191015, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Kirochnaia, d. 41

The research objective was in studying and evaluating the indicators of longitudinal deformation of the left ventricle and the left atrium in persons with arterial hypertension (AH), and also in persons with risk factors, but without AH, workers of railway transport.

Materials and methods. The workers of railway transport under research are: 45 patients with AH, 35 people with risk factors, but without AH and 20 healthy volunteers. All the people under research were exposed the transthoracic echocardiography on ultrasonic Philips IE 33 system (Holland) including two-dimensional impulsive wave tissue Doppler echocardiography.

Results. The decrease of a systolic velocity of a fibrous ring of the mitral valve in the region of septal and lateral segments in both groups is observed in comparison with the control. In studied groups deterioration of a diastolic function and significant decline of indicators of global longitudinal deformation of a left ventricle and the left atrium in comparison to healthy people are also registered. Depression of segmental deformation of a left ventricle in both groups has a chaotic character. The more the index of mass of a myocardium of a left ventricle, the lower indicators of global deformation are; the more the index of volume of the left atrium, the lower indicators of deformation of the left atrium are.

Conclusion. Depression of diastolic and segmental systolic functions of a left ventricle of workers of railway transport is registered both with AH and without AH, but with risk factors that are reflected in indicators of longitudinal deformation of a left ventricle and a left atrium.

Key words: arterial hypertension, longitudinal deformation of a left ventricle, workers of railway transport.

✉maroa@yandex.ru

For citation: Marsalskaya O.A., Nikiforov V.S. Longitudinal deformation of the left ventricle and the left atrium in workers of railway transport with arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2015; 12 (4): 18–22.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) на сегодняшний день остается одной из значимых медико-социальных проблем населения в разных странах. В свою очередь среди работников железнодорожного транспорта АГ занимает ведущее место в структуре заболеваемости. Например, по данным НУЗ «Дорожная клиническая поликлиника» ОАО «РЖД» г. Санкт-Петербурга в 2012 г. болезни, характеризующиеся повышенным артериальным давлением (АД), среди заболеваний системы кровообращения составили 42,8%, при этом эссенциальная гипертензия – 47,5%.

К патологическим изменениям органов-мишеней при длительно протекающей АГ относится гипертрофия левого желудочка (ЛЖ). Точность оценки гипертрофии ЛЖ зависит от возможностей методов диагностики, наиболее доступным и оптимальным методом диагностики АГ до сих пор считается эхокардиография (ЭхоКГ) [1]. Диагностика нарушения систолической и диастолической функции ЛЖ на ранних этапах, т.е. до развития гипертрофии и

формирования выраженной дисфункции миокарда, является наиболее актуальной на сегодняшний день. Последние десятилетия характеризуются применением в клинической практике для определения нарушения систолической и диастолической функции миокарда тканевой доплерографии по систоло-диастолическим пикам (Sm, Em, Am) [2, 3]. Несмотря на то, что данный метод позволяет выводить на экран сигналы, получаемые от движения ткани миокарда, а не от внутрисердечных потоков, он имеет ряд недостатков, в числе которых зависимость от угла сканирования исследуемого объекта [4]. Это определяет необходимость усовершенствования методов диагностики для комплексной оценки структурно-функционального состояния сердца при АГ.

Наиболее перспективными для клинической практики в настоящее время считаются режимы, которые изучают деформацию миокарда левого желудочка и левого предсердия (ЛП), характеризующиеся показателями деформации (strain) и скорости деформации (strain rate) [5–7].

К ним относят режим спекл-трекинг (speckle tracking) ЭхоКГ, основанный на анализе серошкального В-режима, и режим на основе тканевого доплера, позволяющий оценивать деформацию и скорость деформации в каждом сегменте миокарда [5]. Известно, что продольная функция наиболее чувствительна к ранним изменениям в миокарде, в том числе при АГ [8]. Продольные волокна в основном – это субэндокардиальные волокна, а для гипертрофии ЛЖ характерна субэндокардиальная дисфункция вследствие фиброза и микрососудистых нарушений, при этом снижение продольной функции затрагивает как гипертрофированные, так и негипертрофированные сегменты миокарда [8–10]. В настоящее время идут накопление данных и анализ показателей оценки деформации миокарда по мере нарастания гипертрофии и нарушения функции миокарда при АГ.

Цель данного исследования состояла в изучении показателей продольной деформации ЛЖ и ЛП у работников железнодорожного транспорта с АГ, а также у работников железнодорожного транспорта с факторами сердечно-сосудистого риска без АГ по данным тканевого доплеровского исследования.

Материалы и методы

В исследование были включены 100 человек трудоспособного возраста (мужчины 20–59, женщины 20–54 лет). Все обследованные были разделены на 2 группы. Первую группу (n=45, средний возраст 45±7,6 года) составили работники железнодорожного транспорта с АГ I и 2-й степени (гипертоническая болезнь I и II стадии), согласно рекомендациям по диагностике и лечению АГ Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов (2008 г.). Вторая группа – это работники железнодорожного транспорта с наличием факторов сердечно-сосудистого риска, не имеющие АГ (n=35, средний возраст 42±7,2 года); учитывались пациенты, имеющие хотя бы один фактор сердечно-сосудистого риска (отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, статус курения, повышение общего холестерина, ожирение, наличие депрессии по шкале Бека). В конт-

рольную группу вошли 20 практически здоровых добровольцев в возрасте 38±10,4 года. Критериями исключения из исследования служили наличие перенесенного инфаркта миокарда, нарушения ритма сердца, включая синусовую тахикардию и брадикардию, врожденные и приобретенные пороки сердца, а также возраст старше 54 (для женщин) и 59 лет (для мужчин).

Трансторакальная ЭхоКГ проводилась на ультразвуковой системе Philips iE33 (Голландия) и включала двухмерную, импульсно-волновую, цветовую доплеровскую ЭхоКГ, тканевую доплерографию с синхронным отведением ЭКГ. Были рассчитаны основные показатели центральной гемодинамики: объем ЛП (ОЛП), индекс ОЛП, конечный диастолический (КДР), систолический размер (КСР) ЛЖ; конечный диастолический (КДО) и систолический объем (КСО) ЛЖ. Для определения наличия либо отсутствия ремоделирования миокарда определялись также толщина межжелудочковой перегородки (МЖПд) и задней стенки ЛЖ (ЗСд) в диастолу, относительная толщина стенки (ОТС), масса и индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ). Выраженность и тип гипертрофии ЛЖ определяли по значению ИММЛЖ и ОТС (ИММЛЖ для мужчин – 50–102 г/м² и для женщин – 44–88 г/м², ОТС≤0,42) согласно рекомендациям по количественной оценке структуры и функции камер сердца [11]. Глобальную систолическую функцию ЛЖ оценивали из апикального доступа на уровне 2 и 4 камер с расчетом показателей конечного систолического и диастолического объемов/индексов и фракции выброса (ФВ) ЛЖ по методу Симпсона. При помощи импульсно-волновой доплеровской ЭхоКГ рассчитывали показатели движения трансмитрального потока: скорость раннего наполнения (Е), скорость позднего наполнения (А) и соотношение пиков диастолических скоростей трансмитрального кровотока (Е/А).

Для оценки диастолической и систолической функции также использовали показатели тканевой доплерографии, скоростные показатели движения фиброзного кольца митрального клапана (ФКМК) в области септального и латерального отделов (Sm, Em, Am, Em/Am, E/Em). Количественный анализ деформации и скорости деформации тканевых доплеровских изображений

Таблица 1. Основные клинические и эхокардиографические показатели у обследованных пациентов

Показатель	1-я группа (n=45)	2-я группа (n=35)	Контроль (n=20)
Возраст, лет	44±8,6	40,2±7,2	38,8±10,4
Систолическое АД, мм рт. ст.	165,5±13,4*	135,2±5,8	123,7±5,9
Диастолическое АД, мм рт. ст.	95,2±4,7*	82,5±3,4	78,1±4,4
МЖПд, мм	10,1±0,8*	8,8±0,4	7,7±1,2
ЗСд, мм	9,8±0,6*	9±1,1	8,3±1,0
КДР, мм	48,9±3,8*	48,2±2,2	46,2±0,5
Индекс КДР, мм/м ²	24,6±2,5	24,56±2,4	24,11±1,5
КСР, мм	28,1±2,7	27,2±2,7	26±3,2
КДО, мл	107,3±7,5*	94,7±8,6	89,6±6,2
КСО, мл	37,5±4,1*	29,2±5,8	25,6±4,8
ИММЛЖ, г/м ²	100,5±10,6*	85,8±17,3	65,4±5,9
ОТС	0,43±0,2*	0,37±0,05	0,35±0,03
ФВ, %	67,8±3,4	68,8±3,9	70,4±3,6
ФУ, %	42,5±3,1	43,4±3,5	44,3±3,8
Размер ЛП, мм	38,10±4,35*	36,88±4,65	33,74±4,69
Индекс размера ЛП, мм/м ²	21,9±2,2*	18,5±2,4	17,5±2,1
ОЛП, мл	50,1±9,7*	48,1±10,3	40,1±5,4
Индекс ОЛП, мл/м ²	29,6±3,9*	24,1±3,9	20,7±2,39

*p<0,05.

Таблица 2. Показатели диастолической и систолической функции (данные 2D-ЭхоКГ, импульсно-волновая доплерография, тканевая доплерография)

Показатель	1-я группа (n=45)	2-я группа (n=35)	Контроль (n=20)
E, см/с	67,2±3,4*	74,5±4,0*	95,3±6,7
A, см/с	81,1±4,6*	57,0±7,9	56,2±10,8
DT, мс	219,3±14,8*	193,0±5,2*	182,2±6,1
E/A	0,9±0,1*	1,36±0,04*	1,5±0,4
Латеральный отдел ФКМК			
Sm, см/с	9,43±0,6*	9,71±0,9*	13,0±1,0
Em/Am	0,97±0,61*	1,24±0,28*	2,64±0,25
E/Em	8,30±0,11*	7,20±0,13*	6,45±0,27
Септальный отдел ФКМК			
Sm, см/с	8,24±0,92*	9,88±0,51*	11,58±0,89
Em/Am	0,77±0,22*	0,94±0,12*	1,45±0,04
E/Em	9,56±0,55*	8,76±0,88	6,90±0,61

Примечание. DT – время замедления скорости раннедиастолического трансмитрального кровотока, Sm – систолическая скорость движения, Em/Am – соотношение пиков диастолических скоростей тканевой доплерографии ФКМК, E/Em – соотношение раннедиастолических скоростей трансмитрального кровотока и тканевой доплерографии ФКМК; * $p < 0,05$.

Таблица 3. Средние значения максимальной систолической продольной деформации в исследуемых группах (%)

Показатель	1-я группа (n=45)	2-я группа (n=35)	Контроль (n=20)
Верхушечная позиция, 4 камеры, длинная ось ЛЖ, глобальная систолическая деформация ЛЖ	13±1,6*	15±1,7*	20,1±2,0
Базальные сегменты ЛЖ			
Перегородочный	12,3±3,1	14,7±5,4	16,1±3,2
Нижний	13,2±2,9	14,4±3,4	16,4±5,5
Передний	13,5±4*	14,6±3,7	17±3,6
Боковой	11,1±2,1*	14,3±3,7*	19,8±2,1
Срединные сегменты ЛЖ			
Перегородочный	10,3±5,0*	8,4±6,6	17,6±3,4
Нижний	6,8±4,0*	6,9±1,6*	13,1±3,2
Передний	10,6±3,6*	10,7±5,4	19,7±2,1
Боковой	11,4±2,9*	15,2±2,1*	17,7±4,1
Верхушечные сегменты ЛЖ			
Перегородочный	12±4,1	13,7±0,8	15,6±6,9
Нижний	14±2,9	15±1,1	15,3±3,0
Передний	3,9±4,6*	6,9±4,5	15,7±4,8
Боковой	11±4,8	12±3,1	17±5,7
Верхушечная позиция, 4 камеры, глобальная положительная деформация ЛП	15,1±2,7*	16,4±2,2*	25,1±1,7

* $p < 0,05$.

миокарда проводился с помощью программного обеспечения: QLAB 3.0, Strain Quantification (Philips) – с использованием тканевой доплерографии. Для уменьшения шумовых помех анализировали усредненные данные трех последовательных сердечных циклов, а «кинопетля» тканевого доплеровского исследования содержала тканевые доплеровские скоростные данные за время не менее 1 с.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы SPSS Statistics 17.0. Непрерывные величины представлены в виде средней (M) и стандартного отклонения (SD), качественные характеристики выражены в абсолютных и процентных значениях. Для выявления различий внутри каждой группы по анализируемым параметрам применяли метод дисперсионного анализа

ANOVA, уровень значимости был принят при $p < 0,05$. Оценка корреляционных связей между парами количественных признаков осуществлялась с использованием непараметрического коэффициента Спирмана.

Результаты

Полученные основные гемодинамические показатели и показатели при стандартном эхокардиографическом исследовании (табл. 1) демонстрируют значимое ($p < 0,05$) отличие по основным показателям между группой работников железнодорожного транспорта с АГ и лицами контрольной группы. В группе лиц с факторами риска значимых отличий по клиническим и основным показателям ЭхоКГ выявлено не было. При этом отдельно следует отметить, что показатели глобальной систолической

функции ЛЖ в обеих группах (ФВ, фракция укорочения – ФУ) значимо не отличались.

При оценке диастолической функции с помощью импульсно-волновой доплерографии и показателей систолической и диастолической функции с помощью тканевой доплерографии выявлены значимые изменения отдельных параметров в обеих группах (табл. 2). В частности, отмечено снижение систолической скорости ФКМК (Sm) в области септального и латерального сегментов, а также показателей диастолической функции (E, E/A, Em/Am, E/Em).

Результаты оценки сократительной функции миокарда ЛЖ с помощью оценки скорости движения миокарда и его деформации представлены в табл. 3. В литературных данных приводятся разные нормативные показатели систолической деформации ЛЖ [10, 12, 13]. При этом полученные в нашем исследовании показатели глобальной продольной деформации в группе здоровых добровольцев не выходили за пределы нормальных значений (в среднем – $20,1 \pm 2,0\%$). У работников железнодорожного транспорта с АГ и работников железнодорожного транспорта с наличием факторов сердечно-сосудистого риска без АГ по сравнению со здоровыми лицами происходит изменение средних значений продольной деформации ($p < 0,05$). При этом выявлено, что деформация ухудшается мозаично в отдельных сегментах миокарда. Значимые изменения систолической продольной сегментарной деформации выявлены в следующих сегментах миокарда в обеих группах: базальные и срединные сегменты бокового отделов ЛЖ, а также срединного сегмента нижней стенки ЛЖ. В дополнение к этим сегментам значимое изменение деформации происходит в группе лиц с АГ в таких сегментах, как базальный, срединный, верхушечный передней стенки и перегородочный срединный сегмент ЛЖ.

Не менее значимые изменения были получены при изучении деформации ЛП. Выявлено, что происходит значимое снижение показателей деформации ЛП в обеих группах ($p < 0,05$): 1-я группа – $15,1 \pm 2,7\%$, 2-я – $16,4 \pm 2,2\%$, контрольная группа – $25,1 \pm 1,7\%$.

Установлена отрицательная корреляционная связь между ИММЛЖ и продольной глобальной систолической деформацией ЛЖ. Так, в группе работников железнодорожного транспорта с АГ $r = 0,82$ ($p < 0,01$), а в группе работников железнодорожного транспорта с наличием факторов сердечно-сосудистого риска, не имеющих АГ, $r = -0,65$ ($p < 0,01$). Также выявлено, что при увеличении индекса ОЛП происходит снижение глобальной положительной деформации ЛП у лиц с АГ ($r = -0,73$, $p < 0,01$) и в группе лиц без АГ, но с наличием факторов риска ($r = -0,58$, $p < 0,01$).

Обсуждение

Методы оценки деформации ЛЖ – относительно новые методы в исследовании функции миокарда и не являются составной частью рутинного эхокардиографического исследования. По мнению ряда авторов, это обусловлено слабо разработанными вопросами воспроизводимости результатов и их стандартизации. Но они позволяют по-новому оценивать физиологию сокращения и расслабления миокарда, а также более детально изучать недоступные функции миокарда ЛЖ.

Для детального изучения систолической функции в настоящей работе уделено внимание изучению показателей деформации ЛЖ, а также ЛП. Полученные данные не противоречат многим исследованиям и также показывают, что у лиц с АГ и при наличии факторов риска АГ, но без АГ регистрируется снижение показателей глобальной продольной деформации ЛЖ и ЛП. Результаты нашего исследования в определенной мере согласуются с данными исследования Y. Mizuguchi и соавт. [12], которые сообщили, что у пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска и диастолической дисфункцией также была снижена глобальная систолическая продольная деформация в сравнении с контролем и даже у пациентов с нормальной диастоличе-

ской функцией. Согласно исследованию S.Yuda и соавт. максимальная продольная деформация у больных АГ с гипертрофией ЛЖ уменьшается и не зависит от наличия нарушений диастолического наполнения ЛЖ [14]. По данным ряда авторов, значения скорости движения и деформация миокарда в базальных сегментах выше по сравнению с верхушечными сегментами [15, 16]. Наши данные свидетельствуют о том, что на фоне АГ сегментарная продольная систолическая деформация изменяется хаотично. При этом в базальных сегментах со значимым снижением деформации показатели деформации могут быть несколько ниже, чем в срединных и верхушечных сегментах ЛЖ.

При изучении функции миокарда у лиц с АГ и у лиц с факторами риска АГ в организованной популяции работников железнодорожного транспорта мы осуществили поиск корреляции показателей между ИММЛЖ и продольной глобальной систолической деформацией ЛЖ, индексом ОЛП и глобальной систолической положительной деформацией ЛП. Оценка показателей деформации может выявить пациентов с высоким риском сердечно-

сосудистых осложнений, в том числе с сердечной недостаточностью [10].

Заключение

В результате проведенного исследования выявлено следующее:

1. У работников железнодорожного транспорта с АГ и работников железнодорожного транспорта с наличием факторов сердечно-сосудистого риска и без АГ отмечается снижение систолической скорости ФКМК латерального и септального отделов в сочетании с нарушением диастолической функции (Е, Е/А, Em/Am, E/Em).

2. У больных АГ и без АГ, но с наличием факторов риска АГ, регистрируется значимое ухудшение показателей глобальной продольной деформации ЛЖ и ЛП. Снижение сегментарной деформации ЛЖ в обеих группах носит хаотичный характер.

3. Выявлено, что чем больше ИММЛЖ, тем ниже показатели глобальной деформации ЛЖ; чем больше индекс ОЛП, тем ниже показатели деформации ЛП.

Литература/References

- Васюк Ю.А. Функциональная диагностика в кардиологии: клиническая интерпретация. М.: Практическая медицина, 2009; с. 213. / Vasiuk Ju.A. Funktsional'naya diagnostika v kardiologii: klinicheskaia interpretatsiia. M.: Prakticheskai meditsina, 2009; с. 213. [in Russian]
- Тютин А.Р., Никифоров В.С., Сазонова Т.М., Сазонов Ю.В. Влияние комбинированной терапии артериальной гипертензии на систолическую и диастолическую функции левого желудочка по данным тканевой доплерографии миокарда. Здоровье и образование в XXI веке. 2010; 12 (4): 511. / Tiutin A.R., Nikiforov V.S., Sazonova T.M., Sazonov Ju.V. Vlianie kombinirovannoi terapii arterial'noi gipertenzii na sistolicheskuiu i diastolicheskuiu funktsii levogo zheludochka po dannym tkanevoi dopplerografii miokarda. Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke. 2010; 12 (4): 511. [in Russian]
- Павлюкова Е.Н., Гусева О.В., Поддубный В.В. и др. Продольная глобальная и сегментарная деформация левого желудочка у больных гипертонической болезнью по данным тканевой доплерокардиографии. Кардиология. 2003; 43 (8): 45–51. / Pavliukova E.N., Guseva O.V., Poddubnyi V.V. i dr. Prodol'naia global'naia i segmentarnaia deformatsiia levogo zheludochka u bol'nykh gipertonicheskoi bolezni'iu po dannym tkanevoi dopplerekardiografii. Kardiologiya. 2003; 43 (8): 45–51. [in Russian]
- Никифоров В.С., Тютин А.Р., Палагутин М.А. и др. Неинвазивная оценка гемодинамики с помощью тканевой доплерографии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2011; 2: 13–8. / Nikiforov V.S., Tiutin A.R., Palagutin M.A. i dr. Neinvazivnaia otsenka gemodinamiki s pomoshch'iu tkanevoi dopplerografii. Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulatsiia. 2011; 2: 13–8. [in Russian]
- Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP et al. Current and Evolving Echocardiographic Techniques for the Quantitative Evaluation of Cardiac Mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications Endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. Eur J Echocardiogr 2011; 12: 167–205.
- Екимова Н.А., Каткова Л.А., Фурман Н.В. Оценка деформации и скорости деформации миокарда методом тканевой доплерографии (обзор). Саратовский науч.-мед. журн. 2013; 1: 50–7. / Ekimova N.A., Katkova L.A., Furman N.V. Otsenka deformatsii i skorosti deformatsii miokarda metodom tkanevoi dopplerografii (obzor). Saratovskii nauch.-med. zhurn. 2013; 1: 50–7. [in Russian]
- Алехин М.Н. Ультразвуковые методы оценки деформации миокарда и их клиническое значение. М.: Видар, 2012. / Alekhin M.N. Ul'trazvukovye metody otsenki deformatsii miokarda i ikh klinicheskoe znachenie. M.: Vidar, 2012. [in Russian]
- Vinereanu D, Nicolaides E, Tweddell AC, Fraser AG. «Pure» diastolic dysfunction is associated with long-axis systolic dysfunction. Implications for the diagnosis and classification of heart failure. Eur J Heart Fail 2005; 7: 820–8.
- Sengupta PP, Krishnamoorthy VK, Korinek J et al. Left ventricular form and function revisited: applied translational science to cardiovascular ultrasound imaging. J Am Soc Echocardiogr 2007; 2: 539–51.
- Kouzu H, Yuda S, Muranaka A et al. Left ventricular hypertrophy causes different changes in longitudinal, radial, and circumferential mechanics in patients with hypertension: a two-dimensional speckle tracking study (Citations: 2). J Am Soc Echocardiogr 2011; 2: 192–9.
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB et al. Recommendations for chamber quantification. Eur J Echocardiogr 2006; 7: 79–108.
- Mizuguchi Y, Oishi Y, Miyoshi H et al. The functional role of longitudinal, circumferential, and radial myocardial deformation for regulating the early impairment of left ventricular contraction and relaxation in patients with cardiovascular risk factors: a study with two dimensional strain imaging. J Am Soc Echocardiogr 2008; 21: 1138–44.
- Dalen H, Thorstensen A, Aase SA et al. Segmental and global longitudinal strain and strain rate based on echocardiography of 1266 healthy individuals: the HUNT study in Norway. Eur J Echocardiogr 2010; 11: 176–83.
- Yuda S, Short L, Leano R, Marwick TH. Myocardial abnormalities in hypertensive patients with normal and abnormal left ventricular filling: a study of ultrasound tissue characterization and strain. Clin Sci 2002; 130: 283–93.
- Сыволап В.В., Колесник М.Ю. Оценка продольной и радиальной систолической деформации миокарда левого желудочка при дилатационной кардиомиопатии. Внутренняя медицина. 2008; 5–6 (11–12): 20–4. / Syvolap V.V., Kolesnik M.Iu. Otsenka prodol'noi i radial'noi sistolicheskoi deformatsii miokarda levogo zheludochka pri dilatatsionnoi kardiomiopatii. Vnutrenniaia meditsina. 2008; 5–6 (11–12): 20–4. [in Russian]
- Voight JU, Flachskampf FA. Strain and strain rate. New and clinically relevant echo parameters of regional myocardial function. Z Kardiol 2004; 93: 249–58.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Марсальская Ольга Андреевна – НУЗ ДКП ОАО «РЖД». E-mail: maroa@yandex.ru

Никифоров Виктор Сергеевич – ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова

От выбора антигипертензивного препарата – к выбору фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов: смена парадигм

О.Д.Остроумова^{1,2}, О.В.Бондарец¹, И.И.Копченев¹, Т.Ф.Гусева¹

¹ГБОУ ВПО Московский 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 рассмотрены современные подходы к лечению артериальной гипертензии. Подчеркивается необходимость назначения комбинированной антигипертензивной терапии, преимущественно фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов, пациентам с высоким и очень высоким риском уже на старте лечения. Обсуждаются преимущества комбинаций блокаторов рецепторов ангиотензина II с диуретиками и антагонистами кальция, а также клинические ситуации, в которых эти комбинации являются приоритетными. Рассмотрены доказательная база, особенности фармакокинетики и клинические преимущества представителя класса блокаторов рецепторов к ангиотензину II лозартана.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, блокаторы рецепторов ангиотензина II, лозартан, фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, амлодипин.

✉ostroumova.olga@mail.ru

По цитированию: Остроумова О.Д., Бондарец О.В., Копченев И.И., Гусева Т.Ф. От выбора антигипертензивного препарата – к выбору фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов: смена парадигм. Системные гипертензии. 2015; 12 (4): 23–29.

From the choice of antihypertensive drug to the choice of fixed combinations of antihypertensive drugs: a paradigm shift

O.D.Ostroumova^{1,2}, O.V.Bondarets, I.I.Kopchenov¹, T.F.Guseva

¹A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry 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 considers modern approaches to treatment of arterial hypertension. Emphasizes the need for combination antihypertensive therapy, mainly fixed combinations of antihypertensive drugs, patients with high and very high risk already at the start of treatment. Discusses the advantages of combinations of blockers of receptors of angiotensin II to diuretics and calcium antagonists, as well as clinical situations in which these combinations are a priority. Considered the evidence base, pharmacokinetics and clinical benefit of the representative of a class of blockers of receptors for angiotensin II and losartan.

Key words: arterial hypertension, blockers of receptors of angiotensin II, losartan, fixed combinations of antihypertensive drugs, amlodipine.

✉ostroumova.olga@mail.ru

For citation: Ostroumova O.D., Bondarets O.V., Kopchenov I.I., Guseva T.F. From the choice of antihypertensive drug to the choice of fixed combinations of antihypertensive drugs: a paradigm shift. Systemic Hypertension. 2015; 12 (4): 23–29.

Согласно современным подходам к лечению артериальной гипертензии (АГ) многим больным уже на старте лечения показана комбинированная антигипертензивная терапия (АГТ). Комбинацию 2 антигипертензивных препаратов (АГП) в низких дозах назначают пациентам с высоким или очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, т.е. наличием у них поражений органов-мишеней, метаболического синдрома (МС), сахарного диабета (СД), ассоциированных клинических состояний, 3 и более дополнительных факторов риска [1]. К преимуществам комбинированной терапии (в том числе и на старте лечения) относят тот факт, что в большинстве случаев назначение препаратов с разными механизмами действия позволяет, с одной стороны, добиться целевого артериального давления (АД) у большего числа больных, а с другой – минимизировать количество побочных эффектов. Комбинированная терапия позволяет также подавить контррегуляторные механизмы повышения АД. Необходимо отметить, что эти преимущества относятся только к рациональным комбинациям АГП. Применение фиксированных комбинаций АГП в 1 таблетке повышает приверженность больных лечению [1].

Комбинации 2 АГП делят на рациональные (эффективные), возможные и нерациональные [1]. Все фиксированные комбинации – только рациональные. К рациональным комбинациям относят комбинацию блокаторов ре-

цепторов ангиотензина II (БРА)/ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) с антагонистами кальция (АК)/тиазидными диуретиками (ТД), β-адреноблокаторов с ТД, АК с ТД, β-адреноблокаторов с дигидропиридиновыми АК [1].

Впервые показания к назначению рациональных комбинаций сформулированы в Российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ в 2010 г. [1]. Очевидно, что наибольшее количество клинических ситуаций требует назначения какого-то блокатора ренин-ангиотензинпревращающего фермента (БРА или ИАПФ, у БРА – преимущественно в связи с практически идеальной переносимостью, сопоставимой с плацебо) с ТД или АК [1]. Отличительными чертами обоих вариантов комбинаций являются высокая антигипертензивная эффективность, мощное органопротективное действие и низкая частота побочных эффектов [1]. Эти эффекты достигаются взаимодополняющими механизмами действия, направленными также и на коррекцию побочных явлений обоих компонентов.

В настоящее время комбинация БРА и ТД по-прежнему является наиболее часто назначаемой из всех нефиксированных и фиксированных комбинаций АГП. Высокая эффективность и безопасность данной комбинации при лечении АГ отмечены в российских и европейских рекомендациях [1, 2]. Рациональность комбинации БРА с диуретиком для лечения АГ полностью обоснована. Так, ан-

тигипертензивное действие БРА основано в первую очередь на блокаде рецепторов ангиотензина II, поэтому наиболее выраженное антигипертензивное действие они оказывают на пациентов с повышенной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что было показано в целом ряде исследований [3]. При этом антигипертензивный эффект всех диуретиков ограничен неизбежно возникающими на фоне их применения реактивной гиперрениемией и вторичной гиперальдостеронемией, связанными с активацией РААС, выраженность которых значительно снижается при одновременном назначении БРА. Совместное применение ИАПФ и диуретиков позволяет значительно повысить эффективность обоих препаратов, что ведет к расширению круга пациентов, отвечающих на терапию, позволяя чаще достигать целевого уровня АД. У больных нормо- и низкорениновой АГ эффективность БРА несколько меньше, но добавление диуретика помогает повысить активность ренина, восстановив чувствительность к БРА. В результате эта комбинация эффективно снижает АД практически у всех пациентов, независимо от исходной активности РААС, что позволяет использовать ее при нормо- и даже гиперрениновой формах АГ. Дополнительное снижение АД при комбинированной терапии диуретиком и БРА также обусловлено тем, что последние потенцируют натрийуретический эффект мочегонных препаратов, повышая их эффективность [3].

БРА предотвращают развитие гипокалиемии, возникающей в результате стимуляции выработки альдостерона под действием ТД, за счет уменьшения активности ангиотензина II и снижения концентрации альдостерона, что способствует обратному всасыванию калия, теряемого при назначении мочегонных препаратов. Одновременно совместное применение БРА и ТД способствует усиленному выведению натрия из организма, уменьшая тем самым нагрузку объемом [3]. При проведении комбинированной терапии очень важны метаболические эффекты ТД и БРА, особенно влияние на инсулинорезистентность, так как ее наличие связано с увеличением сердечно-сосудистого риска у больных АГ [4]. Применение ТД ассоциируется с отрицательным влиянием на углеводный, липидный и пуриновый обмен, способствуя повышению уровня мочевой кислоты, глюкозы и холестерина в крови, которое значительно ограничивается при совместном применении с БРА, противодействующими неблагоприятному влиянию мочегонных препаратов. Применение комбинации БРА + диуретик позволяет достигать целевого уровня АД более чем у 80% больных АГ. Кроме того, имея высокую антигипертензивную эффективность, эта комбинация доказала разноплановый органопротективный эффект в виде уменьшения выраженности гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), нефропротекции и способности восстанавливать нарушенную эндотелиальную функцию [3].

При комбинированной АГТ с помощью БРА и ТД гидрохлоротиазида (ГХТ) принципиально важным остается вопрос о безопасной дозе ТД. В настоящее время доказано, что только низкие дозы (не более 12,5–25 мг ГХТ в сутки) могут быть использованы для постоянного лечения больных АГ, даже в сочетании с БРА [3]. Совместное назначение БРА и ГХТ позволяет полностью нивелировать разнонаправленное негативное влияние обоих компонентов на уровень калия [3].

В начале лечения необходимо учитывать медленное нарастание антигипертензивного эффекта и оценивать его не ранее чем через 4 нед, незнание этого факта может привести к необоснованной замене препарата. Максимум антигипертензивного действия комбинации БРА с ГХТ наблюдается через 12 нед лечения. По этой причине необходимым более длительный срок для принятия решения о пересмотре тактики ведения больного. Плавное снижение АД хорошо переносится пациентами, не вызывает симптомов гипотонии даже при значительном снижении АД. Высокая

эффективность и отличная переносимость комбинации БРА с ГХТ несомненно способствуют значительной приверженности пациентов назначенному лечению [3].

В российских рекомендациях 2010 г. говорится о том, что **комбинация БРА с диуретиком является приоритетной для лечения больных АГ при наличии хронической сердечной недостаточности, диабетической и недиабетической нефропатии, микроальбуминурии, ГМЛЖ, СД, МС, у пожилых пациентов, больных изолированной систолической гипертензией, а также при наличии в анамнезе кашля при приеме ИАПФ** [1]. Все фиксированные комбинации БРА с диуретиком, имеющиеся в Российской Федерации, содержат в качестве диуретика ГХТ.

В последние годы набирает заслуженную популярность комбинация БРА с АК. Как БРА, так и АК снижают АД за счет эффекта вазодилатации, оба класса этих АГП обладают и натрийуретическим действием. Однако пути реализации антигипертензивного действия БРА и АК кардинально различаются. Вазодилатирующее действие АК реализуется за счет препятствия входа ионов кальция в клетку, а БРА опосредуется через РААС [3, 4]. Это определяет потенцирование действия препаратов данных классов при их совместном применении у больных АГ. Подобная комбинация эффективна при высоко- и низкорениновых формах АГ. Совместное применение БРА и АК позволяет нейтрализовать активацию контррегуляторных механизмов, снижающую антигипертензивную эффективность лекарственных препаратов. Например, БРА подавляют активность РААС и симпатoadреналовой системы, активация которых снижает эффективность АК [5]. Совместное применение этих препаратов позволяет также значительно уменьшить частоту появления побочных эффектов терапии.

Побочные эффекты дигидропиридиновых АК первых поколений – активация симпатoadреналовой системы, а также периферические отеки – при присоединении к лечению ИАПФ не возникают или бывают менее выражены. АК неспособны вызывать венодилатирующий эффект, сопоставимый с расширением артерий. Кроме того, они могут приводить к веноконстрикции за счет активации симпатoadреналовой системы. Это создает дисбаланс гидростатического давления в периферических капиллярах и облегчает выход жидкости в ткани, формируя отеки нижних конечностей, особенно в области лодыжек. Отеки лодыжек являются наиболее частым побочным эффектом, который приводит к отмене АК. Этот побочный эффект является дозозависимым [3, 5]. Комбинация АК с БРА, которые вызывают венодилатацию, обеспечивает полное предотвращение или по крайней мере резко уменьшает вероятность развития отеков. БРА одновременно вызывает расширение артериальных и венозных сосудов, что приводит к уравниванию гидростатического давления в периферических капиллярах и таким образом уменьшает трансудацию жидкости в интерстиций. Наряду с этим добавление БРА ослабляет вызываемую АК активацию РААС и симпатoadреналовой системы [3].

Комбинация БРА и АК имеет самый широкий из всех рациональных комбинаций спектр показаний и включает [1]: ишемическую болезнь сердца, ГМЛЖ, атеросклероз сонных и коронарных артерий, дислипидемию, СД, МС, лечение пожилых больных, изолированную систолическую гипертензию, кашель при приеме ИАПФ [1]. Все фиксированные комбинации БРА с АК, имеющиеся в РФ, содержат в качестве АК дигидропиридиновый АК III поколения амлодипин, который является безусловным и бесспорным лидером своего класса, обладает огромной доказательной базой.

Как следует из рекомендаций, в некоторых клинических ситуациях возможно назначение как ТД, так и АК в качестве компонента комбинированной терапии: например, при МС, СД, у пожилых больных, при наличии изолированной систолической гипертензии [1]. Другие клини-

ческие ситуации имеют четкие приоритеты в назначении в состав комбинации либо ТД (хроническая сердечная недостаточность, диабетическая и недиабетическая нефропатия, микроальбуминурия), либо АК (ишемическая болезнь сердца, атеросклероз сонных и коронарных артерий, дислипидемия) [1]. Круг клинических ситуаций для выбора АК обусловлен наличием у данной группы препаратов антиатеросклеротического, антиишемического и антиангинального эффекта [3, 5].

Другими словами, обе данные рациональные комбинации (БРА с диуретиком и БРА с АК) могут рассматриваться как эталонные и широко назначаются. Поэтому некоторые препараты имеют 2 варианта фиксированной комбинации. Так, например, в РФ имеется большой опыт применения Лористы (лозартан, фирма КРКА, Словения). При этом в нашем распоряжении имеются 3 фиксированные комбинации с ГХТ – Лориста Н/Н100/НД – 12,5/50 мг, 12,5/100 мг, 25/100 мг – и фиксированные комбинации с амлодипином Лортенза – амлодипин/лозартан 5/50 мг, 5/100 мг, 10/50 мг, 10/100 мг (фирма КРКА, Словения).

Так что в современных условиях в клинической практике произошла определенная смена парадигм – главным является выбор правильной фиксированной комбинации. Этот выбор состоит как бы из двух частей – во-первых, правильно выбрать одну из рациональных комбинаций в плане классов антигипертензивных медикаментов, а во-вторых – правильно выбрать препарат из каждого класса.

Рассмотрим возможности и преимущества родоначальника класса БРА – лозартана. Лозартан имеет мощную доказательную базу. Так, в международном плацебо-контролируемом исследовании RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan) оценивались ренопротективные свойства лозартана у пациентов с АГ и СД, осложненным нефропатией [6]. Результа-

ты исследования показали, что специфическая блокада лозартаном рецепторов ангиотензина II у больных АГ с инсулинонезависимым СД и нефропатией замедляет развитие терминальной почечной недостаточности, достоверно уменьшает протеинурию (на 35%). Эти эффекты лозартана в основном не зависят от уровня АД. В другом международном плацебо-контролируемом исследовании LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension), где обследовали и лечили пациентов с АГ и ГМЛЖ, было показано, что лозартан снижал риск развития инсультов и новых случаев СД достоверно больше, чем атенолол [7]. При этом существенной разницы между двумя препаратами в отношении влияния на АД не было. Из исследования LIFE можно сделать еще один вывод: чтобы добиться хорошего эффекта, пациент должен получать адекватную дозировку. 50% пациентов получали дозировку с максимальным органопротективным эффектом – 100 мг [7]. У упомянутого препарата Лориста зарегистрировано 4 показания к применению: АГ, хроническая сердечная недостаточность, снижение риска развития инсульта у пациентов с АГ и ГМЛЖ, защита функции почек у пациентов с СД типа 2 с протеинурией.

В течение ряда лет в России с успехом применяется лозартан фирмы КРКА (Словения) – препарат Лориста (имеет несколько вариантов дозировок – таблетки по 12,5, 25, 50 и 100 мг лозартана). Также в настоящее время имеются фиксированные комбинации с диуретиком ГХТ – Лориста Н, Н100, НД, и с дигидропиридиновым АК амлодипином – Лортенза (имеет 4 варианта сочетания доз). Уникальной особенностью именно этого генерика лозартана является большая доказательная база, которая превосходит таковую даже некоторых оригинальных препаратов. Только в РФ с этим препаратом проведено 5 исследований, в которых в общей сложности приняли участие около 20 тыс. пациентов с АГ [8–12].

Так, в исследование ЭФФЕКТ [оценка ЭФФективности и бЕзопасности применения Лозартана (Лориста, КРКА) в терапии мягкой и умеренной артериальной гипертензии в условиях реальной Клинической практики] были включены 7959 пациентов, из них 59% женщин. Средний возраст больных составил $56,8 \pm 2,6$ года. АГ 1-й степени была диагностирована у 27% пациентов, 2-й степени – у 73%, при этом среднее систолическое АД (САД) составило $162,3 \pm 2,4$ мм рт. ст., среднее диастолическое АД (ДАД) – $94,2 \pm 1,3$ мм рт. ст. [9]. Среди всех пациентов у 46% АГ сочеталась с другими заболеваниями (наиболее частые – другие заболевания сердечно-сосудистой системы, в 19,3% случаев, и СД – в 8,4% случаев). Средняя доза лозартана, назначаемого в исследовании, составила 50,5 мг, период наблюдения – 4 нед. В результате было отмечено статистически достоверное снижение как САД (до $135,7 \pm 3,4$, или в среднем на 26,5 мм рт. ст.), так и ДАД (до $81,2 \pm 3,2$, или на 13,0 мм рт. ст.). К концу исследования 93% пациентов достигли целевого значения АД (менее 140/90 мм рт. ст. в общей группе или менее 130/80 мм рт. ст. у пациентов с СД, хронической почечной недостаточностью и/или макропротеинурией). Побочные эффекты были отмечены у менее чем 30 пациентов, что составило 1% всех включенных в исследование больных [9]. Следовательно, в исследовании ЭФФЕКТ продемонстрированы высокая эффективность и отличная переносимость Лористы.

Целью международного исследования ГЕМЕРА (Clinical Efficacy and Safety assessment of two treatment regimes: Amlipril and Lorista based therapy in combination with HCTZ and Tenoxin the treatment of patients with mild to moderate hypertension) явилась оценка эффективности и безопасности двух терапевтических режимов, основанных на применении рамиприла или лозартана (в качестве базовой терапии) в комбинации с ГХТ и амлодипином у пациентов с АГ 1–2-й степени [10]. В данное открытое проспективное рандомизированное контролируемое многоцентровое сравнительное исследование в параллельных группах были включены 347 больных АГ в 3 странах – России (166 больных), Хорватии и Украине. Для больных, не получавших АГТ, длительность наблюдения составила 12 нед, для ранее получавших АГТ с учетом 1-недельного периода отмывания – 13 нед. В основе двух терапевтических режимов, используемых в исследовании, было назначение рамиприла (Амприлан 5 мг) или лозартана (Лориста 50 мг). В каждом из них в случае недостижения целевых уровней АД при применении монотерапии к 4-й неделе было предусмотрено присоединение амлодипина (Тенокс 5 мг) или ГХТ (Амприлан НЛ или Лориста Н), через 8 нед – 3-го АГП. Первичной конечной точкой в исследовании явилось достижение целевого уровня АД. Вторичной конечной точкой явился учет всех нежелательных побочных явлений [10].

Без отклонений от протокола завершили исследование 347 больных АГ 1–2-й степени в возрасте от 18 до 84 лет (в среднем 56 лет), соотношение мужчин и женщин – 39 и 61% соответственно [10]. Среди сопутствующих заболеваний необходимо отметить, что у 8% больных АГ сочеталась с недостаточностью кровообращения, 3% – с атеросклеротическими изменениями брахиоцефальных артерий, у 2% были выявлены нарушения ритма в виде фибрилляции предсердий, 1% больных имели в анамнезе инфаркт миокарда, перенесенный не ранее чем за 3 мес до включения в исследование. К моменту включения в исследование 1/2 больных получали моно- (30%) или комбинированную АГТ (20%), 50% больных на момент включения в исследование АГТ не получали. Клиническое АД на момент включения составило $157,64/95,5$ мм рт. ст. [10].

К 4-й неделе монотерапии рамиприлом 5 мг или лозартаном 50 мг АД снизилось до $142,9/87,4$ мм рт. ст. [10]. Присоединение 2-го АГП способствовало дальнейшему снижению АД до $131,8/81,9$ мм рт. ст., к 12-й неделе лечения наблюдалось дальнейшее снижение АД до

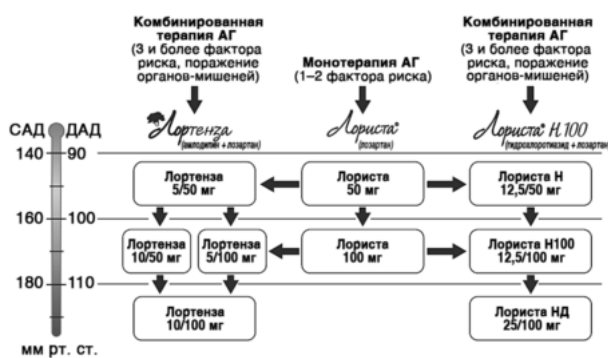
$127,6/79,7$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). Через 4 нед лечения 35% больных достигли целевого уровня АД при применении рамиприла 5 мг или лозартана 50 мг. К 8-й неделе наблюдения в результате применения 2-компонентной терапии число больных, достигших целевого уровня, увеличилось до 75%. Усиление терапии на последующие 4 нед за счет присоединения 3-го АГП повысило процент больных до 94%. При изучении терапевтического режима, основанного на применении лозартана, было выявлено, что примерно 1/3 больных достигали целевого АД при применении монотерапии лозартаном в дозе 50 мг, присоединение 2-го АГП потребовалось 20% (ГХТ) и 22% больных (амлодипин). После 8 нед АГТ 1% больных, продолживших прием лозартана, потребовалось присоединение амлодипина.

Назначение комбинации 3 АГП применялось всего у 10% больных. Из них у 1% больных к терапии Лористой Н присоединялся амлодипин, у 9% больных, получавших лозартан и амлодипин, через 8 нед к терапии был добавлен ГХТ. Примерно 1/3 больных при назначении лозартана 50 мг или рамиприла 5 мг достигали целевого уровня АД. Двухкомпонентная терапия, включающая рамиприл или лозартан в сочетании с диуретиком, применялась у 18 и 20% соответственно, с амлодипином – у 23 и 24% больных соответственно. Трехкомпонентную терапию, включавшую рамиприл или лозартан, амлодипин и ГХТ, принимали 28 и 19% больных соответственно [10]. Наиболее частыми побочными эффектами, отмечаемыми более чем у 1% больных, явились головокружение (2,4%), утомляемость (1,8%) и кашель (1,2%) [10].

В результате проведенного исследования были сделаны выводы о том, что терапевтический режим, основанный на базовой терапии лозартаном у больных АГ 1–2-й степени, оказался высокоэффективным и позволил достигнуть целевого уровня АД у подавляющего большинства больных [10]. Применение монотерапии рамиприлом и лозартаном оказалось одинаково эффективным у больных АГ 1–2-й степени и привело к стабилизации уровня АД на целевом уровне у 1/3 больных (37% – лозартан, 31% – рамиприл). Присоединение 2-го АГП (амлодипина 5 мг или ГХТ 12,5 мг) потребовалось 44% больных в группе лозартана и 41% – в группе рамиприла, а добавление 3-го АГП стало необходимым 28% при стартовой терапии рамиприлом и 19% – лозартаном. Оба терапевтических режима были безопасны, а побочные эффекты были редкими (менее 2% больных), маловыраженными и не потребовали отмены терапии [10]. Здесь хотелось бы напомнить, что на момент проведения исследования ГЕМЕРА не было еще фиксированной комбинации лозартана с амлодипином, а теперь в распоряжении практикующего врача такая комбинация есть – Лортенза, что, безусловно, позволяет ожидать еще большую эффективность терапии в связи с лучшей приверженностью лечению.

Целью открытого проспективного несравнительного многоцентрового исследования, проведенного под ру-

Возможная схема подбора терапии* пациентам с АГ [1]



*На примере препаратов под торговой маркой КРКА.

ководством профессора С.А.Бойцова [11], было изучение эффективности и безопасности лозартана и комбинации лозартана и амлодипина в терапии АГ. Оно было проведено в 6 клинических центрах и состояло из двух этапов. Все 160 больных АГ 1–2-й степени (103 женщины и 57 мужчин, средний возраст 54 ± 12 лет) проходили I этап исследования, а затем пациенты одного из центров ($n=100$) проходили II этап исследования. На фоне терапии лозартаном (в дозе 50–100 мг/сут) в течение 8 нед (I этап), а затем с 9-й по 26-ю неделю (II этап для пациентов центра №1) на фоне лечения лозартаном либо комбинацией лозартана и амлодипина в дозе 5–10 мг/сут в случае недостижения целевого АД <140/90 мм рт. ст. оценивали в динамике уровень АД по данным офисного измерения и суточного мониторирования, а также скорость распространения пульсовой волны, индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), толщину комплекса интима–медиа, биохимические показатели крови. Также анализировали переносимость терапии [10].

Согласно полученным результатам, на фоне монотерапии лозартаном уровень АД снизился со $150 \pm 11/92 \pm 7$ до $132 \pm 12/81 \pm 8$ мм рт. ст., по данным офисного измерения, и со $144 \pm 10/86 \pm 9$ до $128 \pm 12/76 \pm 10$ мм рт. ст., по данным суточного мониторирования АД ($p < 0,05$) [10]. Выявлены также уменьшение частоты сердечных сокращений с 74 ± 8 до 70 ± 8 в минуту ($p < 0,05$), снижение скорости пульсовой волны с $16 \pm 2,1$ до $14,2 \pm 2,7$ м/с ($p < 0,05$). Уровень АД у 66 пациентов, завершивших II этап, составил $122 \pm 6/73 \pm 6$ мм рт. ст., что было достоверно ниже, чем до начала лечения ($147 \pm 9/87 \pm 9$ мм рт. ст.; $p < 0,001$). По данным суточного мониторирования АД, среднесуточные показатели САД и ДАД снизились со 144 ± 10 до 128 ± 12 мм рт. ст. и с 86 ± 9 до 76 ± 10 мм рт. ст. соответственно ($p < 0,001$). Целевой уровень АД был достигнут к окончанию I этапа у 73% пациентов, а к окончанию II этапа – у 95%. При сопоставлении данных, полученных до начала терапии и при окончании II этапа, у 66 пациентов выявлено достоверное уменьшение ИММЛЖ (105 ± 23 и 98 ± 26 г/м²), не обнаружено достоверных различий ($p > 0,05$) толщины комплекса интима–медиа ($0,76 \pm 0,16$ и $0,80 \pm 0,42$ мм), микроальбуминурии ($11,0 \pm 1,7$ и $8,6 \pm 0,7$ мг/сут). Значимых изменений биохимических показателей крови не выявлено. Профиль безопасности исследуемых препаратов был положительный: случаев смерти и развития серьезных побочных эффектов не зафиксировано, зарегистрированы клинически незначимые побочные реакции у 28 (17,5%) из 160 пациентов. Проведенное исследование позволило авторам сделать заключение о том, что препарат Лориста и его комбинация с амлодипином эффективны и безопасны в терапии АГ [10]. Кроме того, в данном исследовании убедительно показано наличие у Лористы органопротективных свойств (кардиопротективных – снижение ИММЛЖ, а также вазопротективных – снижение скорости пульсовой волны).

Наконец, исследование РЕЗУЛЬТАТ было самым крупным по числу принявших в нем участие пациентов – более 10 тыс. (10 163) [12]. Цель исследования состояла в оценке эффективности и безопасности лозартана и его фиксированной комбинации с ГХТ у больных АГ. Врачи поликлиник ($n=644$) в течение 8 нед оценивали результаты лечения больных АГ, которым был назначен монопрепарат лозартана (12,5, 25, 50 или 100 мг) или его фиксированная комбинация с ГХТ (лозартан 50 мг/ГХТ 12,5 мг; лозартан 100 мг/ГХТ 25 мг). Каждый врач включал в исследование результаты 8-недельного наблюдения больных АГ, которым в соответствии с клинической необходимостью (определялась врачом самостоятельно) мог быть или должен быть назначен препарат класса БРА, в том числе в виде фиксированной комбинации с другими АПГ. Лечение больных в ходе наблюдения врач планировал также самостоятельно. Эффективность лечения оце-

нивали по величине снижения САД/ДАД, а также частоте достижения целевого уровня АД (менее 140/90 или менее 130/80 мм рт. ст. у больных СД) [12].

Средний возраст больных, включенных в исследование РЕЗУЛЬТАТ, составил $60,1 \pm 11,4$ года, 66,6% из них были женщины, исходный уровень САД, измеренный на приеме, был $164,1 \pm 16,0$ мм рт. ст., ДАД – $95,4 \pm 9,4$ мм рт. ст. [12]. У 14,1% больных имелось указание на наличие СД, 29% – стенокардии напряжения, 21,6% – хронической сердечной недостаточности, инфаркт миокарда перенесли 8,7% больных, инсульт – 5,0%. Лозартан в дозе 12,5 мг был назначен в 3,8% случаев, 25 мг – 10,7%, 50 мг – 35,6%, 100 мг – 32,6%, в дозе 50 мг/ГХТ 12,5 мг – в 9,0% случаев, 100 мг/ГХТ 25 мг – 8,2% больных, включенных в исследование. По данным многофакторного анализа, выбор дозы лозартана определяли врачи, главным образом (на 85%, согласно оценке объясненной дисперсии) на основании исходного уровня САД [12].

В результате лечения (от 41 до 53% больных получали только лозартан или его комбинацию с ГХТ) снижение САД в группах составило от 20 до 38 мм рт. ст., ДАД – от 10 до 17 мм рт. ст., целевой уровень АД достигнут у 29–66% больных [12]. Хотя бы одно нежелательное явление возникло лишь у 1,4% больных. Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что прием лозартана в виде монотерапии или в фиксированной комбинации с ГХТ при лечении АГ в условиях реальной клинической практики характеризуется высокой антигипертензивной эффективностью и безопасностью [12].

Особого внимания заслуживает наличие у лозартана особого дополнительного положительного свойства, что отличает его не только от других представителей класса БРА, но и всех АПГ, – урикозурического эффекта [4]. Эта проблема (взаимосвязь гиперурикемии и АГ) становится все более актуальной в связи с тем, что такое сочетание патологий часто встречается в условиях реальной клинической практики, – в России она составляет 14,2–19,3% [13, 14]. Ключевым звеном патогенеза в развитии гиперурикемии и подагры, которые часто встречаются у лиц с АГ, является нарушение почечной экскреции уратов [15]. Имеются многочисленные и убедительные данные [14, 16–18] о тесной взаимосвязи между повышением уровня мочевой кислоты и увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений при АГ, а также при СД типа 2, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности и снижении функции почек. Так, в ряде крупных исследований (SHEP, WORKSITE Study, PIUMA Study) было выявлено, что у пациентов с АГ более высокий уровень мочевой кислоты ассоциируется с повышенной частотой сердечно-сосудистых событий [19–21]. В частности, по данным PIUMA Study, наличие гиперурикемии повышает риск кардиоваскулярных осложнений в 1,73 раза, а риск смертности – в 1,96 раза [21].

В последние годы стало очевидным, что влияние гипотензивных препаратов на уровень мочевой кислоты является важным фактором их дифференцированного применения, в основном у особых подгрупп пациентов с АГ (при наличии МС, ожирения и гиперурикемии). Понятно, что гипотензивный препарат с урикозурическим действием может обеспечить дополнительные благоприятные эффекты при АГ, в том числе на снижение риска развития осложнений и смертности [22].

У пациентов с АГ и гиперурикемией лозартан позволяет блокировать реабсорбцию секретированной мочевой кислоты в проксимальном канальце почки, значительно снижая уровень мочевой кислоты [23]. Очень важно, что лозартан обладает умеренной урикозурической активностью, что позволяет избежать ряда проблем, типичных для «классических» урикозурических средств [24]. Поэтому «классические» урикозурические препараты, в отличие от лозартана, противопоказаны при гиперурикозурии, уратном нефролитиазе и хронической почечной недостаточности. Показано, что урикозурической активностью обладает сам лозартан, а не его активный метаболит Е-3174 [25]. Следова-

тельно, она обусловлена особенностями молекулы, а не блокадой АТ₁-рецептора, что принципиально важно при анализе класс-специфических эффектов этой группы АПГ.

Урикозурическая активность лозартана у здоровых людей носит дозозависимый характер, начинается через 4 ч и сохраняется на протяжении 1 нед после приема препарата. Лозартан увеличивает экскрецию мочевой кислоты почти в 3 раза, но при этом абсолютное выделение уратов остается небольшим [26, 27]. Лозартан блокирует 2 основных транспортных системы эпителиоцитов дистальных канальцев, участвующих в реабсорбции уратов (урат/лактат и урат/хлорид), и защищает структуры почечного тубулоинтерстиция от повреждающего действия уратов. При применении лозартана экскреторный пул мочевой кислоты увеличивается только за счет торможения реабсорбции уратов без увеличения фильтрации, что принципиально отличает его от классических урикозурических средств, при применении которых фильтрация уратов возрастает и повышается риск развития нефролитиаза [26, 27].

При изучении урикозурического эффекта лозартана у пациентов с АГ [28] было показано, что лозартан (в дозе 50 и 100 мг/сут) увеличивает экскрецию мочевой кислоты и уменьшает ее уровень в плазме. Увеличение экскреции мочевой кислоты наблюдалось уже через 1 ч и достигало максимального уровня через 2–3 ч после приема препарата. Увеличение рН мочи начиналось через 1 ч и сохранялось на протяжении 6 ч. Уровень мочевой кислоты в крови снижался через 6 ч после приема препарата. Все эти эффекты были более выраженными при использовании более высокой дозы лозартана. Необходимо акцентировать внимание на том, что увеличение рН при приеме препарата может предотвращать выпадение мочевой кислоты в осадок с образованием конкрементов [28]. Интересно, что препарат сравнения в этом исследовании эналаприл подобными эффектами не обладал [26].

Следовательно, благоприятное влияние лозартана на обмен мочевой кислоты должно быть целенаправленно использовано при ведении пациентов с АГ и гиперурикемией.

В этой связи особого внимания заслуживает исследование ВЗЛЕТ, целью которого была оценка возможности снижения уровня мочевой кислоты у пациентов с АГ, гиперурикемией и подагрой при назначении лозартана (Лориста, КРКА). В это открытое рандомизированное контролируемое сравнительное проспективное исследование в параллельных группах (лозартан в монотерапии против традиционной терапии на протяжении 24 нед) были включены 40 больных АГ с гиперурикемией и подагрой. Достоверных различий между группами лозартана (Лориста) и традиционной терапии по антигипертензивной активности выявлено не было. В то же время лозартан при монотерапии в большей степени, чем традиционная АГТ, способствовал улучшению эластичности сосудов как мышечного, так и эластического типов, что проявилось снижением скорости пульсовой волны на соответствующих режимах терапии: каротидно-фemorальной – на 14,2% против 6,4% ($p < 0,05$) и каротидно-радиальной – на 15,7% против 8,3% ($p < 0,05$). Обращает на себя внимание тот факт, что по наиболее важному критерию – влиянию на уровень мочевой кислоты – были выявлены достоверные различия: в группе лозартана (Лористы) снижение ее уровня на 32,6% против 17,9% в группе традиционной терапии ($p < 0,05$) [8].

Учитывая наличие большой доказательной базы лозартана вообще и Лористы в частности, применение этого препарата в виде монотерапии и особенно в виде фиксированных комбинаций с диуретиком (Лориста Н/Н100/НД) и амлодипином (Лортенза) представляется особенно перспективным в снижении риска развития осложнений у широкого круга больных АГ.

Литература/References

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2010; 7 (3): 5–26. / Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii. Systemic Hypertension. 2010; 7 (3): 5–26. [in Russian]
2. 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.
3. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертензии. М.: Медиа Медика, 2007. / Chazova I.E., Ratova L.G. Kombinirovannaya terapiia arterial'noi gipertonii. M.: Media Medika, 2007. [in Russian]
4. Руководство по артериальной гипертензии. Под ред. Е.И.Чазова, И.Е.Чазовой. М.: Медиа Медика, 2005; с. 655–77. / Rukovodstvo po arterial'noi gipertonii. Pod red. E.I.Chazova, I.E.Chazovoi. M.: Media Medika, 2005; s. 655–77. [in Russian]
5. Кукес В.Г., Остроумова О.Д., Стародубцев А.К. Антагонисты кальция: современные аспекты применения в кардиологии. Consilium Medicum. 2006; 8 (11): 113–7. / Kukes V.G., Ostroumova O.D., Starodubtsev A.K. Antagonisty kalc'ia: sovremennye aspekty primeneniia v kardiologii. Consilium Medicum. 2006; 8 (11): 113–7. [in Russian]
6. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001; 345: 861–9.
7. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995–1003.
8. Недогода С.В., Ледяева А.А., Чумачок Е.В., Цома В.В. Возможности коррекции гиперурикемии лозартаном у пациентов с артериальной гипертензией и подагрой. Системные гипертензии. 2011; 8 (4): 64–8. / Nedogoda S.V., Lediaeva A.A., Chumachok E.V., Tsoma V.V. Vozmozhnosti korrektsii giperurikemii lozartanom u patsientov s arterial'noi gipertenziei i podagroi. Systemic Hypertension. 2011; 8 (4): 64–8. [in Russian]
9. Драпкина О.М., Козлова Е.В. Исследование ЭФФЕКТ: оценка эффективности и безопасности применения Лористы в терапии мягкой и умеренной артериальной гипертензии в условиях реальной клинической эффективности. Проблемы женского здоровья. 2009; 4 (4): 17–25. / Drapkina O.M., Kozlova E.V. Issledovanie EFFEKT: otsenka effektivnosti i bezopasnosti primeneniia Loristy v terapii miagkoi i umerennoi arterial'noi gipertenzii v usloviakh real'noi klinicheskoi effektivnosti. Problemy zhenskogo zdorov'ia. 2009; 4 (4): 17–25. [in Russian]
10. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Первые результаты международного клинического исследования ГЕМЕРА: два терапевтических режима для эффективного лечения пациентов с артериальной гипертензией 1–2-й степени. Системные гипертензии. 2012; 9 (3): 5–13. / Chazova I.E., Martyniuk T.V. Pervye rezul'taty mezh-dunarodnogo klinicheskogo issledovaniia GEMERA: dva terapevticheskikh rezhima dlia effektivnogo lecheniia patsientov s arterial'noi gipertenziei 1–2-i stepeni. Systemic Hypertension. 2012; 9 (3): 5–13. [in Russian]
11. Бойцов С.А., Баззаева Е.В., Лукьянов М.М. и др. Эффективность и безопасность лозартана и комбинации лозартана и амлодипина в терапии артериальной гипертензии. Клиническая медицина. 2013; 12: 51–7. / Boitsov S.A., Bazaeva E.V., Luk'ianov M.M. i dr. Effektivnost' i bezopasnost' lozartana i kombinatsii lozartana i amlo-dipina v terapii arterial'noi gipertenzii. Klin. meditsina. 2013; 12: 51–7. [in Russian]
12. Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. Мониторинг эффективности и безопасности лозартана и его комбинации с гидрохлортиазидом у больных артериальной гипертензией: результаты исследования РЕЗУЛЬТАТ. Кардиология. 2012; 10: 17–25. / Glezer M.G., Saigitov R.T. Monitoring effektivnosti i bezopasnosti lozartana i ego kombinatsii s gidrokhlor'tiazidom u bol'nykh arterial'noi gipertoniei: rezul'taty issle-dovaniia REZUL'TAT. Kardiologiya. 2012; 10: 17–25. [in Russian]
13. Глезер М.Г., Бойко Н.В., Абилюдинова А.Ж., Соболев К.Э. Факторы риска у московской популяции больных с артериальной гипертензией. Рос. кардиол. журн. 2002; 6: 16–23. / Glezer M.G., Boiko N.V., Abil'dinova A.Zh., Sobolev K.E. Faktory riska u moskovskoi populiatsii bol'nykh s arterial'noi gipertoniei. Ros. kardiolog. zhurn. 2002; 6: 16–23. [in Russian]
14. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Толкачев В.В., Мальто А.С. Мочевая кислота – ключевой компонент кардиоренометаболического континуума. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2008; 4: 95–106. / Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V., Tol-kacheva V.V., Mal'to A.S. Mochevaia kislota – kluchevoi komponent kardiorenometabolicheskogo kontinuum. Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2008; 4: 95–106. [in Russian]
15. Bulpitt CJ. Serum uric acid in hypertensive patients. Br Heart J 1975; 37: 1210–5.
16. Бугаева Н.В., Балкаров И.М. Артериальная гипертензия и нарушение пуринового обмена. Тер. архив. 1996; 68: 36–9. / Bugaeva N.V., Balkarov I.M. Arterial'naia gipertonii i narushenie purinovogo obmena. Ter. arkhiv. 1996; 68: 36–9. [in Russian]

17. Джанашия П.Х., Диденко В.А. Является ли гиперурикемия компонентом метаболического синдрома? Рос. кардиол. журн. 2001; 1: 15–9. / Dzhanaashia P.Kh., Didenko V.A. Iavliatsia li giperurikemiia komponentom metabolicheskogo sindroma? Ros. kardiolog. zhurn. 2001; 1: 15–9. [in Russian]
18. Донсков А.С., Балкаров И.М., Дадина З.М. и др. Уратное поражение почек и метаболические сдвиги у пациентов с артериальной гипертензией. Тер. архив. 1999; 6: 53–6. / Donskov A.S., Balkarov I.M., Dadina Z.M. i dr. Uratnoe porazhenie pochek i metabolicheskie sdvigi u patsientov s arterial'noi gipertoniei. Ter. arkhiv. 1999; 6: 53–6. [in Russian]
19. France LV, Pahor M, Di Bari M et al. Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). J Hypertens 2000; 18: 1149–54.
20. The Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Research Group. Mortality findings for stepped-care and referred-care participants in the hypertension detection and follow-up program, stratified by other risk factors. Prev Med 1985; 14 (3): 312–35.
21. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G et al. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study. Hypertension 2000; 36: 1072–8.
22. Manolis AJ, Grossman E, Jelakovic B et al. Effects of losartan and candesartan monotherapy and losartan/hydrochlorothiazide combination therapy in patients with mild to moderate hypertension. Losartan Trial Investigators. Clin Ther 2000; 22: 1186–203.
23. Reyes AJ. Cardiovascular drugs and serum uric acid. Cardiovasc Drugs Ther 2003; 17 (5–6): 397–414.
24. Shahinfar S, Simpson RL, Carides AD et al. Safety of losartan in hypertensive patients with thiazide-induced hyperuricemia. Kidney Int 1999; 56: 1879–85.
25. Alderman M, Aiyer KJ. Uric acid: role in cardiovascular disease and effects of losartan. Cur Med Res Opin 2004; 20: 3: 369–79.
26. Masako F, Toshihiro H. Mechanism of angiotensin II receptor antagonist losartan on uric acid metabolism. Gout Nucl Acid Metab 2000; 24: 31–7.
27. Sica DA, Schoolwerth AC. Part 1. Uric acid and losartan. Cur Opin Nephrol Hypertens 2002; 11: 475–82.
28. Daijiro U, Hiroaki K. Long-term effects of angiotensin II receptor antagonist losartan on uric acid metabolism in hyperuricemic patients. Gout Nucl Acid Metab 2002; 26: 25–32.

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: ostroumova.olga@mail.ru

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

Копченков Иван Иванович – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

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

Эффективность комбинированной антигипертензивной терапии в зависимости от феномена солечувствительности у пациентов с рефрактерной артериальной гипертонией

В.В.Скибицкий, Е.С.Гаркуша, А.В.Фендрикова[✉]

ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России. 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4

Цель работы – оценить эффективность комбинированной антигипертензивной терапии, включающей прямой ингибитор ренина, у солечувствительных и солерезистентных пациентов с рефрактерной артериальной гипертонией (РАГ).

Материалы и методы. В исследование включены 192 пациента с РАГ, которые после оценки солечувствительности были рандомизированы на группы: 1-я группа – солечувствительные больные, получавшие ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), дигидропиридиновый антагонист кальция (АК), тиазидный диуретик (ТД) и прямой ингибитор ренина алискирен (подгруппа 1А) или β-адреноблокатор – β-АБ (подгруппа 1Б); 2-я группа – солерезистентные пациенты, получавшие ИАПФ, дигидропиридиновый АК, ТД и алискирен (подгруппа 2А) или β-АБ (подгруппа 2Б). При недостижении целевого уровня артериального давления (АД) через 6 нед от начала наблюдения пациентам назначалась 5-компонентная терапия: ИАПФ, АК, ТД, β-АБ и алискирен. Исходно и через 48 нед лечения всем больным проводилось суточное мониторирование АД (СМАД).

Результаты. В группе солечувствительных пациентов терапия, включавшая алискирен, способствовала достижению целевого уровня АД у 43,3%, а при назначении β-АБ – у 54,3% больных. В обеих подгруппах отмечалось достоверное улучшение большинства параметров СМАД, более выраженное при использовании β-АБ. Нормализация суточного профиля АД регистрировалась достоверно чаще ($p < 0,05$) при использовании β-АБ, чем на фоне терапии алискиреном. У солерезистентных больных целевой уровень АД при использовании алискирена регистрировался в 70,4% случаев, при назначении β-АБ – у 50% пациентов. Применение алискирена у данной категории больных обеспечивало достоверно более значимое улучшение основных показателей СМАД и более частую нормализацию суточного профиля АД, чем на фоне терапии β-АБ. Пятикомпонентная терапия оказалась более эффективной у солерезистентных пациентов как по частоте достижения целевого уровня АД, так и по динамике основных показателей СМАД.

Заключение. У солечувствительных пациентов комбинация, включавшая β-АБ в составе 4-компонентной терапии, обеспечивала значимый совокупный антигипертензивный эффект. У солерезистентных больных более эффективным оказалось использование алискирена в сравнении с β-АБ. Применение 5-компонентной терапии имело определенные преимущества у солерезистентных больных.

Ключевые слова: рефрактерная артериальная гипертония, солечувствительность, солерезистентность, прямой ингибитор ренина.

✉alexandra2310@rambler.ru

Для цитирования: Скибицкий В.В., Гаркуша Е.С., Фендрикова А.В. Эффективность комбинированной антигипертензивной терапии в зависимости от феномена солечувствительности у пациентов с рефрактерной артериальной гипертонией. Системные гипертензии. 2015; 12 (4): 30–37.

Effectiveness of combined antihypertensive treatment depending on the phenomenon of salt sensitivity in patients with refractory arterial hypertension

V.V.Skibitskiy, E.S.Garkusha, A.V.Fendrikova[✉]

Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 350063, Russian Federation, Krasnodar, ul. Sedina, d. 4

Purpose of study – evaluate the effectiveness of combined antihypertensive treatment that includes direct renin inhibitor in salt-sensitive and salt-resistant patients with refractory hypertension (RHT).

Methods and materials. The study included 192 patients with RHT. Based on the results of the V.I.Kharchenko test and a variation of combined antihypertensive therapy, all patients were randomized into groups: group 1 – salt-sensitive patients treated with an ACE inhibitor (ACEI), dihydropyridine calcium antagonist (CA), thiazide diuretic (TD) and direct renin inhibitor aliskiren (subgroup 1A) or β-blocker – BB (subgroup 1B); group 2 – salt-resistant patients treated with ACE inhibitors, dihydropyridine CA, TD and aliskiren (subgroup 2A) or BB (subgroup 2B). In the absence of achieving target BP after 6 weeks from the start of observation, patients started receiving five-component treatment: ACE inhibitor, CA, TD, BB and aliskiren. Initially and after 48 weeks of observation, all patients underwent ambulatory blood pressure monitoring (ABPM).

Results. In the group of salt-sensitive patients treatment including aliskiren contributed to achievement of target values of BP in 43.3%, and with prescription of BB – in 54.3% of patients. In both groups there was a significant improvement in most of the parameters of ABPM, more pronounced when using BB. Normalization of circadian BP profile was registered significantly more often ($p < 0.05$) when using the BB than aliskiren treatment. In patients with salt resistance target BP level when using treatment that included aliskiren was recorded in 70.4% of cases, with prescription of BB – in 50% of patients. The use of aliskiren in these patients provided significantly greater improvement in the main indicators of ABPM and more frequent normalization of circadian BP profile than the therapy that included BB. Five-component treatment including aliskiren proved to be more effective in salt-resistant patients in both, frequency of reaching target BP and the dynamics of the main indicators of ABPM.

Conclusion. In salt-sensitive patients the combination including BB as part of four-component treatment provided significant cumulative antihypertensive effect. In patients with salt resistance more effective was the use of aliskiren in comparison with the BB. The use of five-component treatment had certain advantages in salt-resistant patients.

Keywords: refractory hypertension, salt sensitivity, salt resistance, direct renin inhibitor.

✉alexandra2310@rambler.ru

For citation: Skibitskiy V.V., Garkusha E.S., Fendrikova A.V. Effectiveness of combined antihypertensive treatment depending on the phenomenon of salt sensitivity in patients with refractory arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2015; 12 (4): 30–37.

Согласно современным рекомендациям под рефрактерной (резистентной) артериальной гипертонией (РАГ) понимается ситуация, когда адекватное изменение образа жизни в сочетании с применением 3 и более антигипертензивных препаратов, один из которых диуретик, в дозах, близких к максимальным, не позволяет обеспечить целевой уровень (ЦУ) артериального давления (АД) < 140/90 мм рт. ст.

[1–4]. Истинная распространенность РАГ неизвестна, однако результаты ряда эпидемиологических исследований свидетельствуют, что у 20–30% общей популяции пациентов с артериальной гипертонией (АГ) для контроля АД требуется более трех антигипертензивных средств [2, 5].

Хорошо известно, что рефрактерность АГ сопряжена с целым комплексом факторов риска: генетической пред-

расположенностью, наличием сахарного диабета, хронической болезни почек, а также избыточным потреблением поваренной соли [6–8]. Последнему обстоятельству в настоящее время уделяется достаточно много внимания, так как избыток соли в потребляемой пище ассоциирован не только с повышением АД, но и с увеличением риска кардиоваскулярных событий [9, 10]. Вместе с тем с учетом ответной реакции на потребление соли можно выделить две категории пациентов с АГ: солечувствительные и солерезистентные (солечувствительные). Предполагается, что эти категории больных по-разному реагируют на разные классы антигипертензивных препаратов, что обусловлено различиями в функционировании симпатoadrenalовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [11, 12].

Так, предполагают, что для лечения АГ у солерезистентных пациентов предпочтительной может являться комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокатора кальциевых каналов, а у солечувствительных – диуретика и блокатора кальциевых каналов [13–16]. Вместе с тем специально спланированных исследований по определению наиболее эффективной комбинации антигипертензивных препаратов с учетом солечувствительности, в том числе у больных РАГ, не проводилось.

В последние годы активно исследуется возможность применения в разных клинических ситуациях представителя нового класса препаратов – прямого ингибитора ренина (ПИР) алискирена. В то же время эффективность алискирена в составе комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с РАГ в зависимости от наличия или отсутствия солечувствительности не изучалась.

В этой связи **целью** настоящего исследования явилась оценка эффективности комбинированной антигипертензивной терапии, включающей ПИР, у солечувствительных и солерезистентных пациентов с РАГ.

Материалы и методы

В исследование были включены 192 пациента с РАГ, медиана возраста которых составила 64 (59–67) года.

Критерии включения:

- АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. на фоне приема 3 антигипертензивных препаратов в оптимальных дозах, включая диуретик (Всероссийское научное общество кардиологов/Российское медицинское общество по артериальной гипертонии, 2010) [1];
- информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Не включались больные, имевшие хотя бы один из критериев исключения: контролируемая АГ; псевдорезистентная гипертония; вторичная АГ; сахарный диабет; стенокардия напряжения II–IV функционального класса, инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия; нарушение мозгового кровообращения менее чем за 6 мес до включения в исследование; хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация); тяжелые сопутствующие заболевания, определяющие неблагоприятный прогноз на ближайшее время; в анамнезе – непереносимость ИАПФ, антагонистов кальция (АК), β -адреноблокаторов (β -АБ), диуретиков.

Вторичный генез АГ исключался на основании анализа анамнестических данных, результатов клинического и лабораторно-инструментального обследования больных (общий и биохимический анализы крови, мочи, ультразвуковое исследование почек, щитовидной железы, рентгенография и др.).

Всем включенным в исследование пациентам исходно и через 48 нед терапии проводились общеклиническое и антропометрическое исследование, электрокардиография, а также суточное мониторирование АД – СМАД (аппаратный комплекс СМАД МнСДП-2, Россия) в условиях свободного двигательного режима пациента с интерва-

лами измерений 30 мин в дневные и 60 мин в ночные часы. Оценивали среднесуточные, дневные и ночные показатели систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), вариабельность АД, индекс времени (ИВ) АГ, скорость утреннего подъема (СУП) АД, суточный индекс. С учетом величины суточного индекса выделялись 4 типа суточного профиля АД (СПАД): dipper, non-dipper, over-dipper и nigh-peak [17, 18]. Кроме того, при включении в исследование после проведения СМАД у пациентов определяли наличие солечувствительности на основании пробы В.И.Харченко: утром натощак после 7-дневного периода низкосолевой диеты (содержание поваренной соли до 2 г и ограничение жидкости до 1,5 л/сут) проводилась однократная пероральная солевая нагрузка из расчета 0,22 г/кг хлорида натрия, разведенного в 150 мл дистиллированной воды (в день проведения солевой нагрузки – свободный водный режим) [19]. На фоне нагрузки повторно проводили СМАД, и в случае повышения среднесуточных значений САД и/или ДАД на 5 мм рт. ст. и выше пациенты расценивались как солечувствительные [20].

Таким образом, на основании пробы все больные были распределены на 2 основные группы в зависимости от наличия или отсутствия солечувствительности:

- 1-я группа (n=102) – солечувствительные пациенты;
- 2-я группа (n=90) – солерезистентные пациенты.

После оценки солечувствительности больные были рандомизированы методом конвертов на подгруппы А и Б в зависимости от использования одного из двух вариантов комбинированной антигипертензивной терапии:

- подгруппы 1А и 2А – пациенты, которым к полнородовой комбинации ИАПФ эналаприла (Ренитек 20 мг/сут, MSD, Швейцария), дигидропиридинового АК амлодипина (Нормодипин 10 мг/сут, «Гедеон Рихтер», Венгрия) и тиазидного диуретика гидрохлоротиазида (Гипотиазид 12,5 мг/сут, «Гедеон Рихтер», Венгрия) был добавлен ПИР алискирен 150 мг/сут (Расилез, «Новартис», Швейцария);
- подгруппы 1Б и 2Б – больные, которым к полнородовой комбинации эналаприла (Ренитек 20 мг/сут, MSD, Швейцария), амлодипина (Нормодипин 10 мг/сут, «Гедеон Рихтер», Венгрия) и гидрохлоротиазида (Гипотиазид 12,5 мг/сут, «Гедеон Рихтер», Венгрия) был добавлен β -АБ метопролола сукцинат 50 мг/сут (Беталок ЗОК, «АстраЗенека», Швеция).

Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Через 3 нед при недостаточной эффективности терапии в подгруппах 1А и 2А дозу алискирена увеличили до 300 мг/сут, а в подгруппах 1Б и 2Б увеличили дозу β -АБ до 100 мг/сут.

При отсутствии достижения ЦУ АД через 6 нед от начала наблюдения пациентам подгрупп 1А и 2А к терапии был добавлен 5-й препарат – β -АБ метопролола сукцинат 50–100 мг/сут (Беталок ЗОК, «АстраЗенека», Швеция), а пациентам подгрупп 1Б и 2Б – алискирен 150–300 мг/сут (Расилез, «Новартис», Швейцария).

Еще через 6 нед вновь оценивалась эффективность терапии, при недостижении ЦУ АД проводилась замена ПИР на торасемид и эти пациенты исключались из исследования.

Результаты исследования обработаны с использованием программы Statistica 6.1 (StatSoft Inc, США). Количественные признаки представлены медианами и интерквартильными интервалами. Сравнение выборок по количественным показателям производили с помощью U-критерия Манна–Уитни (для двух независимых групп), метода Краскела–Уоллиса и медианного теста (для трех и более независимых групп), критерия Вилкоксона (для зависимых групп); по качественным показателям – с помощью построения таблиц сопряженности и их анализа с применением критерия χ^2 в модификации Пирсона. Исходно установленный уровень статистической значимости $p < 0,05$.

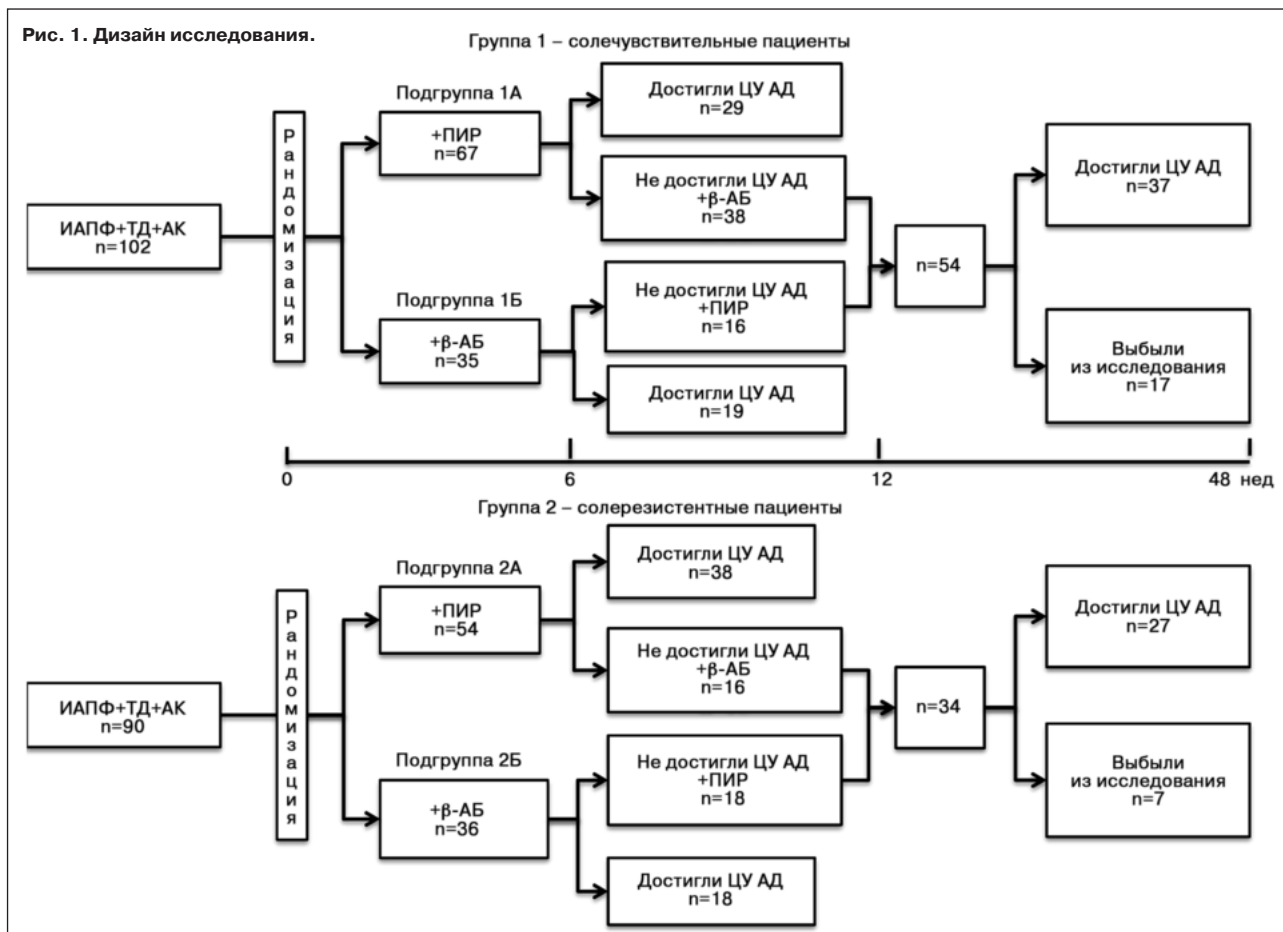


Таблица 1. Клиническая характеристика больных РАГ, включенных в исследование

Показатель	Группа 1, солечувствительные пациенты (n=102)	Группа 2, солерезистентные пациенты (n=90)
Возраст, лет	64 (61–67)	63 (59–67)
Длительность АГ, годы	11 (8–14)	12 (7,5–14)
Число мужчин, n (%)	40 (39,2)	42 (46,7)
Число женщин, n (%)	62 (60,8)	48 (53,3)
Офисное САД, мм рт. ст.	166 (160–172)	162 (160–168)
Офисное ДАД, мм рт. ст.	99 (97–105)	98 (96–102)
ЧСС, уд/мин	86 (83–89)	82 (80–88)
ИМТ, кг/м ²	33,1 (32,4–36,1)	32,7 (31,9–35,6)

Примечание. ЧСС – частота сердечных сокращений, ИМТ – индекс массы тела.

Результаты

Основные анамнестические, антропометрические и клинические параметры пациентов с РАГ представлены в табл. 1, из которой следует, что до начала исследования группы между собой статистически значимо не различались.

Антигипертензивная эффективность 4-компонентной терапии у солечувствительных пациентов

В подгруппе 1А добавление к терапии алискирена способствовало достижению целевых значений АД через 6 нед у 29 (43,3%) человек. В подгруппе 1Б 6 нед применения 4-компонентной терапии, включавшей β-АБ, обеспечивало снижение АД до ЦУ у 19 (54,3%) больных. Согласно дизайну исследования пациентам, не достигшим ЦУ АД, назначалась 5-компонентная терапия с добавлением β-АБ в подгруппе 1А или ПИР в подгруппе 1Б.

Через 48 нед наблюдения у солечувствительных пациентов, достигших ЦУ АД, как в подгруппе 1А, так и в под-

группе 1Б отмечались достоверные позитивные изменения всех основных показателей СПАД (табл. 2).

В то же время сравнительный анализ динамики этих показателей выявил, что у больных подгруппы 1Б отмечалось достоверно более выраженное снижение среднесуточного и дневного ДАД (ДАД_{дн}), ИВ САД и ДАД, вариабельности САД, а также СУП САД и ДАД (см. табл. 2).

На фоне комбинированной 4-компонентной антигипертензивной терапии в обеих группах имело место достоверное увеличение числа пациентов с нормальным СПАД dipper (рис. 2).

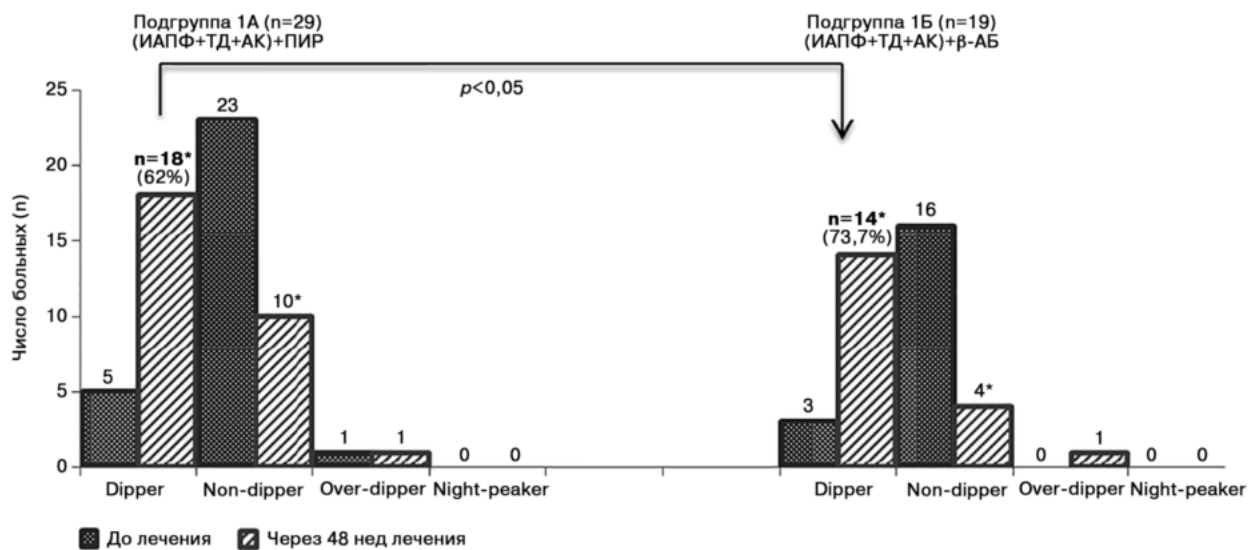
Так, исходно в подгруппе 1А профиль dipper определялся у 5 больных, через 48 нед терапии – у 18 (62%); $p < 0,05$. На фоне терапии отмечалась нормализация СПАД у 12 больных с профилем non-dipper, 1 – с профилем over-dipper, а у 1 пациента профиль non-dipper трансформировался в over-dipper.

В подгруппе 1Б до лечения профиль dipper регистрировался у 3 больных, через 48 нед – у 14 (73,7%); $p < 0,05$, за

Таблица 2. Изменение основных показателей СМАД в группах солечувствительных пациентов, достигших ЦУ АД, на фоне 4-компонентной антигипертензивной терапии

Вид терапии	Подгруппа 1А (ИАПФ+ТД+АК)+ПИР (n=29)			Подгруппа 1Б (ИАПФ+ТД+АК)+β-АБ (n=19)			p _{ΔА-Б}
Показатели СМАД	до начала лечения	через 48 нед	Δ _А , %	до начала лечения	через 48 нед	Δ _Б , %	
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	164 (160–168)	132 (130–134)	-19,2*	164 (160–168)	128 (127–131)	-20,3*	н/д
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	94 (93–97)	84 (83–85)	-10,6*	94 (93–96)	80,5 (78–82)	-14,6*	0,001
САД _{дн} , мм рт. ст.	168 (164–174)	134,5 (133–135)	-21,8*	168 (166–174)	136 (135–137)	-19,3*	н/д
ДАД _{дн} , мм рт. ст.	98 (96–100)	86 (85–87)	-10,8*	98 (96–100)	83 (81–85)	-14,6*	0,001
САД _н , мм рт. ст.	148 (141–149)	126,5 (122–129)	-15,4*	148 (141–155)	122 (122–123)	-16,7*	н/д
ДАД _н , мм рт. ст.	92 (86–94)	74 (70–79)	-17,2*	92 (86–93)	75 (74–76)	-17,4*	н/д
ИВ САД, %	53 (52–56)	32 (24–36)	-41,6*	54 (52–56)	20 (19–21)	-62,5*	0,001
ИВ ДАД, %	35 (34–37)	23 (21–25)	-32,9*	36 (35–37)	18 (17–19)	-48,7*	0,025
Вариабельность САД, мм рт. ст.	28 (27–29)	15 (14–16)	-45,1*	28 (27–30)	13 (12–14)	-53,6*	0,001
Вариабельность ДАД, мм рт. ст.	23 (22–25)	11 (10–13)	-51,1*	24 (22–25)	12 (11–12)	-50,1*	н/д
СУП САД, мм рт. ст.	31 (29–32)	28 (24–30)	-10,0*	32 (30–32)	16 (15–17)	-50,3*	0,001
СУП ДАД, мм рт. ст.	24 (22–25)	23 (20–26)	-4,1*	24 (23–25)	13 (12–14)	-46,2*	0,001

Примечание. Δ_А – разница между показателями до и через 48 нед лечения в подгруппе 1А, Δ_Б – разница между показателями до и через 48 нед лечения в подгруппе 1Б; p_{ΔА-Б} – достоверность различий степени изменения показателей СМАД через 48 нед применения 4-компонентной терапии в подгруппах 1А и 1Б, н/д – недостоверно. *Здесь и далее в табл. 3, 4 p<0,05 – достоверность различий между показателями до и через 48 нед лечения.

Рис. 2. Число солечувствительных пациентов, достигших ЦУ АД, с разными типами СПАД до и через 48 нед лечения.

*Здесь и далее на рис. 3, 4 p<0,05 – достоверность различий регистрации профилей dipper и non-dipper до и через 48 нед терапии.

счет нормализации профиля у 11 пациентов с исходным типом СПАД non-dipper (см. рис. 2).

Важно, что у солечувствительных пациентов в подгруппе 1Б (у 73,7%) нормализация СПАД регистрировалась достоверно чаще (p<0,05), чем в подгруппе 1А (у 62%).

Таким образом, у солечувствительных пациентов более выраженный антигипертензивный эффект регистрировался при использовании комбинации, включавшей β-АБ. Несмотря на то, что оба варианта антигипертензивной терапии обеспечивали статистически значимое увеличение частоты регистрации нормального СПАД, на фоне применения β-АБ профиль dipper регистрировался достоверно чаще, чем при назначении ПИР.

Антигипертензивная эффективность 4-компонентной терапии у солерезистентных пациентов

Через 6 нед применения у солерезистентных больных 4-компонентной антигипертензивной терапии, включав-

шей ПИР (подгруппа 2А), у 38 (70,4%) из 54 пациентов был зафиксирован ЦУ АД. Использование комбинированной терапии, включавшей β-АБ (подгруппа 2Б), привело к достижению ЦУ АД у 18 (50%) из 36 больных. Пациенты, не достигшие целевых значений АД, переводились на 5-компонентную терапию.

Через 48 нед лечения в 2 группах больных, достигших ЦУ АД, наблюдались достоверное снижение среднесуточных, дневных и ночных показателей САД и ДАД, уменьшение показателей «нагрузки давлением» в течение суток, а также статистически значимое уменьшение СУП АД (табл. 3).

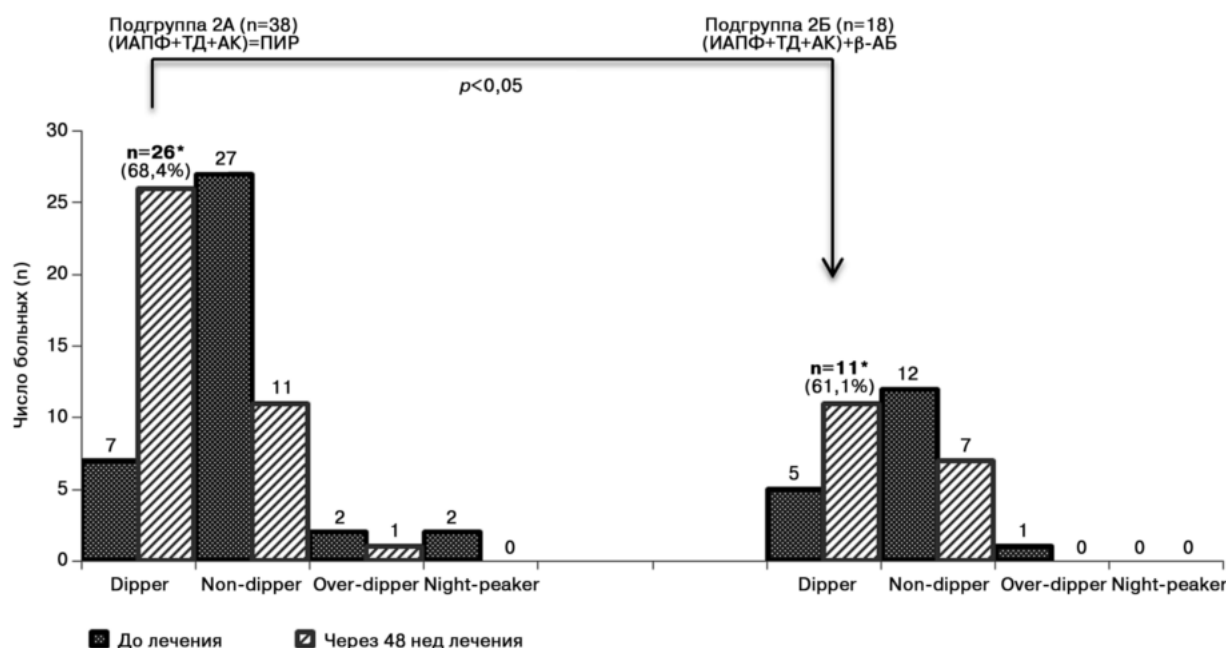
При сопоставлении степени уменьшения основных показателей СМАД на фоне использования двух вариантов антигипертензивной терапии оказалось, что в группе ПИР имело место достоверно более выраженное снижение среднесуточного и дневного САД (САД_{дн}), ночного ДАД (ДАД_н), ИВ САД и ДАД, вариабельности САД и ДАД, СУП САД и ДАД.

Таблица 3. Изменение основных показателей СМАД в группах солерезистентных пациентов, достигших ЦУ АД, на фоне 4-компонентной антигипертензивной терапии

Вид терапии	Подгруппа 2А (ИАПФ+ТД+АК)+ПИР (n=38)			Подгруппа 2Б (ИАПФ+ТД+АК)+β-АБ (n=18)			p _{ΔА-Б}
Показатели СМАД	до начала лечения	через 48 нед	Δ _А , %	до начала лечения	через 48 нед	Δ _Б , %	
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	167 (164–168)	128 (127–130)	-20,99*	164 (162–168)	132 (131–134)	-19,4*	0,001
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	95 (94–97)	83 (82–84)	-12,5*	94 (94–96)	81,5 (80–82,5)	-12,7*	н/д
САД _{дн} , мм рт. ст.	172 (168–177)	134 (133–137)	-20,5*	172 (168–177)	135,5 (135–138)	-20,6*	н/д
ДАД _{дн} , мм рт. ст.	98 (96–100)	86 (85–86)	-13,1*	98 (96–100)	83,5 (82–85)	-12,4*	н/д
САД _н , мм рт. ст.	148 (145–155)	121 (119–123)	-21,6*	145 (141–149)	127,5 (123–129,5)	-12,1*	0,001
ДАД _н , мм рт. ст.	92 (86–94)	72 (68–73)	-20,4*	92 (86–93)	76,5 (71,5–79,5)	-15,1*	0,005
ИВ САД, %	53 (52–56)	19 (19–21)	-64,1*	52,5 (52–54)	24,5 (22,5–30,5)	-52,8*	0,001
ИВ ДАД, %	36 (34–37)	17 (16–19)	-51,3*	35 (34–37)	22,5 (20,5–25,5)	-35,3*	0,001
Вариабельность САД, мм рт. ст.	28 (27–29)	13 (12–13)	-53,5*	28 (27–29)	14,5 (14–15)	-46,1*	0,025
Вариабельность ДАД, мм рт. ст.	23 (22–25)	11 (10–11)	-54,5*	23 (22–24)	11,5 (9,5–12)	-48,9*	0,001
СУП САД, мм рт. ст.	31 (29–32)	17 (15–17)	-44,4*	31 (30–32)	25 (21–26)	-18,8*	0,001
СУП ДАД, мм рт. ст.	24 (23–25)	13 (12–15)	-45,4*	24 (22–25)	20 (19–21,5)	-11,1*	0,001

Примечание. Δ_А – разница между показателями до и через 48 нед лечения в подгруппе 2А; Δ_Б – разница между показателями до и через 48 нед лечения в подгруппе 2Б; p_{ΔА-Б} – достоверность различий степени изменения показателей СМАД через 48 нед применения 4-компонентной терапии в подгруппах 2А и 2Б.

Рис. 3. Число солерезистентных пациентов, достигших ЦУ АД, с разными типами СПАД до и через 48 нед лечения.



Кроме того, позитивные изменения параметров суточного мониторингирования сопровождались изменением структуры регистрируемых типов СПАД (рис. 3). В подгруппе 2А до начала терапии профиль dipper регистрировался у 7 (18,4%) больных, non-dipper – у 27 (71%), over-dipper – у 2 (5,3%) и night-peaker – у 2 (5,3%). Через 48 нед число пациентов с нормальным СПАД увеличилось до 26 (68,4%); $p < 0,05$. При этом на фоне терапии произошла нормализация профиля у 16 больных с исходным типом non-dipper, у 2 – night-peaker и у 1 – over-dipper.

Исходно в подгруппе 2Б тип dipper регистрировался у 5 (27,8%) больных, через 48 нед – у 11 (61,1%), $p < 0,05$, за счет нормализации профиля у 5 пациентов с вариантом СПАД non-dipper и у 1 – over-dipper (см. рис. 3).

Следовательно, оптимизация СПАД на фоне терапии имела место у большинства пациентов обеих групп. Вместе с тем в подгруппе пациентов 2А, получавших терапию

с добавлением ПИР, число больных с профилем dipper через 48 нед было достоверно большим, чем в подгруппе 2Б, где использовался β-АБ ($p < 0,05$).

Таким образом, у солерезистентных пациентов с РАГ 4-компонентная терапия, включавшая алискирен, обеспечивала более значимый антигипертензивный эффект (достижение ЦУ АД, улучшение показателей СМАД) по сравнению с применением комбинации, включавшей β-АБ.

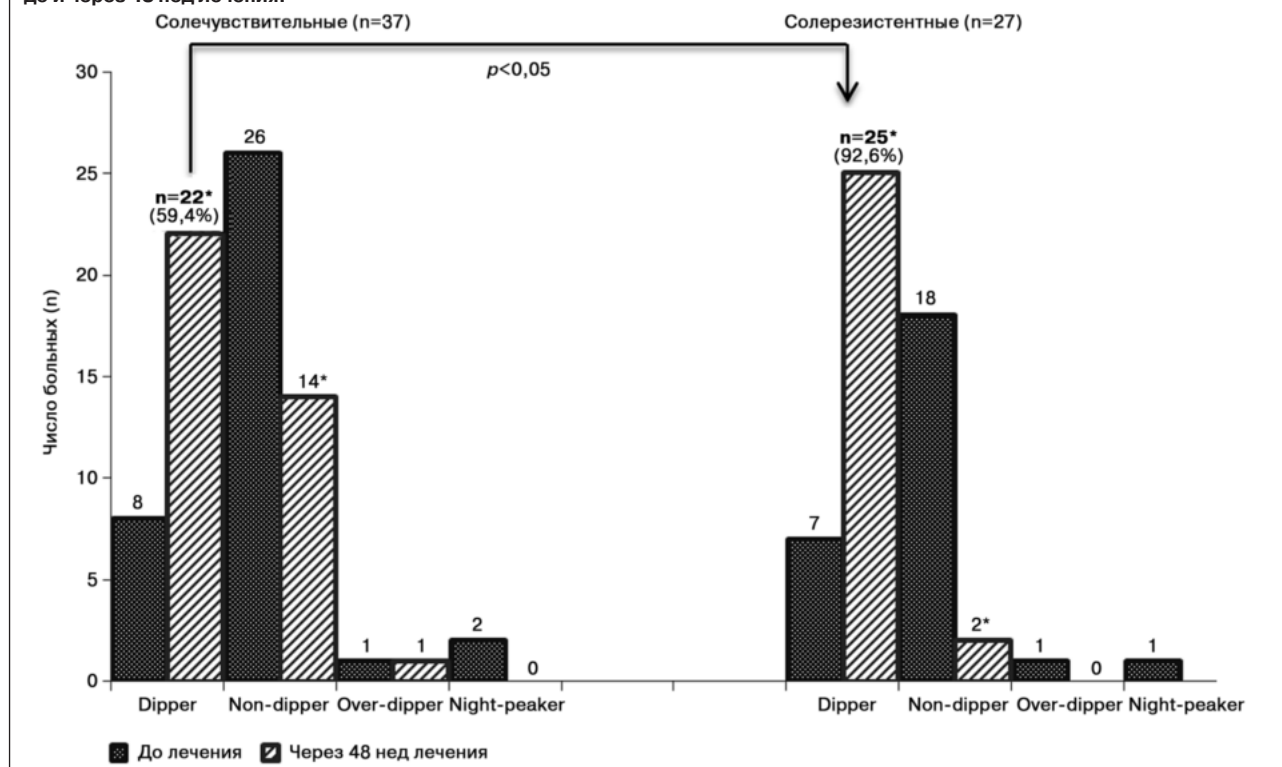
Антигипертензивная эффективность 5-компонентной терапии, включавшей ПИР, в зависимости от наличия солечувствительности

Проведение 5-компонентной терапии достоверно чаще потребовалось солечувствительным, чем солерезистентным пациентам: соответственно 54 (52,9%) и 34 (37,8%) больным ($p < 0,05$).

Таблица 4. Изменение основных показателей СМАД у больных, достигших ЦУ АД, на фоне 5-компонентной антигипертензивной терапии в зависимости от наличия солечувствительности

Показатели СМАД	Группа 1, солечувствительные пациенты (n=37)			Группа 2, солерезистентные пациенты (n=27)			$p\Delta_{1-2}$
	до начала лечения	через 48 нед	Δ_1 , %	до начала лечения	через 48 нед	Δ_2 , %	
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	164 (160–167)	130 (126–132)	-20,3*	162 (158–168)	127 (126–129)	-23,1*	0,005
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	94 (94–96)	79 (77–80)	-16,7*	94 (93–96)	82 (78–84)	-14,9*	н/д
САДдн, мм рт. ст.	169 (168–174)	134 (131–135)	-21,5*	168 (164–174)	134 (132–135)	-22,1*	н/д
ДАДдн, мм рт. ст.	98 (95–100)	85 (83–86)	-14*	98 (96–99)	82 (81–82)	-18,2*	0,001
САДн, мм рт. ст.	148 (141–150)	124 (122–128)	-13,8*	148 (138–155)	120 (117–122)	-18,8*	0,05
ДАДн, мм рт. ст.	92 (88–92)	73 (71–70)	-19,3*	92 (86–93)	72 (68–74)	-22,6*	н/д
ИВ САД, %	54 (52–56)	24 (23–25)	-54,7*	53 (52–56)	19 (19–21)	-63,5*	0,001
ИВ ДАД, %	35 (34–36)	21 (20–22)	-38,9*	36 (35–37)	18 (17–18)	-51,4*	0,001
Вариабельность САД, мм рт. ст.	28 (27–28)	14 (13–15)	-53,3*	28 (27–29)	13 (12–13)	-55,6*	0,025
Вариабельность ДАД, мм рт. ст.	23 (22–24)	11 (10–12)	-54,1*	23 (22–25)	11 (10–12)	-54,2*	н/д
СУП САД, мм рт. ст.	30 (29–32)	26 (21–28)	-18,7*	31 (30–32)	17 (16–18)	-46,7*	0,001
СУП ДАД, мм рт. ст.	24 (22–24)	22 (21–24)	-7,7*	24 (23–25)	14 (13–15)	-41,7*	0,001

Примечание. Δ_1 – разница между показателями до и через 48 нед лечения в группе солечувствительных пациентов; Δ_2 – разница между показателями до и через 48 нед лечения в группе солерезистентных пациентов; $p\Delta_{1-2}$ – достоверность различий степени изменения показателей СМАД через 48 нед применения 5-компонентной терапии в группах солечувствительных и солерезистентных пациентов.

Рис. 4. Число солечувствительных (n=37) и солерезистентных пациентов (n=27), достигших ЦУ АД, с разными типами СПАД до и через 48 нед лечения.

Через 48 нед лечения, включая 42-недельный период 5-компонентной терапии, ЦУ АД был зафиксирован у 37 (68,5%) из 54 солечувствительных и 27 (79,4%) из 34 солерезистентных больных.

Анализ изменений основных параметров СМАД при использовании 5-компонентной терапии в обеих группах пациентов показал статистически значимое снижение среднесуточного, дневного и ночного (САДн) САД и ДАД, ИВ САД и ДАД, а также параметров вариабельности, СУП САД и ДАД (табл. 4).

Важно отметить, что на фоне 5-компонентной терапии в группе солерезистентных пациентов отмечались более

выраженное снижение среднесуточного САД, САДн, ДАДдн, ИВ САД и ДАД, вариабельности САД и уменьшение СУП САД и ДАД, чем у солечувствительных больных ($p<0,05$).

В группе солечувствительных больных профиль dipper до лечения определялся у 8 (21,6%) человек, через 48 нед – у 22 (59,4%), $p<0,05$, за счет трансформации исходного профиля non-dipper у 12 пациентов и у 2 – с профилем night-peaker (рис. 4).

Вместе с тем в группе солерезистентных больных исходно профиль dipper регистрировался у 7 (25,9%) человек, а через 48 нед терапии – у 25 (92,6%); $p<0,05$. Нормальное

лизация СПАД на фоне лечения произошла у 16 пациентов с типом non-dipper, у 1 – с исходным типом over-dipper и 1 – night-peaker (см. рис. 4).

Использование 5-компонентной терапии привело к значимому изменению соотношения доли пациентов в разных группах с патологическими и физиологическими типами СПАД в пользу последнего. Важно отметить, что на фоне лечения нормализация СПАД отмечалась достоверно чаще в группе солерезистентных (92,6%), чем солечувствительных (59,4%) больных ($p < 0,05$).

Таким образом, использование 5-компонентной терапии, включавшей ПИР алискирен, в группе солерезистентных больных приводит к более значимому антигипертензивному эффекту, чем у солечувствительных пациентов.

Обсуждение

В нашем исследовании проведена оценка трех вариантов антигипертензивной терапии у солечувствительных и солерезистентных пациентов с рефрактерной АГ: 4-компонентной, включавшей комбинацию ИАПФ, тиазидного диуретика, дигидропиридинового АК с ПИР (алискиреном) или β -АБ; 5-компонентной, состоявшей из ИАПФ, тиазидного диуретика, дигидропиридинового АК, β -АБ и ПИР.

Сравнительная оценка антигипертензивной эффективности двух вариантов 4-компонентной терапии показала преимущества использования у солечувствительных пациентов комбинации, включавшей β -АБ. В то же время у солерезистентных больных более существенный антигипертензивный эффект наблюдался при использовании в составе 4-компонентной терапии алискирена в сравнении с β -АБ.

Различия в эффективности используемых комбинаций у солечувствительных и солерезистентных пациентов можно, по-видимому, объяснить разным функционированием нейрогуморальных систем. Известно, что при наличии солечувствительности одним из значимых механизмов повышения АД является гиперсимпатикотония [8, 21, 22]. Кроме того, у солечувствительных больных на фоне нагрузки натрием хлоридом отмечается более значимая экскреция норадреналина с мочой, чем у соле-

резистентных, что также свидетельствует в пользу высокой активности симпатoadреналовой системы при повышенной чувствительности к соли [23].

Не исключено, что именно этим объясняется большая эффективность комбинированной терапии, включавшей β -АБ, у солечувствительных больных.

В то же время у солерезистентных пациентов имеют место высокая активность ренина плазмы и повышенный уровень альдостерона, что продемонстрировано в ряде исследований [24, 25]. Следовательно, в данной ситуации использование алискирена, подавляющего активность ренина, может сопровождаться более выраженным антигипертензивным эффектом, что и нашло подтверждение в нашем исследовании.

Использование 5-компонентной терапии, включавшей ПИР алискирен, оказалось более эффективным у солерезистентных, чем у солечувствительных больных, что, вероятно, свидетельствует о более тяжелом течении АГ при высокой чувствительности к соли.

Таким образом, использование методики определения солечувствительности может являться важным диагностическим подходом, дает возможность индивидуализировать лечение РАГ. У больных РАГ, имеющих высокую чувствительность к солевой нагрузке, целесообразно использование комбинированной антигипертензивной терапии, включающей ИАПФ, диуретик, дигидропиридиновый АК и β -АБ. Такая комбинация обеспечивает не только достижение целевых значений АД у 54,3% пациентов, но и способствует более выраженному, чем при назначении в качестве 4-го компонента ПИР, улучшению основных показателей СМАД, а также нормализации СПАД у большинства больных. Напротив, при наличии у пациентов с РАГ солерезистентности предпочтительна комбинированная терапия, включающая алискирен, которая сопровождается значимым антигипертензивным эффектом и позитивными изменениями СПАД.

Важно и то, что достаточно большому числу больных РАГ требуется назначение 5-компонентной терапии, в составе которой может быть использован ПИР алискирен. Более выраженное антигипертензивное действие такой комбинации отмечается у солерезистентных пациентов.

Литература/References

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии. 2010; 7 (3): 5–26. / Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii. Rossijskie rekomendatsii (chetvertyj pere-smotr). Systemic Hypertension. 2010; 7 (3): 5–26. [in Russian]
2. Calhoun DA, Jones D, Textor S et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. Circulation 2008; 117 (25): e510–26.
3. Acelajado MC, Pisoni R, Dudenbostel T et al. Refractory hypertension: definition, prevalence, and patient characteristics. J Clin Hypertens (Greenwich) 2012; 14 (1): 7–12.
4. Чазова И.Е., Данилов Н.М., Литвин А.Ю. Рефрактерная артериальная гипертензия. М.: Атмосфера, 2014; с. 256. / Chazova I.E., Danilov N.M., Litvin A.Yu. Refraktornaia arterial'naia gipertonii. M.: Atmosfera, 2014; s. 256. [in Russian]
5. Чазова И.Е., Фомин В.В., Разуваева М.А. и др. Резистентная и неконтролируемая артериальная гипертензия в Российской Федерации: эпидемиологическая характеристика и подходы к лечению (Российский регистр неконтролируемой и резистентной артериальной гипертензии REGATA «РЕзистентная Гипертензия АрТериАльная»). Кардиол. вестн. 2011; VI (1). / Chazova I.E., Fomin V.V., Razuvaeva M.A. i dr. Rezistentnaia i nekontroliruemaia arterial'naia gipertonii v Rossiiskoi Federatsii: epidemiologicheskaja kharakteristika i podkhody k lecheniiu (Rossiiskii registr nekontroliruemoi i rezistentnoi arterial'noi gipertonii REGATA «REzistentnaia Gipertonii ArTeriAl'naia»). Kardiolog. vestn. 2011; VI (1). [in Russian]
6. Doumas M, Tsoufis C, Faselis C et al. Non-interventional management of resistant hypertension. World J Cardiol 2014; 6 (10): 1080–90.
7. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S et al. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. Hypertension 2009; 54 (3): 475–81.
8. Drexler YR, Bombardieri AS. Definition, identification and treatment of resistant hypertension in chronic kidney disease patients. Nephrol Dial Transplant 2014; 29 (7): 1327–35.
9. Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Хлорид натрия в генезе артериальной гипертензии и ожирения: развенчанные мифы и предубеждения. Ожирение и метаболизм. 2009; 1: 3. / Pigarova E.A., Dzeranova L.K. Khlorid natriia v geneze arterial'noi gipertenzii i ozhireniia: razvenchannnye mify i predubezhdeniia. Ozhirenie i metaboli-zm. 2009; 1: 3. [in Russian]
10. Cook NR et al. Long term effects of dietary salt reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). Br Med J 2007; 334 (7599): 885.
11. Guyton AC. Abnormal renal function and autoregulation in essential hypertension. Hypertension 2001; 18: 49–53.
12. Hildebrandt DA, Irwin ED, Cates AW et al. Regulation of renin secretion and arterial pressure during prolonged baroreflex activation: influence of salt intake. Hypertension 2014; 64 (3): 604–9.
13. Бабкин А.П., Гладких В.В., Курбатова Т.Л. Солечувствительность артериальной гипертензии как предиктор эффективности антигипертензивной терапии. Междунар. мед. журн. 2010; 3: 49. / Babkin A.P., Gladikh V.V., Kurbatova T.L. So-lechuvstvitel'nost' arterial'noi gipertenzii kak prediktor effektivnosti antigiperten-zivnoi terapii. Mezhdunar. med. zhurn. 2010; 3: 49. [in Russian]
14. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs. Lancet 2000; 356: 1955–64.
15. Matthew R, Chrysant S. Weir influence of race and dietary salt on the antihypertensive efficacy of an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel antagonist in salt-sensitive hypertensives. Hypertension 1998; 31: 1088–96.
16. Weir MR. Salt and blood pressure responses of calcium antagonism in hypertensive patients. Hypertension 1997; 30 (3): 422–7.
17. Порожа А.Н., Ощепкова Е.В., Цагареишвили Е.В. и др. Современные неинвазивные методы измерения артериального давления для диагностики артериальной гипертензии и оценки эффективности антигипертензивной терапии. Пос. для врачей. М.: Медика, 2007. / Rogoza A.N., Oshchepkova E.V., Tsagareishvili E.V. i dr. Sovremennye neinvazivnye metody izmereniia arterial'nogo davleniia dlia diag-

- nostiki arterial'noi gipertonii i otsenki effektivnosti antigipertenzivnoi terapii. Pos. dlia vrachei. M.: Medika, 2007. [in Russian]
18. ESH guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens* 2008; 26: 505–1530.
 19. Харченко В.И., Люсов В.А., Рифай М.А. и др. Солевые, водные нагрузки и водно-натриевый обмен у больных гипертонической болезнью. *Терапевт. арх.* 1984; 56 (12): 48–55. / Kharchenko V.I., Liusov V.A., Rifai M.A. i dr. Solevyie, vodnye nagruzki i vodno-natrievyi obmen u bol'nykh gipertonicheskoi bolezni'u. *Terapevt. arkh.* 1984; 56 (12): 48–55. [in Russian]
 20. Gerdtz E, Lund-Johansen P, Omvik P. Reproducibility of salt sensitivity testing using a dietary approach in essential hypertension. *J Hum Hypertension* 1999; 13: 375–84.
 21. Fujita T, Sato Y. Role of hypothalamic-renal noradrenergic systems in hypotensive action of potassium. *Hypertension* 1992; 20: 466–72.
 22. Ono A, Kuwaki T, Kumada M, Fujita T. Differential central modulation of the baroreflex by salt loading in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1997; 29 (3): 808–14.
 23. Yatabe MS, Yatabe J, Yoneda M et al. Salt sensitivity is associated with insulin resistance, sympathetic overactivity, and decreased suppression of circulating renin activity in lean patients with essential hypertension. *Am J Clin Nutr* 2010; 92 (1): 77–82.
 24. Zheng Z, Shi H, Jia J et al. A systematic review and meta-analysis of aliskiren and angiotension receptor blockers in the management of essential hypertension. *JRAAS* 2011; 12: 102–12.
 25. Nguyen G, Delarue F, Burckle C et al. Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to rennin. *J Clin Invest* 2002; 109: 1417–27.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Скибицкий Виталий Викентьевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии ГБОУ ВПО КубГМУ

Гаркуша Екатерина Сергеевна – ассистент каф. госпитальной терапии ГБОУ ВПО КубГМУ

Фендрикова Александра Вадимовна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии ГБОУ ВПО КубГМУ. E-mail: alexandra2310@rambler.ru

Торасемид в лечении кардиоваскулярной патологии: оптимальное применение в условиях коморбидности

Н.Г.Потешкина¹, А.А.Трошина^{1,2}

¹ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

²ГБУЗ Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения г. Москвы. 123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, д. 3

Статья посвящена обзору современных клинических данных по применению одного из современных фармакологических препаратов – торасемида (Диувер, Teva Pharmaceutical Industries Ltd., Израиль) при лечении кардиоваскулярной патологии в условиях коморбидности. Представлен комплексный взгляд на проблему и определен аргументированный подход к выбору диуретической терапии с клинико-патофизиологическим обоснованием использования петлевого диуретика торасемид (Диувер). Концептуально сформирован ряд положений по применению одного из современных диуретических препаратов в терапевтической практике у пациентов с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, торасемид, Диувер.

✉nat-pa@yandex.ru

Для цитирования: Потешкина Н.Г., Трошина А.А. Торасемид в лечении кардиоваскулярной патологии: оптимальное применение в условиях коморбидности. Системные гипертензии. 2015; 12 (4): 38–41.

Torasemid in the treatment of cardiovascular disease: the optimal use in conditions of comorbidity

N.G.Poteshkina¹, A.A.Troshina^{1,2}

¹N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1;

²City Clinical Hospital №52 of the Department of Health of Moscow. 123182, Russian Federation, Moscow, ul. Pekhotnaia, d. 3

The article reviews the current clinical data on the use of one of the modern pharmacological drugs torasemide (Diuver, Teva Pharmaceutical Industries Ltd., Israel) in the treatment of cardiovascular disease in conditions of comorbidity. Presents a comprehensive view of the problem identified and a reasoned approach to the choice of diuretic therapy with clinico-pathophysiological substantiation of the use of a loop diuretic torasemide. Conceptually formed a number of provisions on the application of one of the modern diuretic drugs in therapeutic practice in patients with arterial hypertension and heart failure.

Key words: hypertension, heart failure, torasemide, Diuver

✉nat-pa@yandex.ru

For citation: Poteshkina N.G., Troshina A.A. Torasemide in the treatment of cardiovascular disease: the optimal use in conditions of comorbidity. Systemic Hypertension. 2015; 12 (4): 38–41.

Сердечно-сосудистыми заболеваниями связано 57% смертности в Российской Федерации [1] и 30% в мире [2]. Сердечная недостаточность (СН) – одна из часто встречаемых нозологических форм кардиоваскулярной патологии, которую тяжело фармакологически контролировать ввиду наличия в структуре СН выраженной коморбидности [3]. В связи с высокой смертностью при СН (каждая кардиоваскулярная смерть) в США ее называют «сертификатом смерти» [3], а в Евросоюзе считают, что именно СН вызывает «эпидемию госпитализации» [4]. К наиболее агрессивным вариантам коморбидности при СН относят в первую очередь артериальную гипертензию (АГ), встречающуюся в США у 75% [5], в РФ – у 88% больных [6], сахарный диабет, метаболический синдром и атеросклеротические заболевания [3, 7].

Известно, что АГ – основной фактор риска развития ишемической болезни сердца, церебральных сосудистых заболеваний и СН [1, 2, 5, 8, 9]. В 45% случаев АГ ответственна за смертность при ишемической болезни сердца и в 51% случаев – за смертность при инсульте [10]. Артериальное давление (АД) было выше 140/90 мм рт. ст. у 69% лиц с первой кардиальной ишемической атакой, у 77% – с первым инсультом и у 74% – с СН [5, 8]. Установлено, что контроль АД позволит уменьшить риск развития инсульта на 35–40%, инфаркта миокарда – на 16% [11], СН – на 50% [3].

Распространенность АГ в мире и РФ составляет 40% [1, 2, 10, 12, 13]. Ожидается, что к 2030 г. распространенность АГ в мире увеличится на 7,2% от уровня 2013 г. [8]. В США на государственном уровне реализуется программа «Идеальное кардиоваскулярное здоровье» (Ideal cardiovascular he-

alth). Контроль нормального уровня АД – одна из семи мер по реализации этой программы [7–9], что особенно важно в условиях СН, развившейся на фоне АГ [3, 7].

Традиционно взгляд на сопряжение этих нозологических форм представляют как их последовательное развитие. При этом диагноз СН верифицируется при наличии определенных клинико-функциональных проявлений. Коллеги из США ввели как руководство к действию модифицированный подход в трактовке формирования предпосылок, манифестации, становления и развернутого клинического проявления СН в контексте ее коморбидности [7].

Американская кардиологическая ассоциация предлагает дополнить «почтенную» классификацию функциональных классов СН (New York Heart Association functional classification – NYHA I–IV) стадийной клинико-патофизиологической классификацией (стадии A–D) [7]. Подчеркивается параллельное течение СН как с АГ, так и с другими нозологиями, с акцентом на взаимосвязанные стратегии лечения. В основе этой концепции лежит идея сохранения функции кардиомиоцита [4, 7, 14]. Стадия А («пре-СН») соответствует стадии факторов риска (АГ, сахарный диабет, ожирение, дислипидемия, курение, сосудистое старение, интоксикация), являющихся триггерами ее развития. Это наиболее благоприятная стадия предотвращения СН при условии влияния на факторы риска. Стадия В представлена как стадия клеточного поражения миокарда вследствие гипертрофии, фиброза, ускоренного апоптоза, миокардиального инфаркта, проявляющихся гипертрофией и/или дилатацией камер сердца. Это стадия структурного поражения сердца (ремоделирование мио-

карда) в отсутствие клинических симптомов. Стадия С – стадия «клинической СН» с систолической и/или диастолической дисфункцией левого желудочка (ДЛЖ) и начала проявления клинических симптомов [7]. Стадия D – стадия рефрактерной, конечной СН [3]. Классификационная схема A–D лежит в основе последних рекомендаций по лечению СН в США [3] и напрямую сопряжена с рекомендациями по лечению АГ [15]. Европейские исследователи пока применяют традиционную классификацию СН по классам (NYHA I–IV) [4]. Российские рекомендации используют объединенную классификацию Василенко–Стражеско и NYHA I–IV [6].

Коллегами из США подчеркивается, что изменение стиля жизни в рамках немедикаментозной терапии АГ подразумевает в том числе и терапию стадии А СН. Медикаментозная терапия АГ подразумевает коррекцию начальных проявлений ремоделирования миокарда в стадии В СН. Активная терапия АГ при СН в стадиях А (I, A) и В (I, A) проводится по алгоритму лечения собственно АГ, а в стадиях С и D – с учетом особенностей течения именно СН [3].

Управление волемической нагрузкой – одна из основ общепринятых терапевтических подходов как при терапии АГ, так и при лечении СН. В США на любой стадии СН в сочетании с АГ регулирование объемной перегрузки предполагает обязательное снижение потребления хлорида натрия (NaCl) [9] до уровня 1,5 г/сут на стадиях А и В и до менее 3,0 г/сут NaCl на стадиях С и D (IIa, C) [3]. В РФ рекомендовано снижение потребления соли до уровня 1,0–3,0 г/сут [6]. Избыток потребления соли существенно снижает эффективность применения диуретиков при СН и может быть одной из причин формирования толерантности к диуретикам [3].

В США и Евросоюзе концептуальной целью диуретической терапии при СН является достижение эуволемического состояния больного на основе концепции «сухого веса пациента» [4]. Необходимо максимально снижать явную и скрытую объемную перегрузку и, соответственно, диастолическое и систолическое напряжение миокарда для предотвращения процессов его патологического ремоделирования [3]. В Российской Федерации используют более консервативный подход, при котором терапию диуретиками начинают при появлении у пациентов клинических или инструментальных признаков застоя [6, 16].

В США применение диуретиков в лечении СН в сочетании с АГ показано начиная со стадии А и В по плану терапии АГ, а на стадиях С и D – в большей мере в соответствии с принципами лечения СН [3]. И в Евросоюзе, и в США диуретики рекомендованы при СН как с низкой, так и с сохраненной фракцией выброса (ФВ) [3, 4]. Если на стадиях А и В (т.е. без клинических проявлений объемной перегрузки) приоритетными являются тиазидные или тиазидоподобные диуретики, то со стадии С приоритет четко смещается к петлевым диуретикам [3, 4], являющимся исключительным классом препаратов в лечении СН для снятия симптомов объемной перегрузки при СН и с низкой (I, C) и сохраненной ФВ (I, C) [3, 4, 6]. На стадии D внутривенное (в том числе постоянное) применение петлевых диуретиков не ниже обычных доз является жизне-спасающим мероприятием (I, B). При неэффективности допустимо использование диуретиков в больших дозах и комбинации с тиазидными диуретиками (IIa, B). Диуретики сочетаются с допамином (IIb, B), нитратами (IIa, A) и другими мерами купирования декомпенсации СН [3]. Необходимо помнить, что лечить СН невозможно исключительно диуретиками. Они создают необходимый и обязательный фон для других компонентов лечения [3, 4, 6].

При клинической потребности в диуретической составляющей гипотензивной терапии допустимо применять диуретики и как первый препарат, и как дополнение к ранее подобранной терапии АГ. Это особенно важно, так как диуретики являются базой терапевтического подхода в целом ряде клинических ситуаций при лечении АГ, включая резистентные случаи, а также лечении больных

изолированной систолической АГ и АГ в сочетании с СН [17]. При необходимости дополнение терапии диуретиками в режиме «второй таблетки» – достаточно удобный практический подход [18]. В зависимости от клинической ситуации это либо замена тиазидного диуретика петлевым, либо добавление петлевого диуретика к основной терапии. В любом из этих случаев целесообразно ориентироваться на более современные препараты, обладающие как необходимой длительностью действия, так и некоторыми дополнительными свойствами. С этой точки зрения торасемид (Диувер) достойно зарекомендовал себя в повседневной практике [19], но пока еще применяется необоснованно мало [20].

Торасемид – относительно новый препарат, так как известен с 1990-х годов [19], но объем его применения пока меньше, чем заложенный в нем потенциал. Стоит отметить, что в РФ с 2008 по 2014 г. доля торасемида (Диувера) в лечении АГ увеличилась в 4,3 раза (с 1,5 до 6,4%), что отражает как рост понимания практических врачей эффективности препарата, так и рост приверженности больных схемам терапии с включением торасемида (Диувера) [20]. Одно из ключевых положительных фармакологических свойств торасемида (Диувера) в том, что он является наиболее эффективным и безопасным препаратом в кардиоваскулярной терапии [6], обладает высокой биодоступностью (около 90%) [21], имеет наибольшее среди петлевых диуретиков время действия (12–16 ч) с десятикратным резервом суточной дозы от обычной (10–20 мг) до максимальной (200 мг) [3, 6].

Принципиально важно, что как при СН, так и при АГ, в рамках ремоделирования миокарда, начинает рано проявляться ДДЛЖ [5]. При асимптомной СН (стадии А и В) в 21% случаев встречается легкая, а в 7% – тяжелая и средней тяжести ДДЛЖ [3, 5]. При симптомной СН (стадии С и D) у 6% – легкая, а у 75% – средняя и тяжелая формы ДДЛЖ [5]. Пациенты с ДДЛЖ имеют СН с сохраненной ФВ (ФВ $\geq$ 50%), но смертность у них выше, чем у пациентов с СН с низкой ФВ (ФВ $\leq$ 40%) [3, 5]. К сожалению, прогресса в лечении больных с ДДЛЖ за 15-летний период не достигнуто [5].

Для сохранения систолических и диастолических свойств кардиомиоцита необходимо избегать двух событий [4]. Во-первых, предотвратить ишемические эпизоды, возникающие вследствие диастолического и систолического напряжения миокарда, вызываемого объемной перегрузкой. Во-вторых, минимизировать нейрогуморальное воздействие на кардиомиоцит (активация ренин-ангиотензин-альдостероновой – РААС и симпатической нервной системы) [4]. Единодушно мнение состоит в том, что первое событие всецело контролируется диуретиками, а второе – соответствующими классами блокаторов РААС и симпатической нервной системы [3, 4]. Из современных диуретиков только торасемид (Диувер) позволяет контролировать оба события [16]. Помимо эффективного пролонгированного диуретического эффекта, закрывающего 2/3 дневного цикла, торасемиду (Диуверу) свойственна функция тканевой блокады активности РААС в кардиомиоците [6].

Свойства блокады РААС в миокарде крайне позитивны. Дело в том, что соединительнотканый каркас сердца, представленный коллагеновым матриксом миокарда, является активно функционирующей средой. Он обновляется каждые 80–120 дней под влиянием фибробластов и миофибробластов [14]. Процессы в коллагеновом матриксе миокарда могут развиваться как по позитивному сценарию – репаративный фиброз (рост соединительной ткани, направленный на адаптацию камер сердца с целью сохранения микроструктуры миокарда), так и по негативному – реактивный фиброз (массивное разрастание соединительной ткани в межклеточном и периваскулярном пространстве, не связанное с адаптационными процессами в миокарде) [14]. Реактивный фиброз связан с развитием ДДЛЖ и формированием СН. При анализе

биопсий миокарда у больных с СН (89% имели АГ) было показано, что назначение торасемида (10–20 мг/сут в течение 8 мес), в отличие от фуросемида, блокирует активность фермента, ответственного за развитие реактивного фиброза, а значит, и за развитие ДДЛЖ [22]. Безусловно, торасемид не полностью контролирует этот процесс, но оказывает значимое корректирующее влияние на процесс патологического ремоделирования миокарда [14, 23].

Важно отметить, что торасемид (Диувер) действует только на восходящую часть петли Генле и, в отличие от фуросемида, не влияет на проксимальные извитые каналы. Это позволяет минимизировать ряд недостатков, свойственных петлевым диуретикам, такие как электролитные расстройства [19] и компенсаторная активация РААС [6, 20]. Действие торасемида (Диувера) приводит к формированию диуреза с относительно большим содержанием свободной воды, меньшей потере ионов калия, магния, кальция [21]. Важно также отметить, что торасемид (Диувер) метаболически нейтрален [19].

С 2009 г. в США активно разрабатывается персонализированная стратегия терапии АГ, а именно точечный подбор антирезистивной и антиволемической терапии [24]. Оценка ренинового профиля позволяет подобрать класс препаратов с преимущественным антирезистивным и антиволемическим влиянием. Недоучет этого аспекта потенциально может приводить к неблагоприятной, избыточной активации РААС или формированию резистентности к терапии диуретиками. Установлено, что в 60–65% случаев можно успешно контролировать лечение АГ, в 30–35% контроль АД неустойчив, а в 5–10% антигипертензивная терапия может не только быть неэффективной, но и приводить к парадоксальной гипертензивной реакции. Считается, что именно у данной категории пациентов терапия АГ проводится без учета антирезистивного и антиволемического профиля [24, 25]. Внедрение этого подхода клинически обосновано, особенно при замене диуретиков и/или добавлении новых.

Вместе с тем многое зависит от подготовленности не только врача, но и самого больного, его образовательного уровня, дисциплинированности, соучастия в реализации терапевтической стратегии. Все диуретики, включая торасемид (Диувер), отнесены к антиволемической группе препаратов [25]. Однако, учитывая дополнительные недиуретические свойства торасемида (Диувера), есть резон рассматривать его как пограничный препарат, обладающий потенциалом минимизации неблагоприятных эффектов активации РААС.

Современные тенденции таковы, что выбор тактики и стратегии лечения остается за практическим врачом с учетом огромного многообразия клинических ситуаций при огромном фармакологическом представительстве препаратов. При этом врачу приходится детально ориентироваться во множестве нюансов, сопоставлять основные тенденции научной медицинской мысли, ранжировать данные локальных и многоцентровых исследований, описания клинических случаев и экспертных оценок. Подчеркивая определенные позитивные аспекты тех или иных препаратов, соотнеси это с особенностями современных фармакологических и общемедицинских стратегий, можно достигать конечных точек терапии отдельных нозологий как при их изолированном течении, так и в условиях коморбидности.

Современные представления о терапии АГ и СН выходят за рамки исключительно гемодинамических задач. Временные аспекты диуретической терапии таковы, что с середины и до конца XIX в. она была в ряду 1-й линии лечения АГ. Затем акценты были смещены в сторону использования блокаторов РААС, что справедливо и по сей день. Однако появление нового представителя петлевых диуретиков, а именно торасемида (Диувер, Израиль), позволяет открыть новый потенциал их применения, найти новое целевое место в терапии как АГ, так и АГ в сочетании с СН.

Литература/References

1. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Национальные рекомендации. Разработаны Комитетом экспертов ВНОК, Москва, 2011. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2011; 10 (6. Прил. 2): 3–64. / Kardiovaskulariaia terapiia i profilaktika. Natsional'nye rekomendatsii. Razrabotany Komitetom ekspertov VNOK, Moskva, 2011. Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2011; 10 (6. Pril. 2): 3–64. [in Russian]
2. Mendis S et al. Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control. Published by the World Health Organization in collaboration with the World Heart Federation and the World Stroke Organization. World Health Organization, Geneva 2011. Available on the WHO web site (www.who.int). World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland.
3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2013; 62 (16): e147–e239.
4. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail 2012; 14 (8): 803–69.
5. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS et al. AHA Statistical Update Heart Disease and Stroke Statistics – 2015 Update A Report From the American Heart Association. Circulation 2015; 131: e29–e322. [in Russian]
6. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Сердечная недостаточность. 2013; 14 (7): 379–472. / Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P. i dr. Natsional'nye rekomendatsii OSSN, RKO i RNOMOT po diagnostike i lecheniiu KhSN (chetvertiy peresmotr). Serdechnaya nedostatochnost'. 2013; 14 (7): 379–472. [in Russian]
7. Schrecken DD, Benjamin EJ, Fonarow GC et al. Prevention of Heart Failure. A Scientific Statement From the American Heart Association Councils on Epidemiology and Prevention, Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and High Blood Pressure Research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. Circulation 2008; 117: 2544–65.
8. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL et al. AHA Statistical Update. Heart Disease and Stroke Statistics – 2013 Update. A Report From the American Heart Association. Circulation 2013; 127: e6–e245.
9. Appel LJ, Frohlich ED, Hall JE et al. AHA Presidential Advisory. The Importance of Population-Wide Sodium Reduction as a Means to Prevent Cardiovascular Disease and Stroke. A Call to Action From the American Heart Association. Circulation 2011; 123: 1138–43.
10. A global brief on Hypertension. Silent killer, global public health crisis. CWorld Health Organization 2013. Are available on the WHO web site (www.who.int) World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland. Document number: WHO/DCO/WHO/2013.2.
11. Prevention of Cardiovascular Disease Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk. World Health Organization, 2007.
12. Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии РМОАГ/ВНОК. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2008; 7 (6. Прил. 2). / Natsional'nye rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu arterial'noi gipertonii RMOAG/VNOK. Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2008; 7 (6. Pril. 2). [in Russian]
13. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии. 2010; 7 (3): 5–26. / Rossiiskoe meditsinskoe obshchestvo po arterial'noi gipertonii (RMOAG), Vserossiiskoe nauchnoe obshchestvo kardiologov (VNOK). Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii. Rossiiskie rekomendatsii (chetvertiy peresmotr). Systemic Hypertension. 2010; 7 (3): 5–26. [in Russian]
14. González A, Ravassa S, Beaumont J et al. New Targets to Treat the Structural Remodeling of the Myocardium. J Am Coll Cardiol 2011; 58 (18): 1833–43.
15. James PA et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA 2014; 311 (5): 507–20.
16. Перепеч Н.Б. Патогенетическая терапия хронической сердечной недостаточности: позиция торасемида. Системные гипертензии. 2015; 12 (3): 16–22. / Perepech N.B. Patogeneticheskaya terapiia khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti: pozitsiia torasemida. Systemic Hypertension. 2015; 12 (3): 16–22. [in Russian]
17. Mancia G 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.
18. Потешкина Н.Г. Комбинированный препарат периндоприла и амлодипина в лечении артериальной гипертензии: эффективно, безопасно, оптимально. Consilium Medicum. 2014; 16 (5): 10–4. / Poteshkina N.G. Kombinirovannyi preparat perindopрила i amlodipina v lechenii arterial'noi gipertenzii: effektivno, bezopasno, optimal'no. Consilium Medicum. 2014; 16 (5): 10–4. [in Russian]
19. Карпов Ю.А. Торасемид: рекомендации для клинического применения при хронической сердечной недостаточности и артериальной гипертензии. РМЖ. 2014; 23: 1676–81. / Karpov Yu.A. Torasemid: rekomendatsii dlia klinicheskogo primeneniia pri khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti i arterial'noi gipertenzii. RMZh. 2014; 23: 1676–81. [in Russian]
20. Леонова М.В. Место диуретиков в терапии артериальной гипертензии: фокус на новый петлевой диуретик торасемид. Consilium Medicum. 2015; 17 (10): 42–6. / Leonova M.V. Mesto diuretikov v terapii arterial'noi gipertonii: fokus na novyi petlevoi diuretik torasemid. Consilium Medicum. 2015; 17 (10): 42–6. [in Russian]
21. Овчинников А.Г. Особенности применения петлевого диуретика торасемида у больных с компенсированной сердечной недостаточностью. Consilium Medicum. 2015; 17 (5): 26–32. / Ovchinnikov A.G. Osobennosti primeneniia petlevogo diuretika torasemida u bol'nykh s kompensirovannoi serdechnoi nedostatochnost'iu. Consilium Medicum. 2015; 17 (5): 26–32. [in Russian]
22. Lopez B, Gonzalez A, Beaumont J et al. Identification of a potential cardiac antifibrotic mechanism of torasemide in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2007; 50: 859–67.
23. Lopez B, Querejeta R, Gonzalez A et al. Impact of treatment on myocardial lysyl oxidase expression and collagen cross-linking in patients with heart failure. Hypertension 2009; 53: 236–42.
24. Furberg C.D. Treatment of hypertension: a failing report card. Am J Hypertens 2009; 22: 1–2.
25. Laragh JH, Sealey JE. The plasma renin test reveals the contribution of body sodium-volume content (V) and renin-angiotensin (R) vasoconstriction to long-term blood pressure. Am J Hypertens 2011; 24: 1164–80.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Потешкина Наталья Георгиевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. общей терапии ФДПО ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: nat-pa@yandex.ru

Трошина Анастасия Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. общей терапии ФДПО ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, ГБУЗ ГКБ №52

Статья публикуется при финансовой поддержке ООО «Тева»
115054, Россия, Москва, ул. Валуевская, д. 35
Тел. +7 (495) 644-22-34 | Факс +7 (495) 644-22-35 | www.teva.ru
DIUV-RU-00049-DOK-27112018

«Новые» молекулы в составе рациональных комбинаций антигипертензивных препаратов: вопросы выбора

О.А.Кисляк[✉], Ю.Б.Червякова

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

В статье обсуждаются факторы, определяющие выбор антигипертензивных препаратов, в частности блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) и тиазидных диуретиков (ТД). Приводятся данные об особенностях 8-го сартана в линейке БРА азилсартана медоксомила, препарата Эдарби, его отличиях от других сартанов. Среди основных свойств Эдарби, которые могут определить его выбор для лечения пациентов с артериальной гипертензией, называются значительная прочность связывания данного БРА с AT₁-рецептором и длительность его действия, а также особые свойства, способствующие повышению чувствительности тканей к инсулину. Обсуждается целесообразность создания фиксированных комбинаций азилсартана медоксомила с ТД хлорталидоном, препарата Эдарби Кло.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, блокаторы рецепторов ангиотензина, азилсартан медоксомил, тиазидные диуретики, хлорталидон.

[✉]kisliakoa@mail.ru

Для цитирования: Кисляк О.А., Червякова Ю.Б. «Новые» молекулы в составе рациональных комбинаций антигипертензивных препаратов: вопросы выбора. Системные гипертензии. 2015; 12 (4): 42–45.

«New» molecules composed of rational combinations of antihypertensive drugs: issues of choice

O.A.Kislyak[✉], Yu.B.Chervyakova

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

The article discusses the factors that determine the choice of antihypertensive drugs, especially blockers of receptors of angiotensin and thiazide diuretics. The data about the peculiarities of azilsartan medoxomil, it differs from other sartans. Among the main properties of azilsartan medoxomil, which may determine his choice for the treatment of patients with arterial hypertension, is called the significant strength of the binding of blockers of receptors of angiotensin to AT₁ receptor and its duration of action, as well as special properties that improve tissue sensitivity to insulin. Discussed the feasibility of establishing fixed combinations azilsartan medoxomil with thiazide diuretics chlorthalidone.

Key words: arterial hypertension, angiotensin receptor blocker therapy, azilsartan medoxomil, thiazide diuretics, chlorthalidone.

[✉]kisliakoa@mail.ru

For citation: Kislyak O.A., Chervyakova Yu.B. «New» molecules composed of rational combinations of antihypertensive drugs: issues of choice. Systemic Hypertension. 2015; 12 (4): 42–45.

В настоящее время признано, что существует 5 основных классов антигипертензивных препаратов (АГП), способных в равной мере снижать артериальное давление (АД) и уменьшать частоту сердечно-сосудистых событий (ССС) [1–3]. К этим классам относятся тиазидные диуретики (ТД), β-адреноблокаторы, антагонисты кальция (АК), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА). Самые крупные из существующих метаанализов показывают отсутствие клинически значимых различий между этими классами препаратов [4]. По этой причине европейские и российские рекомендации вновь подтверждают, что представители этих классов могут быть одинаково рекомендованы для лечения артериальной гипертензии (АГ) как для начала, так и для поддерживающей терапии, как в монотерапии, так и в комбинациях АГП.

Несмотря на это, практически во всех рекомендательных документах, обновленных в 2013 и 2014 г., говорится о том, что существуют наиболее предпочтительные комбинации АГП, а именно комбинации блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) ИАПФ или БРА с ТД или АК [2, 5]. Это положение подтверждается не только большим количеством клинических исследований (PROGRESS, ADVANCE, HYVET, CAPPP, SCOPE, NORDIL, INVEST, ASCOT, ACCOMPLISH и др.), но и патогенетической основой регуляции АД, а именно участием в ней РААС, механизмов, определяющих объем циркулирующей крови, солечувствительность, общее периферическое сопротивление, тонус сосудистой стенки и др.

Есть еще одно обстоятельство, свидетельствующее о рациональности и «предпочтительности» данных комбина-

ций. Дело в том, что выбор класса АГП, по мнению экспертов Европейского общества кардиологов (ЕОК), должен быть основан на оценке конкретных ситуаций и на том, как препараты или классы АГП использовались в этих ситуациях в клинических исследованиях, а также на том, что эти препараты продемонстрировали более высокую эффективность при конкретных типах поражения органов-мишеней [2].

Еще одна рекомендация экспертов ЕОК и Российского медицинского общества по артериальной гипертонии (РМОАГ) касается использования фиксированных комбинаций (ФК) АГП. В рекомендациях РМОАГ сказано, что для комбинированной терапии АГ могут использоваться как свободные комбинации, так и ФК препаратов [1]. Однако предпочтение должно отдаваться ФК АГП, содержащим 2 препарата в одной таблетке. Отказаться от назначения ФК АГП можно только при абсолютной невозможности ее использования, так как ФК всегда будет рациональной, является самой эффективной стратегией достижения и поддержания целевого уровня АД, обеспечивает лучшее органопротективное действие и уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО), позволяет сократить количество принимаемых таблеток, что существенно повышает приверженность пациентов лечению [1, 3]. В связи с этим при назначении стартовой терапии пациентам с АГ все чаще делается выбор в пользу ФК блокаторов РААС с ТД или АК.

В реальной клинической практике накоплен большой опыт использования ФК ИАПФ с ТД или АК (периндоприл + индапамид, периндоприл + амлодипин, эналаприл + гидрохлоротиазид – ГХТ, лизиноприл + ГХТ, ли-

зиноприл + амлодипин и др.), а также ФК БРА с ТД или АК (лозартан + ГХТ, телмисартан + ГХТ, телмисартан + амлодипин, ирбесартан + ГХТ, ирбесартан + амлодипин и др.). Хорошо известно, что эти ФК позволяют повысить приверженность лечению, снизить риск развития ССО, вызвать регресс поражения органов-мишеней [6]. Устоявшиеся привычки и собственный многолетний опыт врачей зачастую тормозят использование в практической работе с пациентами с АГ свободных и ФК, в состав которых входят «новые» для российского здравоохранения молекулы АГП.

В 2015 г. в России появилась ФК Эдарби Кло, в состав которой входят сразу 2 «новых» для Российской Федерации АГП: БРА азилсартан медоксомил и ТД хлорталидон.

Азилсартан или азилсартан медоксомил представляет собой 8-й БРА. Основные характеристики азилсартана в сравнении с другими БРА представлены в таблице [7].

Азилсартана медоксомил представляет собой БРА для орального приема, используемый для лечения АГ. Азилсартан медоксомил (Эдарби) является пролекарством, которое после орального приема еще до всасывания быстро гидролизуется в желудочно-кишечном тракте до биоактивного азилсартана. Этот препарат лишь недавно, а именно в 2011 г., был зарегистрирован в США и Европе для лечения пациентов с АГ. В Японии это лекарство доступно в виде активного метаболита (азилсартан), отличающегося от азилсартана медоксомила.

При появлении новых АГП естественно возникает вопрос о том, какие отличия от существующих препаратов данного класса они имеют и какие основания могут быть у практикующего врача для назначения именно этого препарата. Ответы на данные вопросы мы можем найти в клинико-фармакологических характеристиках

препарата и результатах экспериментальных и клинических исследований.

Имеющаяся информация о характеристиках азилсартана медоксомила и результатах исследований, которые были с ним проведены, позволяют говорить о следующих особенностях данного препарата. В первую очередь следует отметить, что в серии исследований было показано, что азилсартан в большей степени способен блокировать AT_1 -рецепторы, чем ряд сравнивавшихся с ним сартанов, а именно олмесартан и валсартан. Объяснением этому является тот факт, что азилсартан демонстрирует более прочное прикрепление к AT_1 -рецептору и, что особенно важно, он медленнее диссоциирует после прикрепления к AT_1 -рецептору [8]. Как следствие, в клинических исследованиях азилсартана медоксомила в дозах 20, 40 и 80 мг показал большую антигипертензивную эффективность, что было отмечено в метаанализе рандомизированных контролируемых исследований азилсартана у пациентов с АГ [9]. Так в сравнительном исследовании с олмесартаном было показано, что азилсартан медоксомил, являясь БРА с высокой эффективностью и безопасностью, осуществляет больший гипотензивный эффект, чем олмесартан, при использовании обоих препаратов в максимальных дозах [10]. Данные свойства азилсартана медоксомила подробно освещались в предыдущих публикациях [11, 12].

Еще одним основанием к выбору азилсартана являются его способность влиять на клеточные механизмы формирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и чувствительность к инсулину, что видно из результатов экспериментальных исследований [8]. Удалось установить, что азилсартан медоксомил у экспериментальных животных уменьшает содержание ингибитора активатора плазминогена 1 в плазме, левом желудочке и аорте, что поло-

Характеристики БРА

	Биодоступность, %	Объем распределения	Период полувыведения, ч	Выведение Печень : почки
Азилсартана медоксомил	60	16 л	11	55:42
Кандесартана циклситил	42	0,13 л/кг	9–13	67:33
Эпросартан	13	308 л	5–7	90:10
Ирбесартан	60–80	53–93 л	12–20	80:20
Лозартан	33	12 л	4–6	60:35
Олмесартана медоксомил	26	15–20 л	12–15	35–49% почечный
Телмисартан	43	500 л	24	>98% печеночный
Валсартан	23	17 л	7	83:13

жительно влияет на атеросклеротические бляшки, стабилизируя их. Кроме того, препарат обладает плеiotропными свойствами влияния на сосуды, причем эти эффекты не полностью зависят от блокады АТ₁-рецепторов. Азилсартан способствует дифференцировке адипоцитов в большей степени, чем валсартан и большинство БРА, что приводит к положительным метаболическим эффектам, в частности повышению уровня адипонектина и усилению чувствительности тканей к инсулину. Причем данный эффект в отличие от телмисартана не сопровождается активацией PPAR-γ-рецепторов.

Второй компонент ФК Эдарби Кло – ТД хлорталидон, который давно занял свои ведущие позиции среди препаратов данного класса в США и многих странах Европы. В России хлорталидон практически не использовался уже в течение 30 лет. В связи с этим данный препарат можно считать «новым» для врачей РФ, так как современная генерация терапевтов и кардиологов не имеет достаточного собственного опыта работы с этим ТД. Хорошо известно, что наиболее используемыми ТД являются ГХТ, хлорталидон и индапамид. В то же время необходимо отметить, что в большинстве ФК используется ГХТ, который после орального приема быстро всасывается, достигая пиковой концентрации в течение 2 ч. Хлорталидон в отличие от ГХТ достигает после орального приема пиковой концентрации через 2–6 ч, и, что особенно важно, время полувыведения препарата составляет около 42 ч, достигая значения 45–60 ч при длительном приеме. Натрийуретический эффект хлорталидона достигает максимума через 18 ч и длится более 48 ч. Наиболее безопасными дозами с позиций развития гипокалиемии являются дозы хлорталидона 12,5 и 25 мг [13]. Однако наибольшие отличия хлорталидона от ГХТ в том, что у данного препарата, как и у индапамида, имеются дополнительные свойства, а именно прямое сосудорасширяющее действие, которое связывают с влиянием на эндотелиальную функцию как за счет ингибирования карбоангидразы, так и в связи с увеличением синтеза оксида азота [14]. Немаловажным является и тот факт, что хлорталидон доказал свои положительные свойства при лечении пациентов с метаболическими нарушениями. Как известно, важным критерием эффективности лечения АГ, в том числе и у пациентов с сахарным диабетом (СД) типа 2, является снижение частоты ССО при минимальных побочных эффектах. Было показано, что применение ТД у больных СД типа 2 и АГ сопровождалось более высокой смертностью от ССЗ, чем у больных СД типа 2 и нелеченой АГ. Впоследствии было показано, что данное неблагоприятное влияние тиазидов обусловлено отрицательными метаболическими эффектами ГХТ в высоких дозах. Анализ результатов исследования SHER, в котором использовался ТД хлорталидон, не выявил повышения частоты ССО. Напротив, было отмечено их снижение, более заметное при АГ в сочетании с СД типа 2, чем при АГ без диабета. Объяснением этого результата было то, что гипотензив-

Рис. 1. АЗЛ-М/ХТД против ОЛМ-М/ГХТ: процент лиц, ответивших на лечение, через 12 нед [22].

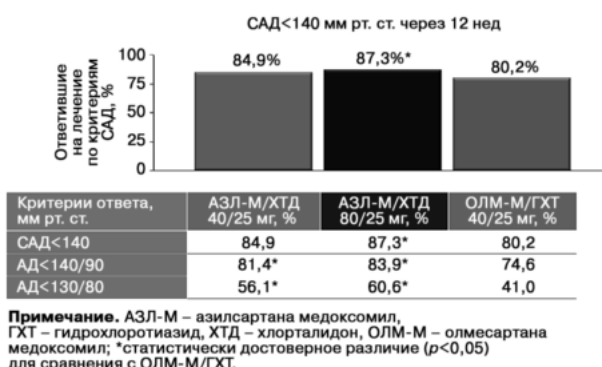


Рис. 2. АЗЛ-М/ХТД против АЗЛ-М/ГХТ: процент лиц, ответивших на лечение, до и после титрования [23].



ный эффект хлорталидона в низких дозах аналогичен эффекту высоких доз, а частота побочных эффектов при этом ниже, что свидетельствует о метаболической нейтральности низких доз хлорталидона [14, 15]. Важнейшим основанием к использованию в комбинациях АГП, как свободных так и фиксированных, хлорталидона справедливо считается результат исследования ALLHAT [16, 17]. Среди наиболее важных исследований доказательной кардиологии исследование ALLHAT занимает особое место. Это самое крупное из когда-либо проводившихся сравнительных двойных слепых исследований гипотензивной терапии. По его результатам был сделан вывод о том, что гипотензивная терапия ТД в большей степени снижает частоту развития ССЗ и требует меньше затрат по сравнению с терапией, основанной на применении ИАПФ или АГ. Несмотря на критическое отношение к данному выводу, которое высказывалось разными авторами, всеми безусловно признается, что именно использование хлорталидона в данном исследовании позволило получить результаты, ставящие всю группу ТД на равные с ИАПФ и АК позиции [18].

Таким образом, включение в ФК Эдарби Кло таких АГП, как БРА азилсартан медоксомил и ТД хлорталидон, является хорошим примером комбинации высокоэффективных с позиций снижения АД препаратов, сочетающих гипотензивный эффект с большой продолжительностью действия, возможностью использования у пациентов с метаболическими нарушениями, СД типа 2 и у лиц с высоким риском СД типа 2, а также у пациентов с поражением органов-мишеней на разных стадиях сердечно-сосудистого континуума из-за наличия у обоих препаратов плейотропных эффектов. Исключительной особенностью данной комбинации является то, что это первая ФК БРА с хлорталидоном.

Имеющиеся в настоящее время результаты исследований ФК Эдарби Кло позволяют говорить о появлении высокоэффективной комбинации. Первое исследование III фазы для оценки этой комбинации в рандоми-

зированном двойном слепом многоцентровом исследовании, в течение 6 нед сравнивающим 2 дозы азилсартана (40 и 80 мг) в комбинации с хлорталидоном 25 мг с монотерапией хлорталидоном 25 мг, было проведено в 2011 г. [19]. В последующем было выполнено исследование, в котором было показано, что каждая из ФК азилсартан медоксомил/хлорталидон, включающих различные дозы препаратов, была более эффективной в почасовом снижении систолического АД (САД), чем лечение отдельными компонентами [20]. В последующем были проведены многочисленные сравнительные исследования данной комбинации с комбинацией азилсартан медоксомин/ГХТ, а также с другим БРА (олмесартан) в сочетании с ГХТ. Эти исследования убедительно показали преимущества комбинации БРА (азилсартан медоксомила) именно с хлорталидоном [21] (рис. 1, 2).

Литература/References

1. Российское медицинское общество по артериальной гипертонии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертонии. 2010; 7 (3): 5–26. / Rossiiskoe meditsinskoe obshchestvo po arterial'noi gipertonii (RMOAG), Vserossiiskoe nauchnoe obshchestvo kardiologov (VNOK). Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii. Rossiiskie rekomendatsii (chetvertyi peresmotr). Sistemnye gipertenzii. 2010; 7 (3): 5–26. [in Russian]
2. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. Journal of Hypertension. 2013; 31: 1281–357.
3. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Клинические рекомендации, разработанные по поручению МЗ РФ. М., 2013. http://www.gipertonik.ru/clinical_recommendations/ / Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii. Klinicheskie rekomendatsii, razrabotannye po porucheniiu MZ RF. M., 2013. http://www.gipertonik.ru/clinical_recommendations/ [in Russian]
4. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. BMJ 2009; 338: b1665.
5. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults: Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA 2014; 311 (5): 507–20. doi:10.1001/jama.2013.284427.
6. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. Hypertension 2010; 55 (2): 399–407.
7. Farsang C. Indications for and utilization of angiotensin receptor II blockers in patients at high cardiovascular risk. Vasc Health Risk Manag 2011; 7: 605–22.
8. Kajiyama T, Ho C, Wang J et al. Molecular and cellular effects of azilsartan: a new generation angiotensin II receptor blocker. J Hypertens 2011; 29: 2476–83.
9. Takagi H, Mizuno Y, Niwa M et al for the ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. A meta-analysis of randomized controlled trials of azilsartan therapy for blood pressure reduction. Hypertension Research advance online publication, 10 October 2013; doi:10.1038/hr.2013.142
10. Bakris GL, Domenic Sica D, Weber M et al. The Comparative Effects of Azilsartan Medoxomil and Olmesartan on Ambulatory and Clinic Blood Pressure. J Clin Hypertens 2011; 13 (2): 81–8.
11. Кобалава ЖД, Виллевалде С.В. Азилсартан медоксомил: новые возможности в лечении артериальной гипертонии. Фармакологические свойства. doi: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2014.12.57-62> / Kobalava Zh.D., Villeval'de S.V. Azilsartana medoksomil: novye vozmozhnosti v lechenii arterial'noi gipertonii. Farmakologicheskie svoystva. doi: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2014.12.57-62> [in Russian]
12. Остроумова О.Д. Азилсартан – новый представитель класса блокаторов рецепторов к ангиотензину II. doi: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2014.9.65-71> / Ostroumova O.D. Azilsartan – novyi predstavitel' klassa blokatorov retseptorov k angiotenzinu II. doi: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2014.9.65-71> [in Russian]
13. Barrios V, Escobar C. Which thiazide to choose as add-on therapy for hypertension? Integrated Blood Pressure Control 2014; 7: 35–47.
14. Roush GC, Buddhharaju V, Ernst ME, Holford TR. Chlorthalidone: Mechanisms of Action and Effect on Cardiovascular Events. Curr Hypertens Rep; 2013; 15: 514–21. doi 10.1007/s11906-013-0372-1.
15. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by anti-hypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA 1991; 265 (24): 3255–64.
16. Wright Jr JT, Probstfield JL, Cushman WC et al. ALLHAT findings revisited in the context of subsequent analyses, other trials, and meta-analyses. Arch Intern Med 2009; 169 (9): 832–42.
17. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002; 288: 2981–97.
18. Weber MA. The ALLHAT report: A case of information and misinformation. J Clin Hypertens 2003; 5: 9–13.
19. Clinicaltrials.gov. Efficacy and safety of azilsartan medoxomil co-administered with chlorthalidone in participants with essential hypertension. Study NCT00591773. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00591773?term=NCT00591773&rank=1>. Accessed December 13, 2011.
20. Sica D, Bakris GL, White WB et al. Blood pressure-lowering efficacy of the fixed-dose combination of azilsartan medoxomil and chlorthalidone: a factorial study. J Clin Hypertens (Greenwich) 2012; 14: 284–92.
21. Cheng JWM. Azilsartan/chlorthalidone combination therapy for blood pressure control. Integrated Blood Pressure Control 2013; 6: 39–48.
22. Cushman WC et al. Hypertension 2012; 60: 310–8.
23. Bakris G et al. Am J Med 2012; 125: 1229. e1-1229.e10.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кисляк Оксана Андреевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии лечебного фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: kisliakoa@mail.ru

Червякова Юлия Борисовна – канд. мед. наук, ассистент каф. факультетской терапии лечебного фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: chervyakova_j@mail.ru

Использование мельдония для улучшения адаптации пациентов с артериальной гипертензией и предиабетом к воздействию жары

М.Д.Смирнова[✉], О.Н.Свирида, Ф.Т.Агеев, Т.В.Фофанова, М.В.Вицня, Г.В.Михайлов

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

Цель: оценить влияние мельдония на состояние сердечно-сосудистой системы и качество жизни (КЖ) пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с нарушением углеводного обмена (предиабетом) в условиях летней жары.

Материалы и методы. 45 больных АГ 51–76 лет с предиабетом рандомизированы в группу активного ведения (М), в которой помимо базовой терапии получали в течение 3 летних месяцев мeldonium 1000 мг/сут, и контрольную (К). Проводились осмотр с определением индекса массы тела, измерение офисного артериального давления, биохимический анализ крови, измерение уровня гликированного гемоглобина, определение скорости пульсовой волны (СПВ), конечных продуктов гликации, анкетирование (визуальная аналоговая шкала – ВАШ оценки КЖ).

Результаты. Тенденции к снижению частоты сердечных сокращений во время жары в группе М. В сентябре – тенденция к повышению СПВ (ΔСПВсх. на 2-м визите – 1,7 м/с; $p=0,056$) в группе К. Показатели липидного и углеводного обмена не меняются. В обеих группах – тенденция к увеличению натрия во время жары, в группе М она сохранялась до сентября. Прирост натрия во время жары был больше в группе М (Δ2,0 ммоль/л vs 1,0 ммоль/л); $p=0,05$. В группе К – тенденция к снижению баллов по ВАШ с 70 до 55 ($p=0,07$), в группе М – к росту с 60 до 70 ($p=0,07$), различия между группами достоверны ($p=0,01$). В группе М тенденция сохранялась в сентябре.

Заключение. Мельдоний может быть использован как адаптоген в период летней жары у больных АГ в сочетании с предиабетом.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, мeldonium, волна жары, предиабет.

[✉]naliya1@yandex.ru

Для цитирования: Смирнова М.Д., Свирида О.Н., Агеев Ф.Т. и др. Использование мeldonium для улучшения адаптации пациентов с артериальной гипертензией и предиабетом к воздействию жары. Системные гипертензии. 2015; 12 (4): 46–51.

Using meldonium to improve adaptation of patients with hypertension and pre-diabetes to influence of heat

M.D.Smirnova[✉], O.N.Svirida, F.T.Ageev, T.V.Fofanova, M.V.Vitsnya, G.V.Mikhaylov

Russian Cardiological Scientific-Industrial Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a

Aim of the study was to evaluate the effect of meldonium the state of cardiovascular system and the quality of life of patients with arterial hypertension (AH) combined with pre-diabetes under the summer heat.

Materials and methods. 45 hypertensive patients 51–76 years old with pre-diabetes. randomized to active management (M), which in addition to basic therapy received during the 3 summer months meldonium 1000 mg/day, and a control (C). Body mass index, office blood pressure, blood chemistry, HbA_{1c}, pulse wave velocity (PWV), tissue glycation, visual analogue scale (VAS) were performed.

Results. The trend to lower heart rate during the heat of the group M. In September, a trend increase in PWV (ΔPWV=1.7 m/s; $p=0.056$) in group C. Lipid and carbohydrate metabolism do not change. In both groups the trend to an increase in the level of sodium in the heat, in group M it remained until September. Increase sodium during heat greater in group M (Δ2.0 mmol/l vs 1,0 mmol/l); $p=0.05$. In group C, tendency to decrease VAS scores from 70 to 55 ($p=0.07$) in group M trend to increase from 60 to 70 ($p=0.07$), the differences between the groups were significant ($p=0.01$). In group M trend continued in September.

Conclusion. Meldonium can be used as an adaptogen in the period of summer heat in patients with hypertension in combination with pre-diabetes.

Key words: arterial hypertension, meldonium, heat wave, pre-diabetes.

[✉]naliya1@yandex.ru

For citation: Smirnova M.D., Svirida O.N., Ageev F.T. et al. Using meldonium to improve adaptation of patients with hypertension and pre-diabetes to influence of heat. Systemic Hypertension. 2015; 12 (4): 46–51.

Согласно прогнозам климатологов, в результате потепления климата будет увеличиваться количество как отдельных дней с аномально высокими температурами, так и волн жары (heat wave) [1]. Данные эпидемиологических исследований подтверждают, что больные как сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), так и сахарным диабетом типа 2 (СД 2) относятся к группам риска во время волн жары [2–4]. Однако неизученным остается влияние высоких температур на пациентов с ССЗ с пограничными нарушениями углеводного обмена (НУО), так называемым предиабетом. Также недостаточно изучена возможность дополнительного профилактического назначения препаратов, повышающих устойчивость организма к стрессу (адаптогенов). Метаболическое средство мeldonium (Милдронат®, «Фармстандарт») повышает толерантность к физической нагрузке и улучшает качество жизни (КЖ). В условиях повышенной нагрузки мeldonium восстанавливает равновесие между доставкой и потребностью тканей в кислороде, устраняет накопление токсических продуктов обмена в клетках, защищая их от повреждения, а также оказывает тонизирующее влияние на организм [5]. В результате снижения концентрации карнитина усиленно синтезируется гамма-бу-

тиробетанин, индуцирующий синтез оксида азота (NO) и обладающий вазодилатирующими свойствами. В ряде экспериментальных и клинических исследований подтверждено позитивное воздействие мeldonium на метаболизм глюкозы и липидов [6, 7].

Цель работы: оценить влияние мeldonium на состояние сердечно-сосудистой системы и КЖ пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с НУО (предиабетом) в условиях летней жары.

Материал и методы

В исследование были включены 45 больных АГ в возрасте 51–76 лет с НУО, постоянно проживающих в Москве и Московской области на подобранной гипотензивной и гиполипидемической терапии. К пациентам с НУО (предиабетом) относятся лица с нарушенной толерантностью к глюкозе, нарушением гликемии натощак (глюкоза 5,9–6,9 ммоль/л) или гликированным гемоглобином (HbA_{1c} 5,7–6,4% [8]). В 2011 г. Всемирная организация здравоохранения приняла официальное решение, позволяющее применять HbA_{1c} как маркер для диагностики СД 2 и других НУО. Содержание конечных продуктов гликации (КПГАФ) оценивалось методом измерения ауто-

флуоресценции кожи на приборе AGE – reader (DiagnOptic, Голландия) и выражалось в условных единицах.

В исследование не включались пациенты с СД 1 и СД 2, острым коронарным синдромом или инсультом, перенесенными менее 6 мес назад, застойной сердечной недостаточностью, злокачественными новообразованиями, эндокринными заболеваниями в стадии декомпенсации, почечной недостаточностью (содержание креатинина в сыворотке более 133 мкмоль/л у мужчин и более 124 мкмоль/л у женщин), печеночной недостаточностью.

Больные методом таблиц были рандомизированы в 2 группы:

- пациенты **группы активного ведения (Милдронат®)** помимо базовой терапии (табл. 1) получали с 01.06.14 мельдоний (Милдронат®, «Фармстандарт») 500 мг по 2 капсулы утром в течение 3 летних месяцев;
- пациенты **контрольной группы (Контроль)** получали обычную терапию.

Группы были сопоставимы по основным клинико-демографическим показателям (см. табл. 1).

Дизайн исследования представлен на рис. 1.

- **I этап (исходно).** Май 2014 г. Отбор пациентов и их рандомизация в одну из двух групп: приема мельдония и группу контроля. С 01.06.14 – начало приема препарата.
- **II этап (1-й визит)** – во время волны жары. На основании многолетних наблюдений волной жары для Москвы предложено считать 5 последовательных дней или более со среднесуточной температурой выше 23,4°C [9]. Такая волна с максимальной температурой 32,9°C была зафиксирована с 28.07.14 по 6.08.14 (<http://www.pogodaiklimat.ru>). В данный период (период жары) проводились активный вызов участников исследования и их повторное обследование.
- **III этап (2-й визит).** Заключительное обследование в сентябре-октябре 2014 г.

Всем больным проводилось комплексное обследование, включающее осмотр с определением роста и массы тела, сбор анамнеза, элетрокардиографию, измерение офисного артериального давления (АД), биохимический

анализ крови, определение уровня HbA_{1c} (исходно и на 2-м визите), сфигмографию (определение скорости пульсовой волны – СПВ). Содержание КППаф оценивалось методом измерения аутофлуоресценции кожи на приборе AGE – reader (DiagnOptic, Голландия) и выражалось в условных единицах). Пациентам также предлагались для заполнения визуальная аналоговая шкала (ВАШ) оценки КЖ и по окончании исследования – специально разработанный нами опросник для лиц, подвергшихся воздействию жары. Как конечные точки рассматривались острые инфаркты миокарда, острые нарушения мозгового кровообращения, госпитализации, гипертонические кризы, вызовы скорой медицинской помощи.

Статистический анализ проводился с помощью пакета программ Statistica 6.0 для Windows. При анализе достоверности различий средних величин между группами при условии нормального распределения рассчитывали значения t-критерия Стьюдента для независимых выборок в предположении равенства дисперсий, и в таблицах приведено *p*-значение для соответствующей t-статистики. Сравнение значений с распределением признаков, отличным от нормального, проводилось с помощью критерия Манна–Уитни. Различия считали статистически достоверными при вероятности абсолютно случайного их характера, не превышающей 5% (*p* < 0,05). Для анализа корреляции использовался метод Спирмена. Сравнение распределения качественных признаков проводили с применением точного критерия Фишера. Непрерывные переменные, имеющие нормальное распределение или умеренно отклоняющиеся от нормального, представлялись как $M \pm \sigma$, где *M* – среднее и σ – стандартное отклонение. Непрерывные переменные, распределение которых отличалось от нормального, представлялись медианой и 95% доверительным интервалом медианы (25Q; 75Q).

Результаты

За весь период исследования не было ни одного случая инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения, а также госпитализаций ни по поводу ССЗ, ни по другим причинам. Было зафиксировано 2 гипертонических криза в группе активного ведения и 4 – в группе контроля в период жары, а также 2 и 4 гипертонических криза соответственно – в дни с температурой воздуха, отвечающей климатической норме. Побочных явлений терапии в ходе наблюдения не отмечалось. Пациенты групп сравнения на протяжении всего исследования получали сопоставимую базовую терапию (см. табл. 1).

В табл. 2. представлены гемодинамические показатели в группах сравнения.

В период волны жары динамики изучаемых показателей зафиксировано не было, за исключением тенденции к снижению частоты сердечных сокращений (ЧСС) в группе Милдронат®. В сентябре 2014 г. (2-й визит) в группе контроля отмечалась тенденция к повышению СПВ (АСПВисх. – 1,7 м/с); *p* = 0,056. Кроме того, в данный пе-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

	Группа Милдронат® (n=22)	Группа контроля (n=23)	<i>p</i>
Возраст, лет	64,3±6,2	65,4 ±6,9	Нд
Пол, муж/жен	11/11	10/13	Нд
Курение, %	4 (19,2%)	1 (17,7%)	Нд
ИМТ, кг/м²	29,4±4,4	31,1±4,1	Нд
Больные с ИБС, %	7 (31,2%)	6 (26,1%)	Нд
САД, мм рт. ст.	132,1±14,7	136,1±12,3	Нд
ДАД, мм рт. ст.	86,91±20,4	80,1±9,6	Нд
HbA _{1c} , %	6,29±0,45	5,92±0,75	Нд

Принимаемые препараты, %

β-АБ	72	72,2	Нд
ИАПФ + БРА	79,9	72,2	Нд
Диуретики	53,3	33,3	Нд
АКК	26,7	44,4	Нд
АСК	46,6	38,9	Нд
Статины	66,7	61,1	Нд

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, β-АБ – β-адреноблокаторы, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов 1-го типа к ангиотензину II, АКК – антагонисты кальциевых каналов, АСК – ацетилсалициловая кислота, Нд – недостоверно.

Рис. 1. Дизайн исследования.



Таблица 2. Изменение гемодинамических показателей у больных, принимавших адаптогенный препарат (мельдоний) и не получавших его

	Группы	Исходно	1-й визит (жара)	Δ исх. – 1-й визит	p (на 1-м визите)	2-й визит	Δ исх. – 2-й визит	p (на 2-м визите)
САД, мм рт. ст.	Милдронат® (n=22)	132,1±14,7	128,7±16,5	-7,0 (-15,0; 13,0)	Нд	133,0±20,8	-0,5 (-10,0; 9,0)	Нд
	Контроль (n=23)	136,1±12,3	133,1±17,7	-2,0 (-11,0; 5,0)	Нд	146,7±28,9	0,0 (-10,0; 24,0)	Нд
ДАД, мм рт. ст.	Милдронат® (n=22)	86,91±20,4	81,1±8,9	-2,0 (-9,0; 12,0)	Нд	82,9±9,6	0,0 (-6,0; 9,0)	Нд
	Контроль (n=23)	80,1±9,6	81,1±10,4	5,0 (0,0; 10,0)	Нд	82,1±10,2	0,0 (-2,0; 0,5)	Нд
ЧСС, уд/мин	Милдронат® (n=22)	63,2±6,9	61,3±7,3	-4,0 (-6,0; -1,0)	0,06	59,9±8,9	-5,5 (-11,0; 3,5)	0,06
	Контроль (n=23)	69,1±9,3	65,5±8,5	0,0 (-4,0; 2,0)	Нд	63,5±8,3	-2,5 (-7,5; 0,0)	0,052
СПВ м/с	Милдронат® (n=22)	14,7±1,6	14,4±1,8	-0,2 (-1,2; 0,7)	Нд	15,0±2,1	-0,7 (-2,2; 1,7)	Нд
	Контроль (n=23)	14,1±1,9	15,3±2,1	0,2 (-1,1; 1,0)	Нд	16,6±3,6	1,7 (0,7; 8,6)	0,056

Таблица 3. Динамика показателей липидного, углеводного и электролитного обмена у больных, принимавших адаптогенный препарат (мельдоний) и не получавших его

	Группы	Исходно	1-й визит (жара)	Δ исх. – 1-й визит	p (на 1-м визите)	2-й визит, баллы	Δ исх. – 2-й визит	p (на 2-м визите)
Глюкоза, ммоль/л	Милдронат® (n=22)	6,12±0,51	6,06±0,67	-0,1 (-0,3; 0,2)	Нд	6,35±0,61	0,3 (-0,1; 0,4)	Нд
	Контроль (n=23)	6,20±0,51	6,18±0,65	-0,1 (-0,2; 0,0)	Нд	6,23±0,73	-0,1 (-0,1; 0,4)	Нд
HbA _{1c} , %	Милдронат® (n=22)	6,29±0,45	–	–	–	6,27±0,28	0,07 (-0,333; 0,33)	Нд
	Контроль (n=23)	5,92±0,76	–	–	–	5,78±0,60	0,07 (-0,06; 0,11)	Нд
ОХС, ммоль/л	Милдронат® (n=22)	4,64±0,80	4,33±0,47	-0,2 (-0,8; 0,1)	Нд	4,12±0,35	0,0 (-0,7; 0,2)	Нд
	Контроль (n=23)	4,81±0,71	4,68±0,90	0,1 (-0,9; 1,21)	Нд	4,56±1,02	0,2 (-0,8; 0,70)	Нд
ТГ, ммоль/л	Милдронат® (n=22)	1,75±1,03	1,47±0,76	-0,3 (-0,9; 0,0)	Нд	1,89±1,4	-0,3 (-0,7; 0,6)	Нд
	Контроль (n=23)	1,43±0,40	1,25±0,89	-0,1 (-0,2; 0,68)	Нд	1,36±0,57	0,0 (-0,1; 0,5)	Нд
Калий, ммоль/л	Милдронат® (n=22)	4,19±0,46	4,36±0,59	0,2 (0,1; 0,4)	Нд	4,34±0,26	0,4 (0,2; 0,5)	0,002
	Контроль (n=23)	4,50±0,35	4,55±0,55	-0,3 (-0,3; 0,2)	Нд	4,59±0,27	0,1 (-0,1; 0,4)	0,08
Натрий, ммоль/л	Милдронат® (n=22)	140,5±2,3	142,2±3,1	2,0 (-0,0; 2,0)	0,099	142,8±4,6	4,5 (3,0; 5,0)	0,08
	Контроль (n=23)	142,8±2,3	144,2±1,6	1,0 (1,0; 3,0)	0,053	141,6±3,5	1,8 (-0,8; 2,8)	Нд

Примечание. ОХС – общий холестерин, ТГ – триглицериды.

*p=0,05 между группами.

риод в обеих группах прослеживалась тенденция к снижению ЧСС по сравнению с исходным.

Динамика показателей липидного, углеводного и электролитного обмена представлена в табл. 3.

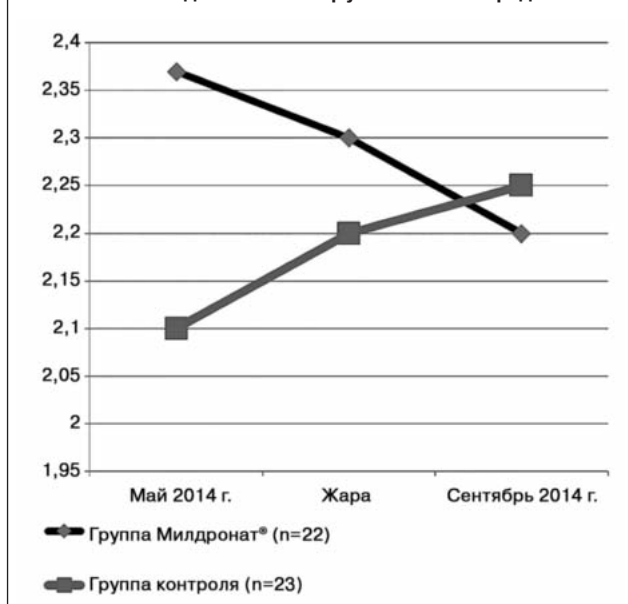
В обеих группах не было отмечено динамики углеводного и липидного обмена ни на пике жары, ни во время сезонного похолодания в сентябре 2014 г. В обеих группах отмечалась тенденция к увеличению концентрации натрия во время волны жары, что соответствует адаптивным реакциям, описанным у здоровых лиц [10]. В группе приема мельдония эта тенденция сохранялась до сентября. Причем прирост концентрации натрия во время волны жары был больше в группе приема мельдония (Δ 2,0 ммоль/л по сравнению с 1,0 ммоль/л соответственно); p=0,05.

В обеих группах отмечалось увеличение концентрации калия ко 2-му визиту – достоверное в группе активного ведения и носившее характер тенденции – в группе контроля.

Достоверной динамики КПАф в обеих группах не было (рис. 2).

Динамика КЖ в период жары носила разнонаправленный характер. Если в группе контроля имела тенденция к снижению баллов по ВАШ с 70 до 55 (p=0,07), то на фоне приема мельдония, напротив, отмечалась тенденция к их росту с 60 до 70 (p=0,07); табл. 4, рис. 3. Различия между группами достоверны (p=0,01). С наступлением сезонного похолодания КЖ вернулось к исходному уровню в группе контроля и продолжило расти в группе приема мельдония.

Рис. 2. Сезонная динамика КПАф у больных АГ и предиабетом.

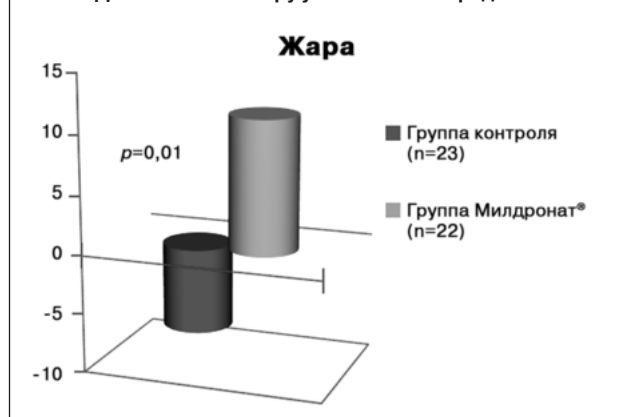


Обсуждение

Практически при всех хронических заболеваниях период аномальной жары сопряжен с дополнительным риском смерти или обострения. Так, по данным эпидемиологических исследований, наличие ССЗ, таких как АГ, ишемическая болезнь сердца (ИБС), постинфарктный кардиосклероз, сердечная недостаточность, – один из важнейших факторов, ухудшающих адаптацию к аномально высоким температурам и увеличивающий риск связанной с жарой смертности в 1,4–2,8 раза [2, 3]. Наличие СД 2 у лиц с ССЗ – это дополнительный фактор риска, который ассоциируется с увеличением количества сердечно-сосудистых осложнений во время аномальной жары [4]. Одной из причин этого является сосудистая микроангиопатия, препятствующая адекватной периферической вазодилатации, необходимой для эффективной терморегуляции. Можно предположить, что этот фактор начинает действовать уже на стадии предиабета. Как показало наше исследование, у лиц с предиабетом, вошедших в группу контроля, отсутствовала динамика ряда показателей, свойственная как здоровым лицам [10], так и больным АГ [11, 12]. Во время жары у них не отмечалось снижения АД, ЧСС, СПВ, что можно расценить как нарушение процессов адаптации. Мало того, ко 2-му визиту отмечается увеличение СПВ, что свидетельствует о повышении сосудистой жесткости. Это повышение не было обусловлено ни ростом цифр АД, ни изменениями показателей углеводного либо липидного обмена, ни накоплением КПА в тканях, поскольку эти параметры достоверно не изменились. Тенденция к повышению концентрации натрия, сохраняющаяся до конца лета, соответствует нормальной адаптивной реакции, цель которой – поддержание постоянства водного баланса организма. В то же время снижение КЖ в период волны жары говорит о несовершенстве адаптивных механизмов у этой категории пациентов. Подтверждает это и возникновение гипертонических кризов на фоне подобранной гипотензивной терапии, что можно расценить как срыв адаптации.

Учитывая это, целесообразным представляется изучение эффективности дополнительного профилактического назначения препаратов, повышающих устойчивость организ-

Рис. 3. Динамика КЖ в жару у больных АГ и предиабетом.



ма к стрессу, так называемых адаптогенов. Возможно несколько точек приложения для действия этих препаратов:

1. Улучшение периферической вазодилатации.
2. Коррекция окислительного стресса.
3. Нормализация электролитного баланса.

Периферическая вазодилатация – самый первый ответ организма на повышение внешней температуры. В результате расширения артериол кожи и подкожной клетчатки увеличивается их кровенаполнение и как следствие – температура кожи [10]. Это способствует отдаче организмом тепла путем конвекции, теплопроводения и радиации. Именно этот механизм в первую очередь страдает в результате эндотелиальной дисфункции у пожилых людей, больных ССЗ и СД, делая их более уязвимыми. Применение индукторов синтеза NO, таких как мельдоний, позволяет улучшить эндотелиальную функцию, а значит, тепловую адаптацию. NO обладает так называемым стресслимитирующим действием [13], ограничивает активацию симпатoadреналовой системы (САС) за счет угнетения выброса катехоламинов из надпочечников и нервных окончаний [14], угнетение синтеза NO приводит, напротив, к активации САС [15]. Также NO способен уменьшать окислительный стресс за счет увеличения активности антиоксидантных ферментов [16] и экспрессии генов, кодирующих эти ферменты. Кроме того, NO сам по себе обладает антиоксидантными свойствами [17]. Роль окислительного стресса в реакции организма как у здоровых лиц, так и пациентов с ССЗ была доказана в ряде исследований так же, как и положительное влияние мельдония [18, 19]. Таким образом, NO может влиять на интенсивность реакции организма на стресс, ограничивая активность периферических звеньев стресс-системы. Мельдоний с его антиоксидантными и NO-протективными свойствами представляется достойным кандидатом на роль адаптогенного препарата, позволяющего пациентам группы риска перенести жару с наименьшими «потерями». Его антистрессовые свойства ранее были подтверждены в экспериментах на животных и отдельных клинических исследованиях. Так, у подверженных стрессу животных Милдронат® оказывал влияние на САС, способствуя аккумуляции катехоламинов в мозге и надпочечниках. Милдронат® также оказывал воздействие на индуцированные стрессом соматические сдвиги [20]. Применение Милдроната у больных АГ оказывает позитивное воздействие на центральные механизмы регуляции вегетативной нервной системы [13]. В нашем исследовании отмечается тенденция к снижению ЧСС в группе активного ведения, что свидетельствует об уменьшении активности

Таблица 4. Динамика КЖ у больных, принимавших адаптогенный препарат (Милдронат®) и не получавших его

	Группы	Исходно	1-й визит (жара)	p (на 1-м визите)	2-й визит, баллы	p (на 2-м визите)
ВАШ, баллы	Милдронат®	60,0 (50,0; 67,5)	70,0 (60,0; 80,0)	0,06	77,0 (65,0; 90,0)	0,06
	Контроль	70,0 (55,0; 70,0)	55,0 (50,0; 65,0)	0,07	72,5 (57,5; 85,0)	Нд

САС и соответствует, как уже говорилось, физиологической реакции тепловой адаптации.

В наших предыдущих работах мы получили доказательство благоприятного влияния мельдония на электролитный обмен в условиях аномальной жары у больных ССЗ [19]. В настоящем исследовании мы также получили более выраженное повышение концентрации натрия на фоне приема мельдония, что свидетельствует об адекватном ответе выделительной и гуморальной систем на экстремальные внешние воздействия. Также в этой группе обнаружен достоверный прирост концентрации калия, что, по данным предыдущих исследований, ассоциируется с лучшей переносимостью волны жары [11, 12].

Оптимизация процессов адаптации закономерно приводит к улучшению КЖ пациентов, получавших

мельдоний. КЖ в этой группе в отличие от группы контроля повышалось в период жары, что отразилось в росте баллов по ВАШ. Улучшению КЖ на фоне приема Милдроната, по всей видимости, способствовали нормализация вегетативных процессов, снижение ЧСС, повышение уровня калия плазмы крови. Что особенно важно, КЖ пациентов продолжало расти и во время сезонного похолодания в сентябре месяце. О лучшей адаптации к изменениям погоды как в период жары, так и при похолодании свидетельствует и меньшее количество гипертонических кризов в группе активного ведения.

Таким образом, мельдоний (Милдронат®, «Фармстандарт») может быть использован как адаптоген в период летней жары у пациентов с ССЗ в сочетании с предиабетом.

Литература/References

1. Climate change and communicable diseases in the EU Member States. Hand book for national vulnerability, impact and adaptation assessments. European Centre for Diseases Prevention and Control 2010.
2. Bouchama A, Dehbi M, Mohamed G et al. Prognostic factors in heat wave-related deaths: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007; 167: 2170–6.
3. Hausfater P, Megarbane B, Dautheville S et al. Prognostic factors in non-exertional heat stroke. *Intensive Care Med* 2010; 36 (2): 272–80/
4. Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д., Галанинский П.В. Оценка непосредственного и отсроченного воздействия аномально жаркого лета 2010 г. на течение сердечно-сосудистых заболеваний в амбулаторной практике. *Терапевт. арх.* 2012; 8: 45–51. / Ageev F.T., Smirnova M.D., Galaninskii P.V. Otsenka neposredstvennogo i otsrochnennogo vozdeistviia anomal'no zharkogo leta 2010 g. na techenie serdechno-sosudistykh zabolevaniy v ambulatornoi praktike. *Terapevt. arkh.* 2012; 8: 45–51. [in Russian]
5. Калвиниш И.Я. Милдронат – механизм действия и перспективы его применения. Рига, 2002. / Kal'vin'sh I.Ia. Mildronat – mekhanizm deistviia i perspektivy ego primeneniia. Riga, 2002. [in Russian]
6. Соколовска Е., Калвиниш И. Милдронат® при сахарном диабете II типа. Данные экспериментальных и клинических исследований. Рига, 2013. / Sokolovska E., Kalvin'sh I. Mildronat® pri sakharnom diabete II tipa. Dannye eksperimental'nykh i klinicheskikh issledovaniy. Riga, 2013. [in Russian]
7. Тюрников П.Ю. Влияние Милдроната на показатели липидного профиля и функции эндотелия у больных стабильной стенокардией напряжения. Фундаментальные исследования. 2004; 4: 42–3. / Tiurikov P.Iu. Vliianiia Mildronata na pokazateli lipidnogo profil'a i funktsii endoteliia u bol'nykh stabil'noi stenokardiei napriazheniia. *Fundamental'nye issledovaniia*. 2004; 4: 42–3. [in Russian]
8. Standards of Medical Care in Diabetes – 2013. American Diabetes Association. http://care.diabetesjournals.org/content/36/Supplement_1/S11.fu 03.08.15
9. Ревич Б.А., Малеев В.В. Изменения климата и здоровье населения России: анализ ситуации и прогнозные оценки. М.: Ленанд, 2011. / Revich B.A., Maleev V.V. Izmeneniia klimata i zdorov'e naseleniia Rossii: analiz situatsii i prognozye otsenki. M.: Lenand, 2011. [in Russian]
10. Гора Е.П. Экология человека. М.: Дрофа, 2007. / Gora E.P. Ekologiya cheloveka. M.: Drofa, 2007. [in Russian]
11. Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д., Свирида О.Н. и др. Влияние повышения температуры воздуха на электролитный баланс, гемодинамику и качество жизни больных артериальной гипертензией и возможность профилактического использования препарата Панангин. *РМЖ*. 2013; 3: 159–64. / Ageev F.T., Smirnova M.D., Svirida O.N. i dr. Vliianie povysheniia temperatury vozdukha na elektrolitnyi balans, gemodinamiku i kachestvo zhizni bol'nykh arterial'noi gipertoniei i vozmozhnost' profilakticheskogo ispol'zovaniia preparata Panangin. *RMZh*. 2013; 3: 159–64. [in Russian]
12. Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д., Свирида О.Н. и др. Влияние летней жары на состояние здоровья пациентов с умеренным и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. *Кардиоваск. терапия и профилактика*. 2013, 12 (4): 56–61. / Ageev F.T., Smirnova M.D., Svirida O.N. i dr. Vliianie letnei zhary na sostoianie zdorov'ia patsientov s umerennym i vysokim riskom serdechno-sosudistykh oslozhnenii. *Kardiovask. terapiia i profilaktika*. 2013, 12 (4): 56–61. [in Russian]
13. Малышев И.Ю., Манухина Е.Б. Стресс, адаптация и оксид азота. *Биохимия*. 1998; 63 (7): 992–1006. / Malyshev I.Iu., Manukhina E.B. Stress, adaptatsiia i oksid azota. *Biokhimiia*. 1998; 63 (7): 992–1006. [in Russian]
14. Addicks K, Bloeh W, Feelisch M. Nitric oxide modulates sympathetic neurotransmission at the prejunctional level. *Microscopy Res Tech* 1994; 29: 161–8.
15. Zanchi A, Schaad NC, Osterheld MC et al. Effect of chronic NO synthase inhibition in rats on renin-angiotensin system and sympathetic nervous system. *Am J Physiol* 1995; 37: H2267–73.
16. Dobashi K, Pahan K, Chahal I, Singh I. Modulation of endogenous anti oxidant enzymes by nitric oxide in rat C-6 gliyal cells. *J Neurochem* 1997; 68: 1806–903.
17. Kanner J, Harel S, Granit R. Nitric oxide as an antioxidant. *Arch Bio Chem Biophys* 1991; 289: 130–6.
18. Смирнова М.Д., Коновалова Г.Г., Тихазе А.К. и др. Влияние летней жары на показатели окислительного стресса у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Кардиол. вестн.* 2013; 1: 18–22. / Smirnova M.D., Konovalova G.G., Tikhaze A.K. i dr. Vliianie letnei zhary na pokazateli oksidativ'nogo stressa u patsientov s serdechno-sosudistymi zabolevaniiami. *Kardiolog. vestn.* 2013; 1: 18–22. [in Russian]
19. Смирнова М.Д., Свирида О.Н., Вицень М.В. и др. Использование мельдония для улучшения адаптации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями к воздействию жары и коррекции связанного с ней окислительного стресса. *Кардиология*. 2014; 7: 53–9. / Smirnova M.D., Svirida O.N., Vitsenia M.V. i dr. Ispol'zovanie mel'doniia dlia uluchsheniia adaptatsii patsientov s serdechno-sosudistymi zabolevaniiami k vozdeistviu zhary i korrektsii svyazannogo s nei oksidativ'nogo stressa. *Kardiologiya*. 2014; 7: 53–9. [in Russian]
20. Германе С.К., Берзиня Д.А. Влияние Милдроната на содержание катехоламинов и изменения в органах белых крыс при стрессе. *Эксперим. и клин. фармакотерапия*. Рига: Зинатне, 1991; 19: 51–6. / Germane S.K., Berzinia D.A. Vliianie Mildronata na sodержanie katekholaminov i izmeneniia v organakh bel'nykh krys pri stresse. *Eksperim. i klin. farmakoterapiia*. Riga: Zinatne, 1991; 19: 51–6. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Смирнова Мария Дмитриевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-диспансерного отд. ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: naliya1@yandex.ru

Свирида Ольга Николаевна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. научно-диспансерного отд. ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Агеев Фаиль Таипович – проф., д-р мед. наук, рук. научно-диспансерного отд. НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Фофанова Татьяна Вениаминовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-диспансерного отд. ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Вицень Марина Вячеславовна – канд. мед. наук, науч. сотр. научно-диспансерного отд. ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Михайлов Григорий Викторович – лаборант-исследователь научно-диспансерного отд. ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Ишемия миокарда у пациентов с легочной артериальной гипертензией

О.А.Архипова[✉], Т.В.Мартынюк, Э.Г.Валеева, Г.В.Рябыкина, Л.Е.Самойленко, В.Б.Сергиенко, И.Е.Чазова

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

Примерно треть пациентов, страдающих легочной гипертензией, предъявляют жалобы на боли в прекардиальной области. Болевой синдром в грудной клетке у этих пациентов связывают с относительной коронарной недостаточностью вследствие низкого сердечного выброса, относительно слабым развитием коронарных коллатералей на фоне гипертрофии стенки правого желудочка или рефлекторного сужения коронарных артерий из-за перерастяжения легочной артерии (висцеро-висцеральный рефлекс), низкой сатурацией крови кислородом в далеко зашедшей стадии, а также компрессией ствола левой коронарной артерии дилатированным стволом легочной артерии. У многих из них при проведении электрокардиографии выявляются изменения, похожие на ишемические. Целью проведения данного исследования было выявление признаков ишемии миокарда у больных легочной артериальной гипертензией, а также оценка связи болевого синдрома с наличием ишемических изменений по данным 12-канального холтеровского мониторирования ЭКГ и синхронизированной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда с ⁹⁹Tc-МИБИ в покое и в сочетании с нагрузочными пробами.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, 12-канальное холтеровское мониторирование электрокардиограммы, синхронизированная однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда с ⁹⁹Tc-МИБИ в покое и в сочетании с нагрузочными пробами, болевой синдром в грудной клетке у больных легочной гипертензией, ишемия миокарда.

[✉]olga_ark@list.ru

Для цитирования: Архипова О.А., Мартынюк Т.В., Валеева Э.Г. и др. Ишемия миокарда у пациентов с легочной артериальной гипертензией. Системные гипертензии. 2015; 12 (4): 52–56.

Myocardial ischemia in patients with pulmonary arterial hypertension

O.A. Arkhipova[✉], T.V. Martyniuk, E.G. Valeeva, G.V. Ryabikina, L.E. Samoylenko, V.B. Sergienko, I.E. Chazova

Russian Cardiologica Scientific-Industrial Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, 3-ia Cherepkovskaya, d. 15a

the precordial region. Pain in the chest in these patients is associated with relative coronary insufficiency due to low cardiac output, a relatively weak development of coronary collaterals on the background of hypertrophy of the wall of the right ventricle or reflex constriction of the coronary arteries due to distension of the pulmonary artery (viscero-visceral reflex), lowest saturation of blood oxygen at an advanced stage, as well as compression of the left main coronary artery dilution in the pulmonary artery trunk. Many of them in electrocardiography revealed changes similar to ischemic. The purpose of this study was to identify signs of myocardial ischemia in patients with pulmonary arterial hypertension and evaluate the relationship of pain with the presence of ischemic changes according to 12 channel Holter ECG monitoring, and synchronized single photon emission computed tomography myocardial alone and in combination with load tests.

Key words: pulmonary arterial hypertension, 12-channel monitoring of electrocardiogram, single-photon emission computed tomography myocardial perfusion, pain syndrome in a thorax at patients with pulmonary hypertension, myocardium ischemia.

[✉]olga_ark@list.ru

For citation: Arkhipova O.A., Martyniuk T.V., Valeeva E.G. et al. Myocardial ischemia in patients with pulmonary arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2015; 12 (4): 52–56.

Легочная гипертензия (ЛГ) – это группа заболеваний, характеризующихся прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии (ЛА), которое приводит к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной гибели пациентов [1, 2].

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) представляет собой 1-ю группу в классификации ЛГ, является прекапиллярной формой и устанавливается при отсутствии других причин повышения давления в ЛА, таких как заболевания легких и левых отделов сердца, хроническая тромбоэмболия ЛА, заболевания с многофакторными механизмами ЛГ (5-я группа). ЛАГ представлена идиопатической ЛГ (ИЛГ); наследуемыми формами ЛАГ; ЛАГ, индуцированной приемом лекарств и токсинов, а также может быть ассоциирована с системными заболеваниями соединительной ткани (ЛАГ-СЗСТ), портальной гипертензией, ВИЧ-инфекцией, ЛАГ с врожденными пороками сердца (ЛАГ-ВПС; системно-легочные шунты) и шистосомозом [3].

Признаками неблагоприятного прогноза течения заболевания являются: наличие правожелудочковой сердечной недостаточности, высокое давление в правом предсердии (ПП), сниженный сердечный индекс и как следствие – уменьшенная функциональная способность миокарда желудочков, низкий функциональный класс (ФК), плохая толерантность к физическим нагрузкам [2]. Однако у пациентов, имеющих одинаковые показатели по данным объективного обследования, скорость прогрессирования заболевания может значительно различаться. В свя-

зи с этим в последнее время стало уделяться внимание оценке функциональной способности желудочков сердца [4], а также нарушению перфузии миокарда как левого (ЛЖ), так и правого желудочков (ПЖ) [5–7].

В ключе поиска новых предикторов плохого прогноза требуют большего внимания казавшиеся ранее неспецифическими жалобы лиц с ЛАГ на боли в области сердца. По данным Российского регистра пациентов с ЛАГ, в развернутой стадии заболевания 93% больных предъявляют жалобы на одышку, 61% – на общую слабость и быструю утомляемость, 47% – на сердцебиение, 34% – на боли в прекардиальной области [8].

Помимо заболеваний опорно-двигательного аппарата и в редких у этой категории больных случаях атеросклеротического поражения коронарного русла причинами болей в грудной клетке у пациентов с ЛГ являются относительная коронарная недостаточность вследствие низкого сердечного выброса, относительно слабого развития коронарных коллатералей на фоне гипертрофии стенки ПЖ или рефлекторного сужения коронарных артерий (КА) из-за перерастяжения ЛА (висцеро-висцеральный рефлекс), а также вследствие снижения сатурации крови кислородом в далеко зашедшей стадии [9]. Кроме того, компрессия КА (чаще ствола левой КА) дилатированным стволом ЛА также может вызывать болевой синдром в грудной клетке, особенно на фоне физической нагрузки [10].

Наиболее доступными методами верификации ишемических изменений являются электрокардиография

(ЭхоКГ) в динамике при возникновении болей, 12-канальное холтеровское мониторирование электрокардиограммы – ЭКГ (ХМ ЭКГ), стресс-эхокардиография и синхронизированная однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда с ^{99}Tc -МИБИ в покое и в сочетании с нагрузочными пробами (С-ОЭКТ).

Целью проведения данного исследования было выявление признаков ишемии миокарда у лиц с ЛАГ.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты с ЛАГ, чей диагноз был подтвержден в ходе госпитализации в лаборатории ЛГ ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России.

Кроме стандартного обследования с целью верификации диагноза им были выполнены ХМ ЭКГ и С-ОЭКТ в покое и в сочетании с нагрузочными пробами. В случае положительной нагрузочной пробы пациентам выполнялась коронарная ангиография для исключения стенозирующего атеросклеротического поражения коронарного русла.

Суточное мониторирование ЭКГ: 24-часовое мониторирование ЭКГ проводили на ООО «ДМС Передовые технологии» (Россия). ЭКГ регистрировали в 12-осевой системе отведений. Для обнаружения ишемических изменений *ST* использовалось усреднение комплексов *QRST* по коротким участкам ЭКГ («квантам»), состоящим из 8 последовательных кардиоциклов. Поквантовый анализ позволяет выявлять не только длительные (1 мин и более), но и короткие (10–20 с) эпизоды ишемии. Оценивали количество воспроизводимых за время мониторирования болевых и безболевых депрессий сегмента *ST* и их общую продолжительность в минутах. Критериями диагностической значимости ишемии миокарда являлась депрессия сегмента *ST* на 1 мм и более через 0,08 с от точки J при ее длительности не менее 1 мин и времени между отдельными эпизодами ишемии не менее 1 мин.

С-ОЭКТ проводили пациентам в покое и в сочетании с велоэргометрической (ВЭМ) пробой. Исследование перфузии миокарда выполняли по стандартной методике на двухдетекторной гамма-камере SKYLIGHT фирмы «Филипс» по двухдневному протоколу, согласно которому в 1-й день проводили исследование в покое через 60–90 мин после внутривенного введения 370–555 МБк ^{99}Tc -МИБИ, во 2-й – с нагрузочной пробой через 45–60 мин после введения радиологического фармакологического препарата (РФП) такой же активности. При нагрузочной С-ОЭКТ миокарда РФП вводили внутривенно при достижении критериев прекращения нагрузки во время ВЭМ-пробы. Обработку изображений осуществляли по 17-сегментарной модели для каждого желудочка с применением программ AutoSPECT + QGS, с помощью которых определяли локализацию, количественно оценивали распространенность (площадь в процентах от площади ЛЖ) и объем (мл) дефектов перфузии в разных стенках, фракцию выброса – ФВ (%), конечно-диастолический объем – КДО (мл), конечно-систолический объем – КСО (мл), ударный объем (мл) ЛЖ и ПЖ и объемные скорости, характеризующие систолическую и диастолическую функции обоих желудочков сердца: PER (максимальная скорость изгнания крови из желудочка сердца, измеряется в КДО/с); PFR (максимальная скорость наполнения желудочка сердца, измеряется в КДО/с); MFR/3 (средняя скорость наполнения желудочка в первую треть диастолы, измеряется в КДО/с); TTPF (время максимального наполнения желудочков от момента начала диастолы, измеряется в мс).

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи компьютерной программы SPSS Statistics 17.0 для Windows. В случае нормального распределения количественные переменные описывались как среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение от среднего арифметического значения (δ) – $M \pm \delta$. Для

оценки полученных результатов использовались методы статистического анализа: коэффициент корреляции Пирсона (анализ таблиц сопряженности), t -критерий Стьюдента, критерий Шефе для множественных сравнений (сравнение более чем двух групп).

Если выборки из переменных не соответствовали нормальному закону распределения, вычислялась медиана и 25 и 75-й процентиля (Me Q25–Q75), использовали непараметрические тесты: U -тест по методу Манна–Уитни (между группами), критерий Вилкоксона (для оценки динамики изменений), H -тест по Крускалу–Уоллису (сравнение более чем двух групп).

Различия считались статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$.

Результаты

В исследование проспективно были включены 28 пациентов с ИЛГ ($n=21$), ЛАГ-СЗСТ ($n=3$) и ЛАГ-ВПС ($n=4$), из них 27 женщин и 1 мужчина. Средний возраст на момент проведения исследования составил $38,1 \pm 1,5$ года, медиана длительности ЛГ – 5 (3–7,5) лет. Это были больные преимущественно со II ФК ЛГ (ФК ЛГ по классификации Всемирной организации здравоохранения – ФК ВОЗ – $2,2 \pm 0,6$); дистанция в тесте с 6-минутной ходьбой (Т6МХ) в среднем составляла $450,4 \pm 79$ м, одышка по шкале Борга – 3 (3–4) балла.

Ведущими были жалобы на одышку (у 27 из 28 пациентов), общую слабость ($n=24$), боли в грудной клетке ($n=20$), сердцебиение ($n=17$). У 11 больных имелись признаки недостаточности кровообращения в виде отеков нижних конечностей или наличия следового количества выпота в полости перикарда; еще у 4 лиц имелись признаки повышения центрального венозного давления по данным ЭхоКГ. Из 20 пациентов, предъявлявших жалобы на боли в области сердца, 17 характеризовали боль как давящую, сжимающую, связанную с физической нагрузкой, у 3 лиц боли имели интенсивный, «прокалывающий» характер, возникали без связи с физической нагрузкой.

При проведении ЭхоКГ все пациенты имели повышенное систолическое давление в ЛА (сердечное давление в ЛА – $87,8 \pm 30,1$ мм рт. ст.), признаки гипертрофии (толщина передней стенки ПЖ $0,8 \pm 0,2$ см) и дилатации ПЖ (переднезадний размер ПЖ $3,6 \pm 0,6$ см), расширения ствола ЛА ($3,3 \pm 0,5$ см), дилатации ПП (площадь ПП $25 \pm 8,8$ см²). Признаки относительной недостаточности трикуспидального клапана имелись у 16 пациентов. У 7 больных ЛЖ был менее 4,0 см за счет сдавления его расширенным правым, но в целом конечно-диастолический размер ЛЖ составил $4,3 \pm 0,5$ см. Сократительная функция ЛЖ была не нарушена, ФВ ЛЖ во всех случаях превышала 60%. Зон нарушенной локальной сократимости ЛЖ не было обнаружено ни у одного пациента.

При поведении ХМ ЭКГ средняя частота сердечных сокращений за сутки составила $67,3 \pm 13$ уд/мин, максимальная – $126,5 \pm 18,9$ уд/мин, минимальная – $58,3 \pm 12,6$ уд/мин. Ишемическая динамика сегмента *ST–T* была выявлена у 6 пациентов, имеющих типичный ангинозный характер болей, у 1 – с нетипичным болевым синдромом и 2 – без болевого синдрома. Лекарственные препараты сопутствующей терапии, потенциально улучшающие коронарное кровоснабжение, не препятствовали развитию ишемии у этих больных: из 9 пациентов с ишемической динамикой 4 получали β -адреноблокаторы и 4 – дигидропиридиновые антагонисты кальция.

По данным С-ОЭКТ в покое помимо ЛЖ у всех больных визуализировался и ПЖ сердца, что свидетельствовало о его гипертрофии. Однако, несмотря на хорошую визуализацию, в ряде случаев из-за невозможности разделения ПЖ и ЛЖ сердца вследствие особенностей анатомического положения увеличенного ПЖ не удалось произвести обработку скинтиграмм ПЖ сердца у 2 лиц с ИЛГ. Таким образом, в покое проанализированы результаты С-ОЭКТ миокарда у 26 пациентов.

Анализ показал, что неизменные сцинтиграммы ЛЖ в покое получены у 9 больных, у остальных выявлялись нарушения перфузии миокарда разной распространенности и степени выраженности. Общая площадь нарушений перфузии от площади ЛЖ составила 13,5% (норма – до 10%), выраженность (SRS) – 9,6 (норма – 4), что отражает в целом умеренную степень выраженности нарушений перфузии. При этом наибольшая распространенность нарушений перфузии выявлялась в перегородке и боковой стенке (22% от площади стенок), в меньшей степени – в передней стенке ЛЖ (12,5%). Возможно, полученные изменения отражают наличие участков формирования фиброза миокарда.

При оценке движения стенок ЛЖ показатели систолической функции были в пределах нормальных значений: ФВ ЛЖ составила в среднем 60% (48–70%), максимальная скорость изгнания крови (PER/КДО/с) – 3,45 (2,4–4,45). В то же время регистрировались признаки диастолической дисфункции ЛЖ: максимальная скорость наполнения ЛЖ (PFR/КДО/с), средняя скорость наполнения желудочка в первую треть диастолы (MFR/3/КДО/с) и время максимального наполнения желудочков от момента начала диастолы (TPPE, мс) составили 2,4 (1,16–4,76) КДО/с; 1,3 (0,28–2,8) КДО/с и 216 (87–448) мс соответственно.

Характерным для пациентов с ЛГ оказались малые объемы ЛЖ: КДО и КСО ЛЖ, которые составили 71,2 (44–107) и 27,8 (14–47) мл соответственно.

У большинства больных значимых локальных нарушений движения стенок ЛЖ не отмечалось. Регистрировалось преимущественно нарушение движения перегородки в виде гипокинеза (средний балл – 2,4 по 5-балльной шкале, где 0 – норма, 5 – дискинез).

Анализ томосцинтиграмм ПЖ, полученных при «ручной» обводке контура ПЖ и последующей обработке с помощью программы AutoQuant; QPS показал, что распространенность нарушений перфузии ПЖ больше, чем ЛЖ. Общая распространенность и выраженность изменений перфузии и площадь области нарушенной перфузии от площади ПЖ составили 17 и 29% соответственно. При этом практически в равной степени, патологические изменения выявлялись в перегородке, верхушке, боковой и передней стенках ЛЖ.

Анализ движения стенок обнаружил нарушение преимущественно систолической функции ПЖ. ФВ ПЖ в покое составила 33,4%, максимальная скорость изгнания крови – 1,7 (0,64–2,76) КДО/с. Объемные показатели КДО и КСО были выше по сравнению с ЛЖ и составили 107 (34–174) и 66 (20–122) мл. Показатели диастолической функции ПЖ, максимальная скорость наполнения, средняя скорость наполнения желудочка в первую треть диастолы и время максимального наполнения желудочка от момента начала диастолы составили 1,3 (0,26–2,16) КДО/с; 0,82 (0,28–1,71) КДО/с и 202 (92–307) мс соответственно.

При анализе движения стенок ПЖ отмечалось выраженное нарушение движения перегородки в виде выраженного гипокинеза и дискинеза (средний балл составил – 4,3 по 5-балльной шкале, где 0 – норма, 5 – дискинез).

С целью оценки резерва перфузии и функции миокарда у лиц с ЛГ были обследованы 11 больных, которым С-ОЭКТ миокарда выполнена в покое и в сочетании с пробой с физической нагрузкой на велоэргометре. У большинства пациентов проба с физической нагрузкой не была прекращена до достижения субмаксимальной частоты сердечных сокращений в связи с появлением одышки.

Исходно патологические сцинтиграммы ЛЖ выявлены у 8 из 11 пациентов. При этом общая распространенность, SRS и площадь (S) от площади ЛЖ составили 4,0% (0–13%) и 11,6% (0–26%) соответственно.

В ответ на нагрузку нормальные сцинтиграммы получены у 3 больных, у 2 – выявлялись признаки преходящей (обратимой) ишемии, у 6 – определялись смешанные нарушения перфузии: участки фиброза и ишемии.

Общая площадь области нарушенной перфузии от площади ЛЖ в ответ на нагрузку составила 12,2% (0–33%). Степень выраженности ишемической реакции у пациентов с ЛГ была слабовыраженной и умеренной (2 и 5 пациентов соответственно) и лишь у 1 больного – выраженной. При этом у данного пациента ФВ ЛЖ в ответ на нагрузку снизилась (58 и 51% соответственно). У 5 больных ФВ ЛЖ по сравнению с исследованием в покое возросла; у 5 – не изменилась, что также свидетельствует о снижении миокардиального сократительного резерва. В целом в обследуемой группе больных ФВ ЛЖ в ответ на нагрузку по отношению к исследованию в покое существенно не изменилась, хотя абсолютные значения ее стали выше и составили 62,6% (51–77%) и 60% (52–70%) соответственно.

При анализе перфузии ПЖ нормальное распределение РФП получено у 1 больного, у 2 пациентов выявлены признаки преходящей (обратимой) ишемии, у остальных регистрировались признаки фиброза и ишемии. Степень (глубина) выраженности ишемических изменений у лиц с ЛГ была разной: у 3 больных изменения были слабовыраженными, у 1 – умеренно выраженными, у остальных регистрировались выраженные глубокие изменения. Общая площадь нарушений перфузии от площади ПЖ в ответ на нагрузку составила 32,09% (33–47%), в покое – 28,5% (5–48%) соответственно.

ФВ ПЖ в ответ на нагрузку возросла у 3 больных, у 5 – снизилась, у 3 – не изменилась и составила в целом по группе 31,6% (14–55%), в покое – 33% (20–49%).

Нарушение перфузии миокарда в ответ на нагрузку было выявлено у 5 пациентов, предъявляющих жалобы на боли в грудной клетке и не имеющих приходящей депрессии сегмента ST–T по данным ХМ ЭКГ, у 2 пациентов без болей в грудной клетке и с наличием ишемических изменений сегмента ST–T при проведении ХМ ЭКГ и у 1 – без болей и ишемической динамики сегмента ST–T.

При тщательном сравнительном анализе групп больных с верифицированной ишемией миокарда и ее отсутствием при проведении ХМ ЭКГ или С-ОЭКТ особенностей ЭхоКГ, Т6МХ, ФК ВОЗ найдено не было.

Обсуждение

Изучение перфузии миокарда представляется перспективным направлением в ключе поиска новых предикторов неблагоприятного исхода заболевания, особенно если учитывать сообщения о развитии острого инфаркта миокарда ПЖ у лиц с ЛГ на фоне отсутствия коронарного атеросклероза [11].

Метод С-ОЭКТ, синхронизированный с ЭКГ, позволяет при однократном введении РФП одновременно получить информацию о распределении миокардиального кровотока, движении стенок ЛЖ, объемных параметрах, ФВ, показателях систолической и диастолической функции ЛЖ. Что касается ПЖ, то до настоящего времени стандартной методики, позволяющей с достоверностью оценить его кровоснабжение, к сожалению, не предложено. Прежде всего это связано с анатомическими особенностями ПЖ, его формой, тонкими стенками и положением по отношению к ЛЖ. В этой связи за последние годы было опубликовано несколько статей.

Первые попытки оценки перфузии ПЖ внушают оптимизм. Так G.DePuey и соавт. показали четкую связь между наличием гемодинамически значимого атеросклеротического поражения (стенозы 50% и более) правой КА и нарушениями перфузии ПЖ в покое или после проведения нагрузочной пробы. У пациентов с поражением только левой КА дефекты перфузии ПЖ не выявлялись [7].

Оценка перфузии миокарда ПЖ у пациентов с ИЛГ была предпринята A.Go'mez в 2001 г. По его данным, у всех пациентов при проведении С-ОЭКТ миокарда визуализировалось включение РФП в ПЖ, а у 39% (9 из 23) были выявлены признаки ишемии миокарда ПЖ [5].

При проведении данного исследования, несмотря на хорошую визуализацию обоих желудочков при оценке перфузии, мы столкнулись с рядом трудностей. Размеры ПЖ у больных оказались больше размеров ЛЖ, в связи с чем программа автоматически начала обсчет большей из камер сердца. Вместе с тем в ряде случаев в зону интереса попадали и ЛЖ, и ПЖ, вероятно, в связи с тем, что у пациентов с ЛГ выносящий тракт значительно расширен вследствие чего отсутствует замкнутый контур (овал), подобно ЛЖ, что является основой обработки томографических срезов. В таких случаях приходилось прибегать к «ручной» обводке контура ПЖ, что приводит к увеличению времени обработки и риску межоператорской ошибки. При наличии больших дефектов межжелудочковой перегородки интерпретировать изображения вовсе не представлялось возможным.

При обследовании лиц с ЛАГ в покое выявлены нарушения перфузии миокарда ЛЖ и преимущественно ПЖ, которые можно расценивать как участки фиброза разной степени выраженности и распространенности. У пациентов с ЛГ выявлялись преимущественно нарушения диастолической функции ЛЖ и систолической функции ПЖ сердца. Локальные нарушения перфузии и сократительной функции ЛЖ преимущественно носили умеренный характер и определялись чаще в области

перегородки. Нарушения перфузии ПЖ в покое более выражены по сравнению с ЛЖ и имели наибольшую распространенность в перегородке и передней стенке. Локальные нарушения движения стенок ПЖ также более выражены по сравнению с ЛЖ, максимальные изменения вплоть до дискинеза определялись в области перегородки.

В ответ на нагрузку установлены признаки начальной и умеренно выраженной коронарной недостаточности, вероятно, относительной на фоне сниженного сердечного выброса и наличия гипертрофии миокарда ПЖ.

Было отмечено снижение резерва перфузии ПЖ сердца, проявляющееся ишемической реакцией разной степени выраженности и сопровождающееся снижением миокардиального функционального резерва сократимости, которое проявлялось усугублением нарушений систолической функции ПЖ у большей части пациентов (8 из 13).

Таким образом, у 65% лиц с ЛГ выявлено нарушение перфузии ПЖ и в меньшей степени ЛЖ сердца. Результаты пилотной работы указывают на необходимость проведения дальнейших исследований, направленных на обнаружение ишемии миокарда, ее влияния на профиль клинко-гемодинамических параметров и прогноз больных.

Литература/References

1. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевт. арх.* 2014; 86 (9): 4–23. / Chazova I.E., Avdeev S.N., Tsareva N.A. et al. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu legochnoi gipertonii. *Tерапевт. arkh.* 2014; 86 (9): 4–23. [in Russian]
2. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Update 2009. European society of cardiology. *Eur Heart J* 2009; 30: 2493–537.
3. Simonneau G, Michael A, Gatzoulis MA, Adatia I. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 (25): D34–41.
4. Архипова О.А., Мартынюк Т.В., Самойленко Л.Е. и др. Роль радионуклидных методов исследования в оценке функциональной способности правого желудочка у больных с легочной гипертензией. *Мед. радиология и радиац. безопасность.* 2011; 56 (6): 57–64. / Arkhipova O.A., Martyniuk T.V., Samoilenko L.E. et al. Rol' radionuklidnykh metodov issledovaniia v otsenke funktsionalnoi sposobnosti pravogo zheludochka u bol'nykh s legochnoi gipertenziei. *Med. radiologiya i radiats. bezopasnost'.* 2011; 56 (6): 57–64. [in Russian]
5. Go'mez A, Bialostozky D, Zajarías A et al. Right ventricular ischemia in patients with primary pulmonary hypertension. *JACC* 2001; 38 (4): 1137–42.
6. Maeder MT, Stöckli M, Zellweger MJ. Myocardial perfusion SPECT features of severe pulmonary artery hypertension. *Kardiovaskuläre Medizin* 2007; 10: 113–4.
7. DePuey EG, Jones ME, Garcia EV. Evaluation of right ventricular regional perfusion with Technetium-99m-Sestamibi SPECT. *J Nucl Med* 1991; 32: 1199–205.
8. Архипова О.А., Валиева З.С., Мартынюк Т.В. и др. Особенности легочной артериальной гипертензии по данным Российского регистра. *Евразийский кардиол. журн.* 2014; 4: 44–53. / Arkhipova O.A., Valieva Z.S., Martyniuk T.V. et al. Oso-bennosti legochnoi arterial'noi gipertenzii po dannym Rossiiskogo registra. *Evrasiiskii kardiolog. zhurn.* 2014; 4: 44–53. [in Russian]
9. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е. Первичная легочная гипертензия. М.: Ноллидж, 1999. / Belenkov Ju.N., Chazova I.E. Pervichnaia legochnaia gipertenzia. M.: Nollidzh, 1999. [in Russian]
10. Varela SG, Orbea PM, Villab JA et al. Stenting in primary pulmonary hypertension with compression of the left main coronary artery. *Revista Española de Cardiología* 2004; 57: 695–8.
11. Coma-Canella I, Gamallo C, Martinez Onsurbe P, Lopez-Sendon J. Acute right ventricular infarction secondary to massive pulmonary embolism. *Eur Heart J* 1988; 9 (5): 534–40.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Мартынюк Тамара Витальевна – д-р мед. наук, рук. лаб. легочной гипертензии ФГБУ РКНПК

Валеева Эльвира Газинуровна – аспирант отд. гипертензии ИКК им А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Рябыкина Галина Владимировна – д-р мед. наук, проф. вед. науч. сотр. отд. новых методов диагностики ИКК им А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Самойленко Людмила Евгеньевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. радионуклидной диагностики ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Сергиенко Владимир Борисович – д-р мед. наук, проф., рук. отд. радионуклидной диагностики 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. E-mail: c34h@yandex.ru

Сопоставление векторкардиографических параметров со структурно-функциональным состоянием правого желудочка у пациентов с легочной гипертензией

Е.В.Блинова¹, Т.А.Сахнова¹, М.А.Саидова¹, А.С.Лоскутова¹, Г.В.Рябыкина¹, О.А.Архипова¹, Т.В.Мартынюк², В.Г.Трунов², Э.А.Айду², И.Е.Чазова¹

¹ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а;

²ФГБУН Институт проблем передачи информации им. А.А.Харкевича РАН. 127051, Россия, Москва, Большой Каретный пер., д. 19, стр. 1

Изменения векторкардиографического желудочкового градиента (VG) у пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) являются показателем перегрузки правого желудочка (ПЖ) и могут использоваться для оценки ее тяжести. Целью исследования было оценить взаимосвязь векторкардиографических показателей VG и пространственный угол *QRS-T* с эхокардиографическими показателями структурно-функционального состояния ПЖ.

У 30 пациентов с ЛАГ были оценены размеры ПЖ; амплитуда экскурсии фиброзного кольца трикуспидального клапана (TAPSE), относительное изменение площади ПЖ (FAC), систолическая скорость ПЖ (TDI-S'); продольная деформация (LS). VG и пространственный угол *QRS-T* рассчитывали с использованием ортогональных отведений, синтезированных из стандартной электрокардиографии.

Пространственная компонента VG-Y имела умеренную отрицательную корреляцию с LS ($r = -0,62$; $p < 0,005$); амплитуда VG и компоненты VG-X и VG-Y – положительные корреляции с FAC (r от 0,50 до 0,65; $p < 0,005$); амплитуда VG и компонента VG-Y – положительные корреляции с TDI-S' (r 0,58 и 0,53; $p < 0,005$), пространственный угол *QRS-T* – отрицательные корреляции с TAPSE ($r = -0,59$; $p < 0,005$), FAC ($r = -0,66$; $p < 0,005$) и TDI-S' ($r = -0,67$); $p < 0,005$.

У лиц с тяжелой ЛАГ VG и пространственный угол *QRS-T* коррелируют не только с размерами ПЖ и давлением в легочной артерии, но и с параметрами систолической функции ПЖ.

Ключевые слова: векторкардиография, желудочковый градиент, эхокардиография, систолическая функция правого желудочка.

✉trukhiniv@mail.ru

Для цитирования: Блинова Е.В., Сахнова Т.А., Саидова М.А. и др. Сопоставление векторкардиографических параметров со структурно-функциональным состоянием правого желудочка у пациентов с легочной гипертензией. Системные гипертензии. 2015; 12 (4): 57–60.

Comparison of vectorcardiographic parameters with structural-functional state of the right ventricle in patients with pulmonary hypertension

E.V.Blinova¹, T.A.Sakhnova¹, M.A.Saidova¹, A.S.Loskutova¹, G.V.Ryabykina¹, O.A.Arkipova¹, T.V.Martynuk², V.G.Trunov², E.A.Aidu², I.E.Chazova¹

¹Russian Cardiological Scientific-Industrial Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, 3-ia Cherepkovskaya, d. 15a;

²A.A.Kharkevich Institute for Information Transmission Problems of RAS. 127051, Russian Federation, Moscow, Bol'shoi Karetnyi per., d. 19, str. 1

Changes of the vectrocardiographic ventricular gradient (VG) in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) are indicative of right ventricular (RV) overload and may be used to assess its severity. The study aim was to evaluate interrelations between vectrocardiographic VG, spatial *QRS-T* angle and echocardiographic parameters of structural-functional state of the RV.

The following parameters were assessed in 30 PAH patients: RV dimensions; tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE); RV fractional area change (FAC); RV peak systolic annular velocity (TDI-S'), and longitudinal strain (LS). VG and spatial *QRS-T* angle were calculated using the orthogonal leads derived from standard echocardiography.

Spatial component VG-Y had moderate negative correlation with LS ($r = -0,62$; $p < 0,005$); VG magnitude, VG-X and VG-Y had positive correlations with FAC (r from 0.50 to 0.65; $p < 0,005$); VG magnitude and VG-Y had positive correlations with TDI-S' (0.58 and 0.53; $p < 0,005$); spatial *QRS-T* angle had negative correlation with TAPSE ($r = -0,59$; $p < 0,005$), FAC ($r = -0,66$; $p < 0,005$) and TDI-S' ($r = -0,67$); $p < 0,005$.

In patients with severe PAH, VG and spatial *QRS-T* angle correlate not only with RV dimensions and pulmonary artery pressure, but with parameters of RV systolic function.

Key words: vectorcardiography, ventricular gradient, echocardiography, right ventricular systolic function.

✉trukhiniv@mail.ru

For citation: Blinova E.V., Sakhnova T.A., Saidova M.A. et al. Comparison of vectorcardiographic parameters with structural-functional state of the right ventricle in patients with pulmonary hypertension. Systemic Hypertension. 2015; 12 (4): 57–60.

Введение

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – это синдром, характеризующийся прогрессирующим ремоделированием малых легочных артерий и артериол, что приводит к повышению легочного сосудистого сопротивления и в итоге – правожелудочковой сердечной недостаточности. По общепринятому определению ЛАГ диагностируют при среднем давлении в легочной артерии более 25 мм рт. ст., давления заклинивания менее или равно 15 мм рт. ст. и легочном сосудистом сопротивлении более 3 единиц Вуда [1]. Несмотря на существенный прогресс в лечении ЛАГ, достигнутый в последние годы, она остается тяжелым заболеванием с высокой смертностью.

Правожелудочковая недостаточность является основной причиной смерти пациентов с ЛАГ, при этом функция правого желудочка (ПЖ) – один из основных факторов, определяющих функциональный класс и выживаемость больных. Функция ПЖ потенциально может быть

улучшена за счет эффективной терапии. Тем не менее о механизмах правожелудочковой недостаточности при ЛАГ известно довольно мало [2, 3].

Эхокардиография (ЭхоКГ) – наиболее широко применяемый неинвазивный метод для оценки функции ПЖ, является относительно дорогим и трудоемким, требует высокой квалификации специалистов, а также при его использовании сталкиваются с трудностями у пациентов с плохим ультразвуковым окном. Обычные ЭхоКГ-критерии имеют низкую чувствительность и специфичность при диагностике гипертрофии ПЖ [4]. Было показано, что векторкардиографический желудочковый градиент (VG) может быть полезным для обнаружения перегрузки ПЖ и оценки ее тяжести [5, 6]. Было также обнаружено, что VG имеет прогностическое значение в отношении смертности у пациентов с ЛАГ [7]. Тем не менее в доступной литературе нет данных о взаимосвязи между VG и функцией ПЖ.

Целью исследования было оценить взаимосвязь между VG- и ЭхоКГ-параметрами систолической и диастолической функции ПЖ у лиц с ЛАГ.

Материалы и методы

Пациенты

В исследование были включены 30 лиц с ЛАГ, у которых были зарегистрированы цифровые электрокардиограммы (ЭКГ) и проведено комплексное ЭхоКГ-исследование. Критерии включения: наличие ЛАГ, подтвержденное клиническими и инструментальными данными, включая катетеризацию правых отделов сердца (среднее давление в легочной артерии более 25 мм рт. ст., давление заклинивания менее 15 мм рт. ст.); наличие цифровой ЭКГ и комплексного ЭхоКГ-исследования. Критерии исключения: 1) легочная гипертензия при патологии левых отделов сердца (2-я группа – легочная гипертензия по классификации Всемирной организации здравоохранения – ВОЗ); 2) плохое ультразвуковое окно. Идиопатическая ЛАГ была установлена у 25 пациентов. Четверо больных представляли другие подгруппы 1-й группы ЛАГ по классификации ВОЗ: ЛАГ при заболеваниях соединительной ткани (системная склеродермия) была выявлена у 2 пациентов, ЛАГ при врожденном пороке сердца (дефект межпредсердной перегородки) – у 1 больного и ЛАГ при портальной гипертензии – у 1 пациента. У 1 больного была обнаружена хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (4-я группа по классификации ВОЗ). Все пациенты получали терапию в соответствии с международными стандартами.

Эхокардиография

Комплексное ЭхоКГ-исследование, включающее тканевую доплерографию, проводили с применением ультразвукового аппарата экспертного уровня (Vivid 7; GE, США) в положении пациента лежа на левом боку. Все измерения были сделаны в соответствии с действующими рекомендациями Американского общества эхокардиографии [8]. Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) определялось как сумма трансатриального градиента давления и давления в правом предсердии. Давление в правом предсердии определялось от 5 до 15 мм рт. ст. в зависимости от диаметра нижней полой вены и степени ее коллабирования на вдохе. Толщина передней стенки ПЖ (ТПС ПЖ), переднезадний размер ПЖ (ПЗР ПЖ); средний поперечный размер (СПР) ПЖ, базальный поперечный размер (БПР) ПЖ и продольный размер – ПР (длинник) ПЖ оценивались в парастернальной и апикальной четырехкамерной позициях в В-режиме в конце диастолы. Систолическая функция ПЖ оценивалась путем расчета фракционного изменения площади ПЖ (FAC), систолической экскурсии фиброзного кольца трикуспидального клапана (TAPSE) и скорости систолического пика трикуспидального кольца по данным импульсной тканевой миокардиальной доплерографии (ТМД) в области свободной стенки ПЖ (S'). Диастолическая функция ПЖ оценивалась путем расчета пиковой скорости в фазу раннего диастолического наполнения и пиковой скорости в фазу позднего диастолического наполнения и их соотношения (E/A) с помощью импульсной волновой доплерографии, а также скорости пика раннего диастолического наполнения по данным ТМД от трикуспидального кольца в области свободной стенки ПЖ (E'). Глобальная продольная деформация ПЖ (LS) определялась с помощью технологии двумерного стрейна (Speckle Tracking Imaging).

Электрокардиография

Цифровые ЭКГ были зарегистрированы с использованием стандартной конфигурации электродов в 12 отведениях на коммерчески доступном электрокардиографе («Атес Медика», Россия), с частотой дискретизации 500 Гц. Десятисекундные записи усреднялись в один кардиокомплекс. После ручной проверки и при необходимости

исправления начала и конца зубца P, комплекса QRS и волны T была синтезирована векторкардиограмма (ВКГ) путем умножения 8 независимых ЭКГ-отведений I, II и V₁–V₆ на матрицу Kors для преобразования ЭКГ в ВКГ [9]. Полученный ортогональный комплекс обрабатывался с помощью программного обеспечения, разработанного в ФГБУ РКНПК и ФГБУН ИППИ РАН. Были проанализированы следующие параметры: амплитуда максимального пространственного вектора QRS (QRS_{max}), желудочковый градиент (VG) – вектор с компонентами X, Y, и Z (интегралами за период QRS-T в отведениях X, Y и Z ВКГ); пространственный угол между интегральными векторами QRS и T (угол QRS-T). В соответствии с рекомендациями Американской ассоциации сердца ось X была направлена справа налево, ось Y – в краниокаудальном направлении, а ось Z – в переднезаднем направлении.

Статистический анализ

Данные были проанализированы с помощью статистического программного обеспечения MedCalc, версия 12.7.8 (MedCalc Software BVBA, Остенде, Бельгия). Непрерывные переменные представлены в виде среднего ± стандартное отклонение (SD), качественные переменные – в процентах. Чтобы определить взаимосвязь между переменными, был проведен корреляционный анализ Пирсона. Были рассмотрены два уровня статистической значимости, т.е. $p < 0,005$ и $p < 0,05$.

Результаты

Характеристики больных на момент обследования представлены в табл. 1.

Данные представлены как среднее значение ± SD или количество случаев (в процентах). Класс NYHA – функциональный класс по классификации New-York Heart Association.

Значения исследуемых показателей ЭхоКГ представлены в табл. 2.

Все пациенты имели тяжелую ЛАГ (СДЛА > 50 мм рт. ст.). Параметры ЭхоКГ свидетельствовали о гипертрофии и дилатации ПЖ, нарушении систолической и диастолической функции ПЖ. Параметры левого желудочка (ЛЖ) не превышали границы нормы. В табл. 3 приведены значения изучаемых ВКГ-параметров.

Коэффициенты корреляции между ВКГ- и ЭхоКГ-параметрами приведены в табл. 4.

Таким образом, можно сделать вывод, что у пациентов с ЛАГ: 1) VG-X и угол QRS-T коррелируют с СДЛА, размерами ПЖ, параметрами систолической и диастолической функции ПЖ; 2) VG-Y (проекция VG на ось Y) коррелирует с параметрами систолической и диастолической функции ПЖ; 3) QRS_{max} коррелирует с СДЛА и БПР ПЖ.

Обсуждение

С теоретической точки зрения VG – это мера эффектов, производимых локальными вариациями процесса возбуждения и особенно локальными вариациями в длительности возбужденного состояния. Если бы все желудочко-

Таблица 1. Характеристики пациентов на момент обследования

Характеристика	Значение	
Возраст, лет	38,0 ± 10,9	
Женский пол	26 (87%)	
Класс NYHA	I	3 (10%)
	II	9 (30%)
	III	14 (47%)
	IV	4 (13%)
ЧСС, уд/мин	74,2 ± 12,5	

Примечание. ЧСС – частота сердечных сокращений.

Таблица 2. Значения исследуемых показателей ЭхоКГ

Показатель	Среднее значение $\pm$ SD
СДЛА, мм рт. ст.	98,6 $\pm$ 25,7
ТПС ПЖ, мм	0,801 $\pm$ 0,241
ПЗР ПЖ, мм	3,89 $\pm$ 0,71
СПР, мм	4,37 $\pm$ 0,94
БПР, мм	4,54 $\pm$ 0,68
ПР, мм	7,23 $\pm$ 0,84
TAPSE, см	1,392 $\pm$ 0,330
FAC, %	20,7 $\pm$ 7,2
TDI-S', см/с	7,11 $\pm$ 1,89
TDI-E', см/с	-5,25 $\pm$ 3,14
LS, %	-15,2 $\pm$ 8,9
КДР ЛЖ, мм	4,05 $\pm$ 0,52
ТМЖП, мм	0,91 $\pm$ 0,10
ТЗС ЛЖ, мм	0,85 $\pm$ 0,08
ФВ ЛЖ, %	64,4 $\pm$ 5,5

Примечание. TDI-S' – пиковая систолическая скорость трикуспидального кольца при импульсной тканевой доплерографии (TDI) в области свободной стенки ПЖ; TDI-E' – пиковая скорость в фазу раннего диастолического наполнения, определенная с помощью TDI от трикуспидального кольца в области свободной стенки ПЖ; КДР – конечно-диастолический размер; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗС – толщина задней стенки; ФВ – фракция выброса.

Таблица 3. Значения изучаемых ВКГ-параметров

Показатель	Среднее значение $\pm$ SD
QRS _{max} , мВ	1,50 $\pm$ 0,62
Амплитуда VG, мВ·мс	35,5 $\pm$ 17,1
VG-X, мВ·мс	10,9 $\pm$ 25,3
VG-Y, мВ·мс	16,2 $\pm$ 16,8
VG-Z, мВ·мс	8,9 $\pm$ 12,9
Угол QRS-T, °	120,4 $\pm$ 46,3

Примечание. VG-Z – проекция VG на ось Z.

Таблица 4. Коэффициенты корреляции между ВКГ- и ЭхоКГ-параметрами

	QRS _{max}	Амплитуда VG	VG-X	VG-Y	Угол QRS-T
СДЛА	0,58*	-0,30	-0,60*	-0,34	0,67*
ТПС	0,25	-0,15	-0,61*	-0,29	0,44**
ПЗР	0,33	-0,43**	-0,50*	-0,42**	0,54*
БПР	0,51*	-0,40**	-0,36	-0,41**	0,57*
СПР	0,42**	-0,62*	-0,56*	-0,59*	0,75*
TAPSE	-0,30	0,48*	0,17	0,32	-0,59*
FAC	-0,13	0,65*	0,50**	0,51*	-0,66*
TDI-S'	-0,28	0,58*	0,32	0,53*	-0,67*
TDI-E'	0,38*	-0,65*	-0,48	-0,56*	0,63*
LS	0,14	-0,47**	-0,40	-0,62*	0,52**

* $p < 0,005$; ** $p < 0,05$.

вые потенциалы действия имели одинаковую величину и длительность, общая площадь желудочкового комплекса (QRS и T) была бы равна нулю. Тем не менее в норме площадь желудочкового комплекса QRS-T имеет положитель-

ное значение. Это указывает на то, что в некоторых частях желудочков интенсивность или продолжительность процесса возбуждения должна быть больше, чем в других. VG направлен от областей с большей продолжительностью процесса возбуждения (т.е. потенциала действия) к областям с меньшей продолжительностью процесса возбуждения. Основным источником VG является неоднородная длительность процесса реполяризации, т.е. разница в продолжительности потенциалов действия в разных частях желудочков.

В настоящем исследовании значения VG и его проекций на оси X, Y и Z были очень близки к полученным у пациентов с ЛАГ [5, 6]. Компонента VG-X (проекция VG на ось X) имела статистически значимые, но умеренные корреляции с толщиной стенки ПЖ и СДЛА, что также согласуется с указанными в списке литературы результатами [5, 6]. Компонента VG-X также коррелировала с размерами и параметрами систолической и диастолической функции ПЖ. Компонента VG-Y также имела статистически значимые корреляции с СПР ПЖ и параметрами систолической и диастолической функции ПЖ, в том числе LS. Ранее было показано, что VG-X имеет обратную корреляционную связь с массой ПЖ ($r = -0,323$; $p = 0,048$) [5], тенденцию к обратной корреляционной связи с конечно-диастолическим объемом ПЖ ($r = -0,308$, $p = 0,067$) и обратную корреляционную связь со средним ДЛА ($r = -0,49$; $p < 0,001$) [6]. Очевидно, что есть и другие факторы, влияющие на VG-X и другие компоненты VG. В настоящем исследовании изучалось, имеются ли связи между VG и параметрами систолической и диастолической функции ПЖ. Мы предполагали, что у больных с нарушенной систолической функцией по сравнению с нормальными испытуемыми такие взаимоотношения могут быть более выраженными.

Пространственный угол QRS-T характеризует согласованность или же рассогласованность процессов де- и реполяризации. Одинаковая полярность комплексов QRS и зубцов T в большинстве отведений обычно приводит к относительно малым значениям угла QRS-T, в то время как относительно большие значения угла QRS-T наблюдаются, когда в большинстве отведений комплекс QRS и зубец T имеют противоположную полярность. Неоднократно было показано, что пространственный угол QRS-T имеет большое диагностическое и прогностическое значение.

В нашем исследовании значения пространственного угла QRS-T были умеренно повышены у пациентов с ЛАГ по сравнению с нормальными пределами [10]. Пространственный угол QRS-T также коррелировал не только с СДЛА и размерами ПЖ, но и параметрами систолической и диастолической функции ПЖ.

В последние годы пространственный угол QRS-T привлекает особое внимание, так как было показано, что он имеет важное прогностическое значение в разных популяциях [11]. Необходимо отметить, что в нашем исследовании пространственный угол QRS-T коррелировал с TAPSE и LS, т.е. ЭхоКГ-параметрами, которые, как показано, имеют прогностическое значение у лиц с ЛАГ [2, 12].

По-видимому, VG и угол QRS-T отражают изменения в неоднородности потенциала действия желудочков, связанные с ремоделированием ПЖ у пациентов с ЛАГ. Ограничением нашего исследования было то, что в него были включены только больные с тяжелой ЛАГ. У пациентов с умеренно повышенным СДЛА и у практически здоровых лиц VG и угол QRS-T могут иметь более тесные отношения с какими-либо другими факторами, а не с систолической функцией, поэтому необходимы дальнейшие исследования. С другой стороны, с клинической точки зрения оценка систолической функции ПЖ особенно важна у пациентов с тяжелой ЛАГ.

Существует еще один аспект проблемы. Международная рабочая группа по ЭКГ-диагностике гипертрофии ЛЖ [13, 14] рекомендует сосредоточить усилия на механиз-

мах изменения ЭКГ при гипертрофии желудочков, которые потенциально могут дать дополнительную информацию о патогенезе заболевания. Что касается гипертрофии ЛЖ, то новая концептуальная модель ЭКГ-диагностики уже обсуждалась в деталях [15], в том числе электрофизиологические аспекты электрического ремоделирования [16] и результаты моделирования [17]. Гипертрофия ПЖ представляет собой интересный объект для изучения механизмов изменений ЭКГ, так как диапазон нагрузки на ПЖ значительно шире, чем при гипертрофии ЛЖ. Тем не менее материалов, касающихся изменений ЭКГ при гипертрофии ПЖ по сравнению с гипертрофией ЛЖ, меньше. Было показано, что балльная шкала Батлера–Леггетта коррелирует с массой и индексом массы ПЖ у пациентов с ЛАГ [18], но она имела ограниченное значение для вы-

явления объемной перегрузки ПЖ у взрослых с дефектом межпредсердной перегородки [19]. Уточнение механизмов ремоделирования ПЖ у больных с систолической дисфункцией ПЖ может дать дополнительную информацию о патогенезе заболевания.

Выводы

У пациентов с тяжелой ЛАГ было продемонстрировано наличие статистически значимых корреляций ВКГ-параметров (VG, пространственный угол *QRS-T*) и ЭхоКГ-параметров систолической и диастолической функции ПЖ. Возможное применение этих ВКГ-параметров как косвенного показателя функции ПЖ у лиц с ЛАГ, а также механизмы их взаимосвязей и функции ПЖ требуют дальнейшего исследования.

Литература/References

- Galiè N, Hooper MM, Humbert M et al. 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.
- Vonk Noordegraaf A, Galiè N. The role of the right ventricle in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir Rev 2011; 20 (122): 243–53.
- Badano LP, Ginchina C, Easaw J et al. Right ventricle in pulmonary arterial hypertension: haemodynamics, structural changes, imaging, and proposal of a study protocol aimed to assess remodelling and treatment effects. Eur J Echocardiogr 2010; 11 (1): 27–37.
- Macfarlane PW, Okin PM, Lawrie TDV, Milliken JA. Enlargement and Hypertrophy. In: PW. Macfarlane, A. Van Oosterom, O. Pahlm, P. Kligfield, M. Janse, J. Camm, editors. Comprehensive electrocardiology. London: Springer Verlag; 2011; p. 607–44.
- 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–H2157.
- Kamphuis VP, Haecck ML, Wagner GS et al. Electrocardiographic detection of right ventricular pressure overload in patients with suspected pulmonary hypertension. J Electrocardiol 2014; 47 (2): 175–82.
- Scherptong RW, Henkens IR, Kapel GF et al. Diagnosis and mortality prediction in pulmonary hypertension: the value of the electrocardiogram-derived ventricular gradient. J Electrocardiol 2012; 45(3): 312–8.
- Rudski LG, Lai WW, Afzal J et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2010; 23 (7): 685–713.
- Kors JA, Van Herpen G, Sittig AC, Van Bommel JH. Reconstruction of the Frank vectorcardiogram from standard electrocardiographic leads: diagnostic comparison of different methods. Eur Heart J 1990; 11: 1083–92.
- Scherptong RW, Henkens IR, Man SC et al. Normal limits of the spatial QRS-T angle and ventricular gradient in 12-lead electrocardiograms of young adults: dependence on sex and heart rate. J Electrocardiol 2008; 41 (6): 648–55.
- Voulgari C, Pagoni S, Tesfaye S, Tentolouris N. The spatial QRS-T angle: implications in clinical practice. Curr Cardiol Rev 2013; 9 (3): 197–210.
- Man S, Rahmattulla C, Maan AC et al. Role of the vectorcardiogram-derived spatial QRS-T angle in diagnosing left ventricular hypertrophy. J Electrocardiol 2012; 45 (2): 154–60.
- Bacharova L, Estes H, Bang L et al. The first statement of the Working Group on Electrocardiographic Diagnosis of Left Ventricular Hypertrophy. J Electrocardiol 2010; 43 (3): 197–9.
- 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.
- Jr. Estes EH. ECG manifestations of left ventricular electrical remodelling. J Electrocardiol 2012; 45 (6): 612–6.
- Hill JA. Hypertrophic reprogramming of the left ventricle: translation to the ECG. J Electrocardiol 2012; 45 (6): 624–9.
- Bacharova L. Left ventricular hypertrophy: disagreements between increased left ventricular mass and ECG-LVH criteria: the effect of impaired electrical properties of myocardium. J Electrocardiol 2014; 47 (5): 625–9.
- Blyth KG, Kinsella J, Hakacova N et al. Quantitative estimation of right ventricular hypertrophy using ECG criteria in patients with pulmonary hypertension: A comparison with cardiac MRI. Pulm Circ 2011; 1 (4): 470–4.
- Siddiqui AM, Samad Z, Hakacova N et al. The utility of modified Butler-Leggett criteria for right ventricular hypertrophy in detection of clinically significant shunt ratio in ostium secundum-type atrial septal defect in adults. J Electrocardiol 2010; 43 (2): 161–6.
- Motoji Y, Tanaka H, Fukuda Y et al. Efficacy of right ventricular free-wall longitudinal speckle-tracking strain for predicting long-term outcome in patients with pulmonary hypertension. Circ J 2013; 77 (3): 756–63.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Блинова Елена Валентиновна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. новых методов диагностики ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК
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
Саидова Марина Абдулатиповна – д-р мед. наук, рук. лаб. ультразвуковых методов исследования ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК
Лоскутова Анна Сергеевна – аспирант отдела новых методов исследования ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК
Рябыкина Галина Владимировна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд. новых методов диагностики 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
Мартынюк Тамара Витальевна – д-р мед. наук, рук. лаб. легочной гипертензии отд. гипертензии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: trukhiniv@mail.ru
Трунов Владимир Григорьевич – канд. тех. наук, ст. науч. сотр. лаб. обработки биоэлектрической информации ИППИ им. А.А.Харкевича
Айду Эдуард Альфредович – канд. тех. наук, ст. науч. сотр. лаб. обработки биоэлектрической 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

Уважаемые читатели!

В журнале «Системные гипертензии» №3, т. 12, 2015 г., в статье «Патогенетическая терапия хронической сердечной недостаточности: позиция торасемида» (автор – профессор Н.Б.Перепеч) была допущена ошибка – неверно указано место работы автора.

Верное место работы: Научно-клинический и образовательный центр «Кардиология» Института высоких медицинских технологий медицинского факультета ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет».

Редакция журнала «Системные гипертензии» приносит автору свои искренние извинения.

Клинические эффекты годичной программы физических тренировок у больных артериальной гипертензией трудоспособного возраста, перенесших острый инфаркт миокарда (Российское рандомизированное контролируемое клиническое исследование)

Д.М.Аронов¹, М.Г.Бубнова^{✉1}, В.Б.Красницкий¹, Д.Г.Иоселиани², Ю.И.Гринштейн³, С.Ф.Гуляева⁴, Г.Г.Ефремушкин⁵, Н.П.Лямина⁶

¹ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России. 101990, Россия, Москва, Петровверигский пер., д. 10, стр. 3;

²ГБУЗ Научно-практический центр интервенционной кардиоангиологии Департамента здравоохранения г. Москвы. 101000, Россия, Москва, Сверчков пер., д. 5;

³ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России. 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1;

⁴ГБОУ ВПО Кировская государственная медицинская академия Минздрава России. 610998, Россия, Киров, ул. К.Маркса, д. 112;

⁵ГБОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России. 656038, Россия, Барнаул, пр-т Ленина, д. 40;

⁶ГБОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского Минздрава России. 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

Цель исследования. Изучение эффективности длительных физических тренировок средней интенсивности у больных артериальной гипертензией (АГ) трудоспособного возраста, перенесших острый инфаркт миокарда (ОИМ) в рамках Российского рандомизированного исследования.

Материалы и методы. В исследование включены 206 больных АГ, перенесших ОИМ (не ранее 3 нед от события). Пациенты были рандомизированы на 2 группы: основную («О») – 102 человека и контрольную («К») – 104 человека. Все больные получали стандартную медикаментозную терапию. В группе «О» применялись физические тренировки (ФТ) в режиме средней интенсивности (50–60% от выполненной мощности при нагрузочной пробе) 3 раза в неделю в течение 1 года. Эффективность воздействия оценивали по клиническим данным и результатам инструментально-лабораторного анализа.

Результаты. После годичных ФТ у больных АГ, перенесших ОИМ, отмечался достоверный рост физической работоспособности (ФРС) в виде увеличения длительности нагрузки (на 38%; $p < 0,001$) и суммарного объема выполненной физической работы (на 89,7%; $p < 0,001$) на фоне уменьшения нагрузочной величины двойного произведения – ДП (на 8,2%; $p < 0,01$). Это сопровождалось достоверным увеличением фракции выброса левого желудочка на 7,6% ($p < 0,001$) и ударным объемом сердца на 5,1% ($p < 0,01$). В группе «К» не было отмечено положительных сдвигов, напротив, отмечалось достоверное увеличение размеров левого предсердия (на 4,3%, $p < 0,05$) на фоне отсутствия динамики показателей ФРС. При этом под влиянием ФТ произошло снижение уровней артериального давления (АД): систолического АД – на 3,1% ($p < 0,05$) и диастолического АД – на 3,5% ($p < 0,001$) против их повышения в группе нетренировавшихся больных (на 3,1%; $p < 0,05$; и на 3,4%; $p < 0,05$ соответственно). ФТ оказывали антиишемическое воздействие, проявляющееся в снижении эпизодов ишемии миокарда, включая безболевые, приступов стенокардии и потребности применения нитроглицерина в отличие от пациентов группы «К». У тренировавшихся больных обнаружилось достоверное снижение развития первичной конечной точки на 50% ($p < 0,05$) и дней нетрудоспособности (на 43,2%; $p < 0,05$) против пациентов группы «К».

Заключение. Длительные (годовые) ФТ средней интенсивности у больных АГ, осложненной ОИМ, проводимые на III поликлиническом этапе кардиореабилитации, обеспечивают стабильное течение заболевания, уменьшают вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений, улучшают качество жизни пациента и являются безопасными у подавляющего большинства.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, инфаркт миокарда, реабилитация, физические тренировки, качество жизни.

✉mbubnova@gnicpm.ru

Для цитирования: Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Красницкий В.Б. и др. Клинические эффекты годичной программы физических тренировок у больных артериальной гипертензией трудоспособного возраста, перенесших острый инфаркт миокарда (Российское рандомизированное контролируемое клиническое исследование). Системные гипертензии. 2015; 12 (4): 61–68.

Clinical effects of one-year physical training program in arterial hypertension patients of working age who have suffered acute myocardial infarction (Russian randomized controlled trial)

D.M.Aronov¹, M.G.Bubnova^{✉1}, V.B.Krasnitskiy¹, D.G.Ioseliani², Yu.I.Grinshcheyn³, S.F.Gulyaeva⁴, G.G.Efremushkin⁵, N.P.Lyamina⁶

¹State Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation. 101000, Russian Federation, Moscow, Petroverigsky per., d. 10, str. 3;

²Scientific and Practical Center of interventional cardiology of the Department of Health of Moscow. 101000, Russian Federation, Moscow, Sverchkov per., d. 5;

³Prof. V.F.Voino-Yasenetski Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 660022, Russian Federation, Krasnoyarsk, ul. Partizana Zhelezniaka, d. 1;

⁴Kirov State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 610998, Russian Federation, Kirov, ul. K.Marks, d. 112;

⁵Altai State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 656038, Russian Federation, Barnaul, pr-t Lenina, d. 40;

⁶V.I.Razumovsky State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 410012, Russian Federation, Saratov, ul. Bolshaya Kozachia, d.112

Aim. To study the effectiveness of long-term physical training of moderate intensity in patients with arterial hypertension working age who have suffered acute myocardial infarction in the framework of the Russian randomized trial.

Materials and methods. The study included 206 patients with arterial hypertension after acute myocardial infarction (not earlier than 3 weeks from the event). Patients were randomized into 2 groups: basic group 102 and control 104. All patients received standard medical therapy. In the main group used physical training in a mode of medium intensity (50–60% power during a load test) 3 times a week for 1 year. The effectiveness of the intervention was assessed by clinical data and results of instrumental and laboratory analysis.

Results. After a year of physical training in patients with arterial hypertension after acute myocardial infarction, there was a significant increase in physical performance by increasing the load duration (38%; $p < 0.001$) and total volume of performed physical work (89.7 per cent; $p < 0.001$) on the background of decreasing load magnitude a double of the work (8.2%; $p < 0.01$). This was accompanied by a significant increase in ejection fraction of the left ventricle by 7.6% ($p < 0.001$) and stroke volume of the heart by 5.1% ($p < 0.01$). In the control group was not noted positive developments, in contrast, showed a significant increase in the left atrium (4.3%, $p < 0.05$) on the absence of dynamics of indicators of physical performance. Under the effect of physical training decreased blood pressure levels: systolic blood pressure – 3.1% ($p < 0.05$) and diastolic blood pressure by 3.5% ($p < 0.001$) against the increase in the group *natrenirovavshit* patients (3.1%; $p < 0.05$; and 3.4%; $p < 0.05$ respectively). Physical exercise exerted anti-ischemic effect, which is manifested in the reduction of episodes of myocardial ischemia, including silent, and of angina attacks and consumption of nitroglycerin unlike patients of the control group. The trained patients showed a significant decrease in the primary endpoint of 50% ($p < 0.05$) and disability days (by 43.2%; $p < 0.05$) against the control group.

Conclusion. Long-term (one year) of physical exercise of moderate intensity in patients with arterial hypertension complicated by acute myocardial infarction, conducted on III outpatient phase of cardiac rehabilitation provides a stable course of the disease, reduce the risk of cardiovascular complications, improve the patient's quality of life and are safe in the vast majority.

Key words: arterial hypertension, myocardial infarction, rehabilitation, physical exercise, quality of life.

✉ mbubnova@gnicpm.ru

For citation: Aronov D.M., Bubnova M.G., Krasnitskiy V.B. et al. Clinical effects of one-year physical training program in arterial hypertension patients of working age who have suffered acute myocardial infarction (Russian randomized controlled trial). *Systemic Hypertension*. 2015; 12 (4): 61–68.

А ртериальная гипертензия (АГ) – хорошо известный фактор, провоцирующий патологические изменения в разных органах и тканях, которые вовлекаются в развитие таких атеротромботических заболеваний, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда (ОИМ), инсульт [1]. Доказано, что при АГ структурно-функциональные нарушения выявляются во всех отделах сосудистого русла – от микроциркуляции до крупных сосудов, включая аорту и коронарные артерии (КА) [2, 3].

Среди возможных механизмов атеросклеротического влияния АГ выделяют увеличение проницаемости и усиление адгезивности поверхности эндотелиоцитов, активацию оксидативного стресса и воспалительных процессов, происходящих под действием ангиотензина II. Все это приводит к усилению эндотелиальной дисфункции с нарушением эндотелийзависимой вазорелаксации, накоплению в субэндотелиальном пространстве окисленных форм липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), миграции гладкомышечных клеток и формированию атеросклеротической бляшки, которая может подвергаться кальцификации и изъязвлению [4–6]. АГ относится и к числу факторов, дестабилизирующих атеросклеротические бляшки. При внезапном разрыве атеросклеротической бляшки в КА может развиваться ОИМ, а в сонных артериях – инсульт [7, 8].

Исследование A.Natali и соавт. показало, что у пациентов с АГ и ИБС по данным коронароангиографии чаще (на 41%) встречалось трехсосудистое поражение КА, а общий индекс стеноза КА был выше (на 19%) относительно лиц без АГ. В среднем через 96 мес у больных АГ показатели сердечно-сосудистой смерти оказались достоверно выше. Пациенты с АГ, перенесшие ОИМ, при последующем наблюдении имели на 21% выше риск развития нефатального ОИМ, чем лица без АГ [9].

По данным Российского клинко-эпидемиологического исследования «Перспектива» (Перспектива антиангиальной терапии в России; $n=2768$), у 91,3% пациентов со стенокардией выявлялась АГ [10]. Причем диагноз АГ больным был поставлен на $4,1 \pm 0,2$ года раньше появления у них стенокардии, т.е. АГ предшествовала возникновению стенокардии. У больных стенокардией преобладала 2-я (у 57,8% пациентов) и 3-я степень АГ (у 36,2%). Несмотря на прием большинством (61,6%) лиц 2 антигипертензивных препаратов и более, уровни среднего артериального давления (АД) оставались выше (146/88 мм рт. ст.) рекомендуемых сегодня целевых значений. По данным регистра CLARIFY (Prospective observational Longitudinal Registry of patients with stable coronary artery disease), включавшего 33 тыс. пациентов со стабильной ИБС из 45 стран, АГ встречалась у 71,1% [11].

Очевидно, что степень контроля АГ у больных после перенесенного ОИМ напрямую будет связана с клиническим течением заболевания и прогнозом. Результаты

многочисленных исследований показали, что физические тренировки (ФТ) как основа кардиореабилитации пациентов после перенесенного ОИМ способны повышать показатели физической работоспособности (ФРС), нормализовать уровни АД, показатели липидного спектра крови и гемостаза, а главное улучшить клиническое течение заболевания, снизить риск сердечно-сосудистых осложнений и даже замедлить процессы прогрессирования атеросклероза [12–17].

На современном этапе остро стоит вопрос построения новой трехэтапной кардиореабилитационной системы. Эта система предполагает вовлечение пациентов после ОИМ в программы реабилитации, начиная с реабилитационного отделения (I этап), дальнейшего их пребывания в стационарном кардиореабилитационном отделении (II этап) с переводом на амбулаторный (III) этап реабилитации, осуществляемый в поликлиническом кардиореабилитационном отделении со сроком наблюдения до 6–12 мес (в зависимости от темпа восстановления) [18, 19].

Целью настоящего исследования было оценить клиническую эффективность годичной программы физической реабилитации, включающей систематические ФТ средней интенсивности, на постстационарном III этапе кардиореабилитации больных АГ трудоспособного возраста, перенесших ОИМ.

Материал и методы

В исследование, которое проводилось в рамках Российского рандомизированного клинического исследования РИФТ ПРОКИ [20], были включены 206 больных, страдающих АГ и перенесших ОИМ. Пациенты методом конверты были рандомизированы на 2 группы: основную – «О» (102 человека), участвующую в программе физической реабилитации в дополнение к приему стандартной медикаментозной терапии, и контрольную – «К» (104 человека), получавшую только стандартную медикаментозную терапию. В программу физической реабилитации включались больные не ранее чем через 3 нед от начала ОИМ. Следует отметить, что лица, вошедшие в исследование, не подвергались инвазивному вмешательству в виде баллонной ангиопластики и/или стентирования КА.

В группе «О» проводились контролируемые ФТ в режиме нагрузок средней интенсивности (50–60% от выполненной мощности при велоэргометрической пробе – ВЭМ-пробе) с регулярностью 3 раза в неделю в течение 1 года. В целом программа физической реабилитации включала в себя комплекс гимнастических упражнений и ФТ на велотренажере или велоэргометре по методике, разработанной Д.М.Ароновым и соавт. (ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России).

Стандартная медикаментозная терапия состояла из приема β -адреноблокаторов, ацетилсалициловой кисло-

ты, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, статинов, диуретиков и нитратов (достоверных различий в терапии между группами не выявлялось).

Эффективность лечебного воздействия оценивалась по результатам клинико-инструментальных исследований. **Клиническое обследование:** сбор анамнеза, физикальный осмотр, измерение АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС), антропометрическое обследование с определением индекса массы тела в кг/м². **Инструментальное обследование:** снятие электрокардиограммы (ЭКГ) покоя по стандартной методике с регистрацией общепринятых 12 отведений. ВЭМ-проба выполнялась на велоэргометре Schiller SDS 200 в положении больного сидя по непрерывно ступенеобразно возрастающей методике с увеличением на 25 Вт каждые 3 мин от начальной мощности физической нагрузки – ФН (25 Вт) и до достижения клинических, или ЭКГ-критериев прекращения нагрузки (Всемирная организация здравоохранения, 1973; Д.М.Аронов, 1995), или субмаксимальной ЧСС (K.Ander- sen, 1971) при скорости педалирования 60 оборотов в минуту. При этом больным до проведения пробы отменяли за 48 ч β -адреноблокаторы и за 24 ч – нитропрепарат. Анализировались показатели длительности времени (t, минуты) и достигнутой мощности ФН (W, Вт), суммарный объем выполненной работы (кДж) по формуле: $W \text{ (Вт)} \times t \text{ (минуты)} \times 60/1000$, величина ДП (усл. ед.) по формуле $(ЧСС \times \text{систолическое АД (САД)}/100)$.

Эхокардиография (ЭхоКГ) проводилась по стандартной методике с определением линейных и объемных показателей сердца: максимального поперечного размера левого предсердия (ЛП), конечно-диастолического объема (КДО) и конечно-систолического объема (КСО) левого желудочка (ЛЖ), толщины межжелудочковой перегородки в фазу конечной диастолы, толщины задней стенки ЛЖ в фазу конечной диастолы и систолы, фракции выброса (ФВ) ЛЖ (по методу Симпсона), ударного объема (УО) сердца, общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), максимальной скорости трансмитрального кровотока в фазу раннего наполнения ЛЖ (пик Е) и в фазу систолы предсердий (пик А) и отношения Е/А. Пациентам выполнялось мониторирование ЭКГ в течение 24 ч по общепринятой методике с определением количества нарушений ритма и эпизодов депрессии сегмента ST (болевой и безболевой) при смещении сегмента ST ниже изолинии в точке, отстоящей от точки J на 60 мс 1 мм и более, и продолжительностью 1 мин и более.

Лабораторное тестирование

Включало определение в ммоль/л (после 12–14-часового голодания) уровней общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) на автоанализаторе Mars (Корея)

ферментативными диагностическими наборами, уровень ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) тем же методом, что и ОХС в супернатанте после осаждения ЛПНП и липопротеидов очень низкой плотности смесью фосфовольфрамата натрия с 0,5 М хлоридом магния. Содержание ХС ЛПНП рассчитывали по формуле W.Friedwald и соавт. (1972 г.).

Анкетирование пациентов

Проводилось по опроснику двигательной активности (ДА), разработанному в ФГБУ ГНИЦ ПМ (ОДА-23+), и анкете качества жизни (по Д.М.Аронову) [21, 22]. Оценка осуществлялась по балльным шкалам. Кроме того, проводился анализ дневников пациентов, в которых они фиксировали количество приступов стенокардии и прием нитроглицерина (НГТ) для их купирования.

Статистика

Анализ результатов настоящего исследования проводился с помощью пакета прикладных программ SAS (Statistical Analysis Systems, SAS Institute, США). Для каждого показателя, измеряемого по количественной шкале, определяли интервал вариации (минимум и максимум) и среднее групповое значение, среднее квадратичное отклонение, а также стандартную ошибку среднего. Для всех показателей, измеряемых по номинальной или ранговой шкале, оценивали соответствующие частоты выявления разных градаций в процентах. Связи между количественными показателями оценивали по величине коэффициентов линейной корреляции, а достоверность корреляционных показателей – по соответствующим формулам для t-критерия Стьюдента для независимых выборок, а ранговых показателей – по χ^2 -критерию Фишера.

Результаты и обсуждение

Как видно из табл. 1, мужчины составляли подавляющее большинство в исследовании.

В исследование вошли больные трудоспособного возраста, из которых практически каждый второй уже перенес хотя бы один ИМ. В исследовании преобладали (68%) пациенты, перенесшие ОИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST). Стенокардия преимущественно I–II функционального класса (ФК) встречалась чаще (в 85,7%) у пациентов группы «О», чем у лиц из группы «К» (у 64%). Практически каждый второй больной после ОИМ имел признаки сердечной недостаточности (СН) I–II стадии по New York Heart Association (NYHA).

Динамика показателей ЭхоКГ

По данным ЭхоКГ в начале исследования в группе «О» объемы сердца – КДО и КСО ЛЖ были достоверно больше, чем в группе «К»: КДО – 142±32 мл против 132±29 мл

Таблица 1. Характеристика больных АГ, перенесших ОИМ в начале исследования

Показатель	Группа «О» (n=102)	Группа «К» (n=104)
Мужчины/женщины, %	94,1/5,9	91,0/9,0%
Возраст, лет	52,7±6,7	53,2±6,7
ИМпST, %	69,7	66,3
ИМбпST, %	30,3	33,7
Стабильная стенокардия, %	85,7	64,0
ФК стенокардии	1,4±1,0	1,2±1,1
СН I–II стадии, %	41,9	44,2
ИМ в анамнезе, %	51,9	48,5
Сахарный диабет, %	7,0	3,4
Атеросклероз нижних конечностей, %	2,3	3,4

Примечание. ИМбпST – ОИМ без подъема сегмента ST.

($p<0,05$) соответственно; КСО – 63 ± 24 мл против 56 ± 19 мл ($p<0,02$) соответственно. Различий по другим ЭхоКГ-параметрам между группами не обнаруживалось.

Через год ФТ у больных АГ, перенесших ОИМ, достоверно уменьшился КСО ЛЖ с 63 ± 24 до 55 ± 19 мл (на 7,8%; $p<0,001$), увеличилась ФВ ЛЖ с 56 ± 10 до $60\pm8\%$ (на 7,6%; $p<0,001$) и УО с 79 ± 18 до 81 ± 16 мл (на 5,1%; $p<0,01$). Такие благоприятные сдвиги сопровождалась увеличением сердечного индекса (на 5,9%; $p<0,001$) и снижением ОПСС (на 6,4%; $p<0,05$).

В группе «К» к году наблюдения перечисленные показатели не изменились и даже ухудшились. Отмечалось достоверное увеличение размеров ЛП (на 4,3%; $p<0,05$). При межгрупповом сравнении через 1 год достоверность разницы обнаружилась в динамике таких показателей, как КДО и КСО ЛЖ, ФВ ЛЖ, размер ЛП и ОПСС в пользу группы «О».

Следует подчеркнуть, что положительное влияние комплексного воздействия систематических ФТ и стандартной медикаментозной терапии на показатели ЭхоКГ у лиц с АГ после перенесенного ОИМ (в отличие от больных группы «К», получавших только стандартную медикаментозную терапию) указывало на их позитивное участие в «сдерживании» патологического ремоделирования миокарда после ОИМ.

Динамика показателей ФРС и ежедневной ДА

Исходно больные двух групп не различались по показателям ФРС. Под влиянием ФТ у пациентов с АГ, перенесших ОИМ, через 1 год по результатам ВЭМ-пробы отмечалось достоверное увеличение ФРС: длительности нагрузки на 38% ($p<0,001$) и суммарного объема выполненной физической работы на 89,7% ($p<0,001$); рис. 1.

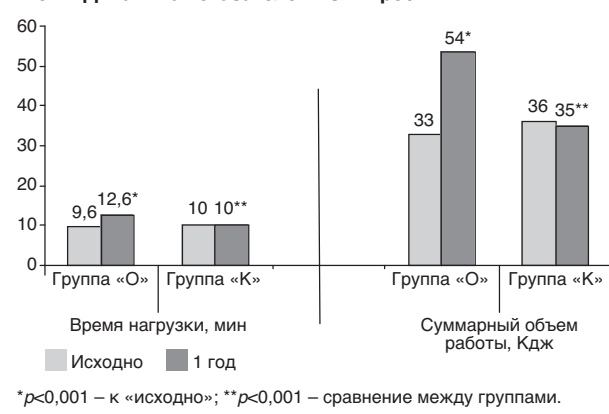
В то же время у нетренировавшихся больных показатели ФРС достоверно не изменились.

Интерес представляет разнонаправленная динамика уровней АД, ЧСС и величины ДП на пике ФН и 5-й минуте ее прекращения в двух группах к концу года наблюдения (табл. 2).

У тренировавшихся пациентов через 1 год на пике нагрузки уменьшились от исходного уровни САД на 4,6% ($p<0,05$) и диастолического АД (ДАД) – на 4,4% ($p<0,05$), ЧСС – на 4,7% ($p<0,05$) и величина ДП – на 8,2% ($p<0,01$). В противоположность этому в группе «К» положительных изменений гемодинамических параметров на пике нагрузки не выявлялось.

Следует отметить, что у больных группы «О» под влиянием ФТ происходило благоприятное достоверное уве-

Рис. 1. Динамика показателей ВЭМ-пробы.



личение скорости снижения САД (на 43,5% относительно исходного; $p<0,05$) и величины ДП (на 38,5%; $p<0,001$) в отличие от группы «К» (здесь позитивных сдвигов не было).

Анализ способности возвращения после ФН уровня АД и ЧСС к исходному (до нагрузки) значению показал, что через 1 год в группе «К» на 5 мин после прекращения нагрузки уровень ДАД достоверно увеличился (от исходного на 4,8%; $p<0,01$) в отличие от группы «О». Если на момент включения пациентов в исследование между группами не отмечалось различий в гемодинамических показателях, то через год у больных группы «К» достоверно выше были нагрузочный (на 3,2%) и постнагрузочный (на 3,6%) уровни ДАД, нагрузочная (на 6,4%) и постнагрузочная (на 7,3%) ЧСС.

Анализ ежедневной ДА больных АГ, перенесших ОИМ, по опроснику ОДА-23+ показал наличие у них при включении в исследование низкого уровня ежедневной ДА (в группе «О» – 60 ± 11 баллов и в группе «К» – 53 ± 16 баллов). Под влиянием систематических ФТ уровень ДА увеличился через 6 мес на 12,9% ($p<0,01$) и через 1 год – на 13,1% ($p<0,01$), что соответствовало переходу больных группы «О» в категорию умеренной ДА. В то же время ежедневная ДА пациентов группы «К» через год наблюдения оставалась на исходно низком уровне (52 ± 25 баллов).

Таким образом, годичная программа ФТ у лиц с АГ, перенесших ОИМ, привела к благоприятному повышению показателей ФРС, и это сопровождалось лучшей «реакцией» (меньшим ростом) гемодинамических параметров на пике ФН и в фазу восстановления (быстрое возвращение

Таблица 2. Показатели АД, ЧСС и ДП при ВЭМ-пробе исходно и через 1 год ФТ и наблюдения

Показатель, М±σ	Исходно			Через 1 год		
	Группы			Группы		
	«О»	«К»	p	«О»	«К»	p
Пик ФН						
САД, мм рт. ст.	173±26	175±27	Нд	166±27*	173±25	Нд
ДАД, мм рт. ст.	97±14	96±13	Нд	93±12*	97±11	<0,02
ЧСС, уд/мин	113±20	116±22	Нд	109±20*	116±21	<0,05
ДП, усл. ед.	199±59	206±59	Нд	184±57**	203±58	<0,02
На 5 мин после прекращения ФН						
САД, мм рт. ст.	136±16	138±19	Нд	134±17	137±17	Нд
ДАД, мм рт. ст.	87±10	84±10	Нд	84±10	87±10**	<0,002
ЧСС, уд/мин	83±17	86±16	Нд	82±18	88±15	<0,05
ДП, усл. ед.	115±31	120±31	Нд	110±28	120±25	Нд

Примечание: Нд – недостоверно; p – достоверность; * $p<0,05$; ** $p<0,001$ – сравнение внутри группы между показателями «исходно» и «через 1 год».

к исходному значению), что указывало на достаточную тренированность пациентов.

Важным фактом стало повышение у тренировавшихся больных АГ после ОИМ ежедневной ДА. Доказано, что регулярная ежедневная ДА у лиц с ИБС связана с уменьшением смертности и улучшением качества жизни [23]. Повышению ежедневной ДА больного способствует его образованность в отношении имеющегося заболевания и факторов риска, вызывающих его прогрессирование [24]. Результаты наших исследований не только подтвердили это положение, но и показали, что именно комплексная программа реабилитации в виде обучения в «Школе для больных, перенесших ОИМ» и курса систематических ФТ, проводимых в условиях лечебного учреждения, в большей степени мотивирует пациента после ОИМ к повышению своей ежедневной ДА [25]. При этом, по нашим данным, повышение ежедневной ДА положительно влияло и на характер питания больных: достоверно увеличивалась доля потребления полезных зерновых продуктов и овощей на фоне сокращения количества употребления жирных продуктов, в том числе животных жиров для приготовления пищи [25, 26]. Напротив, физически неактивные больные не изменили свои пищевые предпочтения и продолжали в большом количестве потреблять продукты, богатые ХС и насыщенными жирами.

Динамика офисного АД

По данным офисного измерения АД в группе «О» отмечалось достоверное снижение уровня САД на 3,1% (с 134 ± 16 исходно до 130 ± 15 мм рт. ст. через год; $p < 0,05$) и ДАД на 3,5% (с 85 ± 9 до 82 ± 9 мм рт. ст.; $p < 0,001$; соответственно). В группе «К», хотя и незначительно, но достоверно за год наблюдения увеличились уровни САД на 3,1% (с 133 ± 17 исходно до 137 ± 16 мм рт. ст. через год; $p < 0,05$) и ДАД на 3,4% (с 84 ± 10 до 87 ± 10 мм рт. ст.; $p < 0,05$; соответственно).

Опубликованные метаанализы рандомизированных контролируемых исследований подтверждают способность динамической ФТ умеренной интенсивности снижать уровни АД: в среднем САД на 3,4–7,4 мм рт. ст. и ДАД – на 2,4–5,8 мм рт. ст. [27, 28]. В настоящем исследовании под влиянием годичной программы ФТ снижение офисного уровня САД составляло 4 мм рт. ст. и ДАД – 3 мм рт. ст., а пикового (на ФН) уровня САД – на 7 мм рт. ст. и ДАД – на 4 мм рт. ст. Что это дает пациенту? Данные метаанализа эпидемиологических и клинических исследований доказали, что снижение уровня САД или ДАД даже на 2 мм рт. ст. связано с заметным уменьшением смертности от ИБС на 7% и от инсульта на 10% [29].

В качестве первичного механизма, который опосредует снижение уровня АД после систематических ФТ, может быть уменьшение ОПСС (что и произошло у наших пациентов) [30]. Этому способствуют положительные нейро-

гуморальные, сосудистые и структурные адаптационные изменения на фоне ФТ. Уменьшение ОПСС, а значит, вазоконстрикции, нивелирует избыточное влияние симпатической нервной системы (соответственно, высвобождение катехоламинов) на сосуды, что опосредует улучшение чувствительности периферических тканей (в первую очередь мышц) к инсулину [30]. Продemonстрировано, что систематические ФТ могут усиливать высвобождение эндотелиального вазодилатора оксида азота (NO), повышая функциональную активность эндотелия, и снижать уровни мощного вазоконстриктора эндотелина-1 [31–33]. Сосудистое ремоделирование, индуцированное систематическими ФТ, у больных АГ может обеспечивать их антигипертензивный эффект.

Динамика показателей суточного мониторирования ЭКГ и приступов стенокардии, по данным дневника пациента

По результатам суточного мониторирования ЭКГ под влиянием годичных ФТ у лиц с АГ, перенесших ОИМ, через 6 мес наблюдалось достоверное уменьшение суммарного количества эпизодов депрессии сегмента ST по ишемическому типу (на 27,6%; $p < 0,05$) и эпизодов болевой ишемии миокарда (на 63,6%; $p < 0,05$), а также количества наджелудочковых экстрасистол (на 32,2%; $p < 0,05$); табл. 3.

К концу 1 года на фоне ФТ суммарное количество эпизодов ишемической депрессии сегмента ST уменьшилось на 51,3% ($p < 0,01$), а эпизодов безболевой ишемии сократилось на 46,8% ($p < 0,01$). У больных, которые не вовлекались в программу физической реабилитации, подобных положительных изменений не наблюдалось.

По данным опроса, через год ФТ у больных АГ, перенесших ОИМ, частота приступов стенокардии, по данным дневника пациента, уменьшилась от исходного на 47,6% ($p < 0,001$), а число таблеток НТГ, принимаемых пациентами для купирования приступа стенокардии в течение одной недели, – на 53,8% ($p < 0,01$); рис. 2.

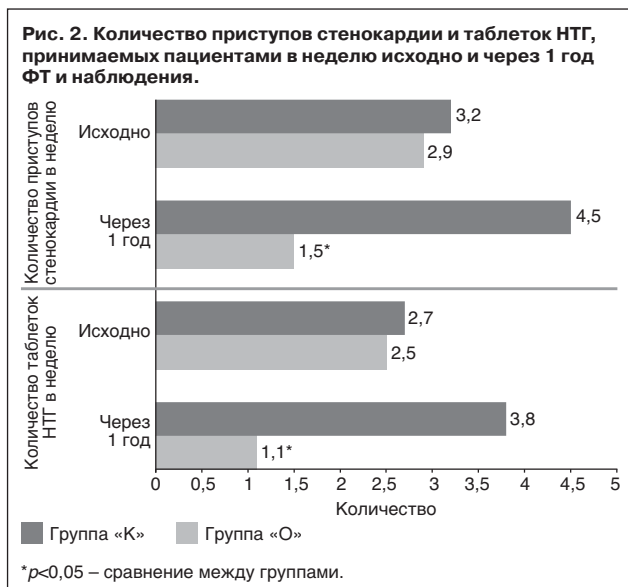
Следует отметить, что в группе «О» достоверно снизилось число пациентов, принимавших длительно действующие нитраты, на 25% ($p < 0,001$), тогда как в группе «К» не наблюдалось ни уменьшения количества приступов стенокардии, ни количества принимаемого НТГ.

Таким образом, у лиц с АГ, перенесших ОИМ, участие в годичной программе физической реабилитации обеспечило повышение толерантности к ФН и экономичности работы сердца, а также уменьшение количества ангинозных приступов и эпизодов ишемии миокарда, включая безболевую ишемию. Уменьшение признаков ишемии миокарда под влиянием систематических ФТ умеренной интенсивности может быть следствием тренирующего эффекта (понижение реакции ЧСС и АД на нагрузку, улучшение газотранспортной функции крови).

Таблица 3. Результаты суточного мониторирования ЭКГ исходно и через 1 год ФТ и наблюдения

Показатель, М±σ	Начало			Через 6 мес			Через 1 год		
	Группы								
	«О» (n=29)	«К» (n=28)	p	«О» (n=29)	«К» (n=28)	p	«О» (n=29)	«К» (n=28)	p
Время записи ЭКГ, ч	22,3±3,3	23,0±1,5	Нд	22,3±3,4	23,0±1,7	Нд	22,0±3,4	22,6±1,7	Нд
Наджелудочковые экстрасистолы	40±70	49±105	Нд	27±44*	66±107	Нд	44±118	50±89	Нд
Желудочковые экстрасистолы	62±231	153±572	Нд	55±235	183±785	Нд	70±256	65±205	Нд
Эпизоды депрессии сегмента ST ишемического типа	4,4±6,2	3,5±5,1	Нд	3,2±5,0*	3,2±4,3	Нд	2,1±3,4**	3,4±5,7	<0,05
Эпизоды болевой ишемии	0,9±1,2	1,1±3,1	Нд	0,3±1,1*	0,5±0,8	Нд	0,4±0,9	0,5±0,8	Нд
Эпизоды безболевой ишемии	3,5±5,4	2,5±3,9	Нд	2,9±4,5	2,7±3,9	Нд	1,9±2,9**	3,2±5,4	<0,02

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ – сравнение к предыдущему значению внутри группы.



Важную роль в увеличении порога ишемии миокарда играют рост в ответ на систематическую ФН умеренной интенсивности функциональной активности эндотелия КА через секрецию вазодилаторов NO и простагландина I_2 , а также расширение коронарного резерва [34]. Имеются доказательства того, что систематическая ФН ведет к повышению коллатералей (стимулирует ангиогенез) в миокарде [34–36]. R.Zbinden и соавт. показали, что увеличение образования коллатералей следует ожидать через 3 мес систематических ФТ [37]. В росте коллатералей, индуцированном ФН, большое значение придается уровню сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF – vascular endothelial growth factor) и экспрессии его рецепторов [38].

Динамика показателей липидного транспорта

Через 6 мес систематических ФТ у пациентов с АГ, перенесших ОИМ, отмечалось снижение в сыворотке крови уровней ОХС (на 4,7%; $p < 0,01$) и ХС ЛПНП (на 9,6%; $p < 0,05$) на фоне достоверного повышения концентрации антиатерогенного ХС ЛПВП (на 10,6%; $p < 0,001$). Через 1 год антиатерогенное влияние ФТ сохранялось на фоне повышения содержания ХС ЛПВП в сыворотке крови на 13,1% ($p < 0,001$). Важным фактором является достоверное снижение величины антиатерогенного отношения сыворотки крови ОХС/ХС ЛПВП (на 9,7%; $p < 0,01$) и ХС ЛПНП/ХС ЛПВП (на 11,2%; $p < 0,05$).

Напротив, у нетренировавшихся больных АГ после ОИМ достоверно возросли уровни ТГ (на 21,9%, $p < 0,001$) и индексы атерогенности сыворотки крови – ОХС/ХС ЛПВП (на 13,1%; $p < 0,05$) и ХС ЛПНП/ХС ЛПВП (на 16,7%; $p < 0,05$).

Работы Д.М.Аронова и М.Г.Бубновой и соавт. показали, что только ФН умеренной интенсивности (60% от максимальной) и динамического характера способны повышать уровень ХС ЛПВП и его апобелок А-1 (АпоА-1) [39–41]. При выполнении динамической ФН умеренной интенсивности в тканях поддерживается аэробный метаболизм за счет преимущественной работы мышечного компонента с медленным типом сокращения («красных» мышц). При достаточном количестве кислорода молочная кислота в мышце не накапливается. Кроме того, разветвленная сеть капилляров в «красных» мышцах позволяет поддерживать кровоток в работающих бедренных мышцах на достаточном уровне. В таких аэробных условиях возрастает активность периферической липопротеинлипазы, что приводит к повышенной скорости утилизации апо-В-содержащих липопротеидов и активации механизма обратного транспорта ХС (повышается уровень ХС ЛПВП и его АпоА-1). Известно, что

ЛПВП является фактором, способным модулировать активность эндотелиальной NO-синтазы – основного источника NO [42].

Клиническое состояние и исходы заболевания

Обнаруженные под влиянием годичных систематических ФТ позитивные изменения структурно-функциональных показателей сердечно-сосудистой системы и повышение ежедневной ДА у больных АГ, перенесших ОИМ, нашли свое отражение в улучшении их клинического состояния. У этих пациентов произошло достоверное улучшение показателей качества жизни (на 30,8%; $p < 0,001$) по сравнению с нетренировавшимися больными (показатели без изменений).

Выполнение годичной программы физической реабилитации после перенесенного ОИМ лицами с АГ привело к достоверному ($p < 0,05$) снижению первичной конечной точки (всех случаев сердечно-сосудистых событий, внезапной смерти, повторного ИМ, инсульта, тромбоэмболии легочной артерии) в 2 раза: 12 случаев в группе «О» против 24 случаев в группе «К». Это один из главных результатов выполненного исследования, указывающий на высокую клиническую эффективность применяемой программы физической реабилитации у пациентов с АГ после ОИМ.

По данным крупного метаанализа, проведенного R.Taylor и соавт., участие больных в реабилитационных программах, основу которых составляют систематические ФТ, приводит к снижению смертности от сердечно-сосудистых причин на 26% и общей смертности на 20% [43]. Другой метаанализ показал, что у лиц, систематически занимавшихся ФТ после ОИМ, достоверное снижение риска развития повторного ИМ за год произошло на 17% и смертности за 2 года – на 47% [44]. R.Hambrecht и соавт., а также J.Niebauer и соавт. продемонстрировали возможность регресса атеросклероза в КА у больных, вовлеченных в длительные программы ФТ [45, 46].

Второй важный результат настоящего исследования – это доказанная возможность сокращения под влиянием годичных систематических ФТ в 2,6 раза (на 43,2%; $p < 0,05$) дней нетрудоспособности в связи с обострением ИБС у больных АГ, перенесших ОИМ: 167 дней нетрудоспособности в группе «О» против 296 дней нетрудоспособности в группе «К» (в пересчете на 1 человека в год – 1,9 дня в группе «О» и 4,9 дня – в группе «К», т.е. разница в 3 дня); $p < 0,05$. Очевидно, что уменьшение дней нетрудоспособности больных, перенесших ОИМ, позволит сэкономить материальные ресурсы для обеспечения других потребностей общества. В.Martin и соавт. показали, что участие лиц с ИБС в программах физической реабилитации снижает риск смерти на 41%, все случаи госпитализации – на 23% и госпитализацию по причине обострения ИБС – на 32% [47]. Другое проспективное исследование продемонстрировало снижение под влиянием реабилитации длительности госпитализации пациентов на 15% [48].

В нашем исследовании была доказана высокая безопасность применяемой программы физической реабилитации у больных АГ после ОИМ на постстационарном III этапе. Число больных, выбывших из программы по медицинским показаниям, не различалось между группами и составило 4 (3,9%) человека в группе «О» и 6 (5,9%) человек – в группе «К».

Следует подчеркнуть, что вовлечение пациентов после ОИМ в программы кардиореабилитации является важным фактором повышения их приверженности терапии, поскольку предполагает постоянный контакт больного с медицинским персоналом [25]. Это позволяет сформировать у пациента, перенесшего ОИМ, мотивацию к коррекции своего образа жизни, постоянному приему лекарственной терапии и участию в реабилитационных программах как в условиях лечебного учреждения, так и дома (после предварительного обучения больного).

Литература/References

- Dzau V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J* 1991; 121 (4 Pt 1): 1244–63.
- De Guec C, Portieri E, Rizzoni D et al. Structural alterations of subcutaneous small-resistance arteries may predict major cardiovascular events in patients with hypertension. *Am J Hypertens* 2007; 20: 846–52.
- Rizzoni D, Palombo C, Portieri E et al. Relationships between coronary flow vasodilator capacity and small artery remodeling in hypertensive patients. *J Hypertens* 2003; 21: 625–31.
- Li JJ, Chen JL. Inflammation may be a bridge connecting hypertension and atherosclerosis. *Med Hypotheses* 2005; 64 (5): 925–9.
- Rosenfeld ME. An overview of the evolution of the atherosclerotic plaque: from fatty streak to plaque rupture and thrombosis. *Z Kardiol* 2000; 89 (Suppl. 7): 2–6.
- Matsushita M, Nishikimi N, Sakurai T, Nimura Y. Relationship between aortic calcification and atherosclerotic disease in patients with abdominal aortic aneurysm. *Int Angiol* 2000; 19 (3): 276–9.
- Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes: unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97 (12): 1195–206.
- Wasserman BA. Clinical carotid atherosclerosis. *Neuroimaging Clin N Am* 2002; 12 (3): 403–19.
- Natali A, Vichi S, Landi P et al. Coronary artery disease and arterial hypertension: clinical, angiographic and follow-up data. *Intern Med* 2000; 247: 219–30.
- Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Оганов Р.Г. и др. (от имени исследователей) Клиническая характеристика и общие подходы к лечению пациентов со стабильной стенокардией в реальной практике. Российское исследование «ПЕРСПЕКТИВА» (часть I). Кардиоваск. терапия и профилактика. 2010; 6: 47–56. / Bubnova M.G., Aronov D.M., Oganov R.G. i dr. (ot imeni issledovatelei) Klinicheskaia kharakteristika i obshchie podkhody k lecheniiu patsientov so stabil'noi stenokardiei v real'noi praktike. Rossiiskoe issledovanie «PERSPEKTIVA» (chast' I). Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2010; 6: 47–56. [in Russian]
- Steg PhG, Greenlaw N, Tardif J-C et al. on behalf of the CLARIFY Registry Investigators. Women and men with stable coronary artery disease have similar clinical outcomes: insights from the international prospective CLARIFY registry. *Eur Heart J* 2012; 33: 2831–40. Doi:10.1093/eurheartj/ehs289.
- Taylor RS et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004; 116: 682–97.
- Arakawa K. Antihypertensive mechanism of exercise. *J Hypertens* 1993; 11: 223–9.
- Hornig B, Maier V, Drexler H. Physical training improves endothelial function in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1996; 93: 210–4.
- Hambrecht R, Wolf A, Gielen S et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J* 2000; 342 (7): 454–60.
- Schuler G, Hambrecht R, Schiert G et al. Regular physical exercise and low-fat diet. Effects on progression of coronary artery disease. *Circulation* 1992; 86 (1): 1–11.
- Lippi G, Maffulli N. Biological influence of physical exercise on hemostasis. *Semin Thromb Hemost* 2009; 35: 269–76.
- Аронов Д.М., Бубнова М.Г. Проблемы внедрения новой системы кардиореабилитации в России. Рос. кардиол. журн. 2013; 4 (102): 14–22. / Aronov D.M., Bubnova M.G. Problemy vnedrenia novoi sistemy kardioreabilitatsii v Rossii. Ros. kardiol. zhurn. 2013; 4 (102): 14–22. [in Russian]
- Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Красницкий В.Б. Комплексная реабилитация кардиологических больных: новые реалии. Вестн. восстановительной медицины. 2014; 6: 2–10. / Aronov D.M., Bubnova M.G., Krasnitskii V.B. Kompleksnaia reabilitatsiia kardiolozicheskikh bol'nykh: novye realii. Vestn. vosstanovitel'noi meditsiny. 2014; 6: 2–10. [in Russian]
- Аронов Д.М., Красницкий В.Б., Бубнова М.Г. и др. Влияние физических тренировок на физическую работоспособность, гемодинамику, липиды крови, клиническое течение и прогноз у больных ишемической болезнью сердца после острых коронарных событий при комплексной реабилитации и вторичной профилактике на амбулаторно-поликлиническом этапе (Российское кооперативное исследование). Кардиология. 2009; 3: 49–56. / Aronov D.M., Krasnitskii V.B., Bubnova M.G. i dr. Vlianie fizicheskikh trenirovok na fizicheskuiu rabotosposobnost', gemodinamiku, lipidy krvi, klinicheskoe techenie i prognoz u bol'nykh ishemicheskoi bolezniu serdtsa posle ostrykh koronarnykh sobytii pri kompleksnoi reabilitatsii i vtorichnoi profilaktike na ambulatorno-poliklinicheskom etape (Rossiiskoe kooperativnoe issledovanie). Kardiologiya. 2009; 3: 49–56. [in Russian]
- Красницкий В.Б., Аронов Д.М., Джанхотов С.О. Изучение физической активности у больных ИБС с помощью специализированного Опросника Двигательной Активности «ОДА-23+». Кардиоваск. терапия и профилактика. 2011; 8: 90–7. / Krasnitskii V.B., Aronov D.M., Dzhanhotov S.O. Izuchenie fizicheskoi aktivnosti u bol'nykh IBS s pomoshch'iu spetsializirovannogo Oprosnika Dvigatel'noi Aktivnosti «ODA-23+». Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2011; 8: 90–7. [in Russian]
- Гладков А.Г., Зайцев В.П., Аронов Д.М., Шарфнадел М.Г. Оценка качества жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кардиология. 1982; 2: 100–3. / Gladkov A.G., Zaitsev V.P., Aronov D.M., Sharfnadel' M.G. Otsenka kachestva zhizni bol'nykh s serdечно-sosudistymi zabolevaniyami. Kardiologiya. 1982; 2: 100–3. [in Russian]
- Leon AS, Franklin BA, Costa F et al. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity), in collaboration with the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation* 2005; 111: 369–76.
- Sallis JF, Howell MF, Hofstetter CR. Predictors of adoption and maintenance of vigorous physical activity in men and women. *Prev Med* 1992; 21: 237–51.
- Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Красницкий В.Б. и др. Программа домашних физических тренировок после острого коронарного синдрома и/или эндотоксического вмешательства на коронарных артериях: эффективность и проблема мотивации больных. Терапевт. арх. 2014; 86 (1): 23–32. / Bubnova M.G., Aronov D.M., Krasnitskii V.B. i dr. Programma domashnikh fizicheskikh trenirovok posle ostrogo koronarnogo sindroma i/ili endotoksicheskogo vmeshatel'stva na koronarnykh arteriyakh: effektivnost' i problema motivatsii bol'nykh. Terapevt. arkh. 2014; 86 (1): 23–32. [in Russian]
- Бубнова М.Г. Питание, атерогенные гиперлипидемии и статины. Кардиосома-тика. 2011; 2 (2): 81–9. / Bubnova M.G. Diet, atherogenic hyperlipidemia and statins. Cardiosomatics. 2011; 2 (2): 81–9. [in Russian]
- Fagard RH. Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33 (Suppl.): S484–S492.
- Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effects of aerobic exercise on blood pressure: A meta-analysis of randomised, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002; 136: 493–503.
- Turnbull F, Neal B, Ninomiya T et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2008; 336: 1121–3.
- Nelson L, Jennings GL, Esler MD, Korner P. Effect of changing levels of physical activity on blood-pressure and haemodynamics in essential hypertension. *Lancet* 1986; 2: 473–6.
- Brown MD, Dengel DR, Hogikyan RV, Supiano MA. Sympathetic activity and the heterogeneous blood pressure response to exercise training in hypertensives. *J Appl Physiol* 2002; 92: 1434–42.
- Maeda S, Miyauchi T, Kakiyama T. Effects of exercise training of 8 weeks and detraining on plasma levels of endothelium-derived factors, endothelin-1, endothelin-1 and nitric oxide, in healthy young humans. *Life Sci* 2001; 69: 1005–16.
- Kingwell BA. Nitric oxide-mediated metabolic regulation during exercise: effects of training in health and cardiovascular disease. *FASEB J* 2000; 14: 1685–96.
- Schuler G, Adams V, Goto Y. Role of exercise in the prevention of cardiovascular disease: results, mechanisms, and new perspectives. *Eur Heart J* 2013; 34: 1790–9. Doi:10.1093/eurheartj/ehs111.
- Roth DM, White FC, Nichols ML et al. Effect of long-term exercise on regional myocardial function and coronary collateral development after gradual coronary artery occlusion in pigs. *Circulation* 1990; 82: 1778–89.
- Heaps CL, Parker JL. Effects of exercise training on coronary collateralization and control of collateral resistance. *J Appl Physiol* 2011; 111: 587–98.
- Zbinden R, Zbinden S, Meier P et al. Coronary collateral flow in response to endurance exercise training. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14: 250–7.
- Lu X, Wu T, Huang P et al. Effect and mechanism of intermittent myocardial ischemia induced by exercise on coronary collateral formation. *Am J Phys Med Rehabil* 2008; 87: 803–14.
- Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Перова Н.В. и др. Физические нагрузки и атеросклероз: динамические физические нагрузки высокой интенсивности как фактор, индуцирующий экзогенную дислипидемию. Кардиология. 2003; 3: 43–9. / Bubnova M.G., Aronov D.M., Perova N.V. i dr. Fizicheskie nagruzki i ateroskleroz: dinamicheskie fizicheskie nagruzki vysokoi intensivnosti kak faktor, indutsiruiushchii ekzogenную dislipidemiю. Kardiologiya. 2003; 3: 43–9. [in Russian]
- Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Перова Н.В., Зволинская Е.Ю. Физические нагрузки и атеросклероз: влияние динамических нагрузок разной интенсивности на показатели липид-транспортной системы и углеводного обмена у больных коронарной болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа. Кардиология. 2005; 11: 33–40. / Bubnova M.G., Aronov D.M., Perova N.V., Zvolinskaya E.Yu. Fizicheskie nagruzki i ateroskleroz: vlianie dinamicheskikh nagruzok raznoi intensivnosti na pokazateli lipid-transportnoi sistemy i uglevodnogo obmena u bol'nykh koronarnoi bolezniu serdtsa i sakharnym diabetom 2 tipa. Kardiologiya. 2005; 11: 33–40. [in Russian]
- Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Перова Н.В., Бондаренко И.З. Разнонаправленное влияние физических нагрузок разного вида и интенсивности на показатели липид-транспортной системы крови у здоровых и больных коронарной болезнью сердца. Терапевт. арх. 2005; 9: 43–9. / Aronov D.M., Bubnova M.G., Perova N.V., Bondarenko I.Z. Raznopravlennoe vlianie fizicheskikh nagruzok raznogo vida i intensivnosti na pokazateli lipidtransportnoi sistemy krvi u zdorovykh i bol'nykh koronarnoi bolezniu serdtsa. Terapevt. arkh. 2005; 9: 43–9. [in Russian]
- Yuhanna IS, Zhu Y, Cox BE et al. High-density lipoprotein binding to scavenger receptor-BI activates endothelial nitric oxide synthase. *Nat Med* 2001; 7: 853–7.
- Taylor RS, Brown A, Ebrahim S et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004; 116: 682–92.
- Clark AM, Hartling L, Vandermeer B et al. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2005; 143: 659–72.
- Hambrecht R, Niebauer J, Marburger CH et al. Various intensities of leisure time physical activity in patients with coronary artery disease: effects on cardiorespiratory fitness and progression of coronary atherosclerotic lesions. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 468–77.
- Niebauer J, Hambrecht R, Velich T et al. Attenuated progression of coronary artery disease after 6 years of multifactorial risk intervention: role of physical exercise. *Circulation* 1997; 96: 2534–41.
- Martin BJ, Hauer T, Arena R et al. Cardiac rehabilitation attendance and outcomes in coronary artery disease patients/clinical perspective. *Circulation* 2012; 126: 677–87.
- Zwisler ADO, Soja AMB, Rasmussen S et al. Hospital-based comprehensive cardiac rehabilitation versus usual care among patients with congestive heart failure, ischemic heart disease, or high risk of ischemic heart disease: 12-month results of a randomized clinical trial. *Am Heart J* 2008; 155: 1106–13.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Аронов Давид Меерович – д-р мед. наук, проф., засл. деят. науки РФ, рук. лаб. кардиологической реабилитации ФГБУ ГНИЦ ПМ

Бубнова Марина Геннадьевна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии с лаб. профилактики атеросклероза и тромбоза ФГБУ ГНИЦ ПМ.
E-mail: mbubnova@gnicpm.ru

Красницкий Владимир Борисович – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. кардиологической реабилитации отд. реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии ФГБУ ГНИЦ ПМ

Иоселиани Давид Георгиевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ГБУЗ НПЦ ИК

Гринштейн Юрий Исаевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии ИПО ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Гуляева Светлана Федоровна – д-р мед. наук, проф. каф. семейной медицины и поликлинической терапии ГБОУ ВПО КГМА

Ефремушкин Герман Георгиевич – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней стоматологического и педиатрического фак-тов ГБОУ ВПО АГМУ

Лямина Надежда Павловна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по науке НИИ кардиологии ГБОУ ВПО СГМУ им. В.И. Разумовского

Современный взгляд на место β -адреноблокаторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: выбор препарата внутри класса имеет определяющее значение

О.Д.Остроумова^{1,2}, В.М.Фомина¹, Е.А.Смолярчук²

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 рассмотрены вопросы применения β -адреноблокаторов (β -АБ) для лечения артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности. Приведены данные из современных российских и европейских рекомендаций о месте β -АБ при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Подробно проанализирован выбор β -АБ внутри класса с позиций особенностей фармакокинетики, селективности, изученности в клинических исследованиях. Приведены данные об эффективности и безопасности применения метопролола сукцината для лечения артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, β -адреноблокаторы, метопролол сукцинат.

✉ostroumova.olga@mail.ru

Для цитирования: Остроумова О.Д., Фомина В.М., Смолярчук Е.А. Современный взгляд на место β -адреноблокаторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: выбор препарата внутри класса имеет определяющее значение. Системные гипертензии. 2015; 12 (4): 69–74.

A modern view of the place of β -blockers in the treatment of cardiovascular disease: the choice of drug within a class is crucial

O.D.Ostroumova^{1,2}, V.M.Fomina¹, E.A.Smolyarchuk²

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.

In the article discusses questions of application of β -blockers (β -AB) for the treatment of arterial hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure. The data from modern Russian and European recommendations about the place of β -AB in the treatment of cardiovascular diseases. Analyzed in detail the selection of β -AB inside the class from the standpoint of pharmacokinetics, selectivity, study in clinical studies. Data about efficiency and safety of application of metoprolol succinate for the treatment of arterial hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure.

Key words: arterial hypertension, ischemic heart disease, chronic heart failure, β -blockers, metoprolol succinate.

✉ostroumova.olga@mail.ru

For citation: Ostroumova O.D., Fomina V.M., Smolyarchuk E.A. A modern view of the place of β -blockers in the treatment of cardiovascular disease: the choice of drug within a class is crucial. Systemic Hypertension. 2015; 12 (4): 69–74.

В клинической практике β -адреноблокаторы (β -АБ) применяются уже полвека. Перечень заболеваний, при которых с успехом используются препараты данной группы, в настоящее время насчитывает несколько десятков наименований: артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), в том числе вторичная профилактика инфаркта миокарда (ИМ), нарушение ритма сердца, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), поражение сердечной мышцы неишемического происхождения (гипертрофическая кардиомиопатия), пролапс митрального клапана и др. [1]. Однако в последние годы появился ряд критических публикаций, подвергающих сомнению целесообразность назначения этого класса препаратов при ряде сердечно-сосудистых заболеваний.

Артериальная гипертензия

Основные аргументы, критикующие позиции β -АБ в лечении АГ, содержатся в метаанализе 2006 г. и Кохрановском метаанализе (во многом повторившем метаанализ 2006 г. тех же авторов) [2, 3], хотя там даже признается низкое качество доказательных данных. В этих метаанализах отмечается, что β -АБ могут уступать некоторым (но не всем) другим классам антигипертензивных препара-

тов по ряду конечных точек. Конкретнее, они, по-видимому, уступают антагонистам кальция – АК (но не диуретикам и ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ) по показателям общей смертности и частоте сердечно-сосудистых событий, уступают АК и ИАПФ по инсультам и эквивалентны АК, ИАПФ и диуретикам по ИБС. С другой стороны, в крупном метаанализе, проведенном M.Law и соавт., было показано, во-первых, что β -АБ в качестве стартовой терапии столь же эффективно, как другие основные классы антигипертензивных средств, предотвращают коронарные исходы и, во-вторых, что они высокоэффективно предотвращают сердечно-сосудистые события у пациентов, недавно перенесших ИМ, а также у больных с сердечной недостаточностью [4]. Еще в одном метаанализе, выполненном группой исследователей антигипертензивной терапии, также выявлено, что частота сердечно-сосудистых конечных точек при лечении β -АБ или диуретиками такая же, как при использовании препаратов других классов [5].

Самые крупные из существующих метаанализов показывают отсутствие клинически значимых различий между разными классами антигипертензивных препаратов [4–6]. По этой причине европейские рекомендации по лечению АГ (2013 г.) вновь подтверждают, что диуре-

тики (включая тиазидные, хлорталидон и индапамид), β -АБ, АК, ИАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина, – все подходят для начальной и поддерживающей антигипертензивной терапии, как в виде монотерапии, так и в виде определенных комбинаций [7].

Следовательно, β -АБ остаются основным классом препаратов для лечения АГ.

Существует мнение, что β -АБ имеют больше побочных эффектов, чем другие классы антигипертензивных препаратов, однако это мнение не полностью подтверждается в ходе двойных слепых исследований: отличия β -АБ от других антигипертензивных средств в плане переносимости оказались менее выраженными [7].

Значительную часть побочных эффектов (например, бронхоспазм, сужение периферических сосудов) и относительных противопоказаний к β -АБ определяет их влияние на β_2 -адренорецепторы [8]. Особенностью кардиоселективных β -АБ (в частности, метопролола сукцината и др.) по сравнению с неселективными (например, пропранололом) является большее сродство к β_1 , чем к β_2 -адренорецепторам. Поэтому при использовании в небольших и средних дозах эти препараты оказывают менее выраженное влияние на гладкую мускулатуру бронхов и периферических артерий; меньше риск развития бронхоспазма или вазоконстрикции с увеличением постнагрузки на миокард [8]. Кардиоселективность – одна из основных клинически значимых фармакокинетических характеристик β -АБ, обуславливающих безопасность (низкую частоту побочных эффектов) данного класса препаратов. Чем выше степень кардиоселективности, тем меньше риск развития побочных эффектов (бронхоспазма, негативного влияния на углеводный и липидный обмен) [8].

Поэтому благодаря высокой селективности метопролола сукцинат (Беталок ЗОК, «АстраЗенека») не оказывает негативного влияния на углеводный обмен у больных с сопутствующим сахарным диабетом (СД) [9, 10], а также на липидный обмен при добавлении к стандартной терапии ИБС [11], не вызывает ухудшения бронхиальной проходимости при наличии у пациентов сочетанной хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [12], не отличается от плацебо по влиянию на сексуальную функцию у мужчин [13]. Так, в исследовании MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure) побочные эффекты у больных с ХСН и СД при приеме препарата Беталок ЗОК не отличались от таковых в группе плацебо [9, 10]. Также достоверно не различалась частота новых случаев СД в группах метопролола сукцината и плацебо. В настоящее время существует мнение экспертов, что опасение относительно негативного влияния β -АБ на риск развития СД преувеличено [7]. Так, в основополагающем метаанализе на эту тему (W.E.Liott, P.Meyer, 2007) риск развития СД на фоне лечения β -АБ имел лишь тенденцию к увеличению по сравнению с плацебо [1, 17 (0,98–1,40); $p=0,08$] [14]. И это при том, что в большинстве исследований, включенных в данный метаанализ, использовался низкоселективный β -АБ атенолол [14]. Кроме того, во многих исследованиях, где выявлено увеличение риска СД, β -АБ применялись в комбинации с диуретиками, и именно этот факт, по мнению экспертов, и увеличивал риск СД [7]. Тем не менее в клинической практике следует применять только высокоселективные β -АБ и избегать двухкомпонентной комбинации β -АБ + диуретик, особенно у больных с факторами риска развития СД [7, 15].

Высокоселективные β -АБ, в том числе и метопролола сукцинат, как минимум нейтральны в отношении липидного обмена. Так, B.Falkner и соавт. [11] сообщили, что добавление препарата Беталок ЗОК к стандартной терапии (обычная терапия ИАПФ/сартан + диуретик + Беталок ЗОК) не оказывает влияния на липидный спектр крови. Так, в данной группе уровень липопротеидов низкой плотности в конце периода наблюдения (12 нед) составил 112 ± 24 мг/дл, уровень липопротеидов

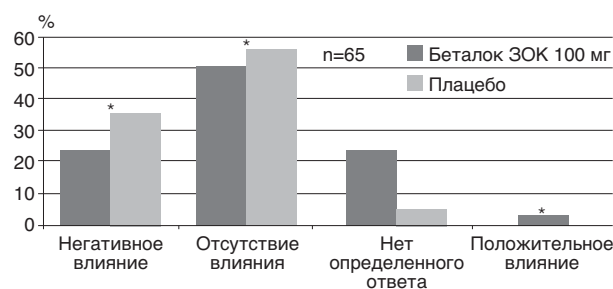
высокой плотности – 43 ± 12 мг/дл, а в группе стандартной терапии (обычная терапия ИАПФ/сартан + диуретик) – 106 ± 35 и 44 ± 12 мг/дл соответственно (различия между группами статистически недостоверны). Более того, у метопролола сукцината выявлен антиатеросклеротический эффект.

Также высокоселективный метопролола сукцинат (Беталок ЗОК) не оказывает негативного влияния на сексуальную функцию у мужчин [13]. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [13] приняли участие 192 пациента с ИБС, средний возраст 56,5 года, доза препарата Беталок ЗОК составила 100 мг/сут. Перед запланированной процедурой ангиопластики и через 4 мес терапии пациенты заполняли анонимный опросник KEED на эректильную дисфункцию. В результате было выявлено, что метопролола сукцинат Беталок ЗОК не имеет отличий от плацебо по влиянию на сексуальную функцию у мужчин (рис. 1) [13].

Высокоселективный β -АБ метопролол CR/XL (Controlled Release/Extended Release) в открытом сравнительном исследовании, в котором участвовали 50 пациентов с ИБС и ХОБЛ, не вызывал снижения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) в течение 3 мес наблюдения (рис. 2) [12]. Представляет особый интерес недавно обнаруженный факт, что β -АБ не только не повышают, а даже снижают риск обострений и смертность при ХОБЛ [18].

Таким образом, необходимо использовать только высокоселективные β -АБ, в частности, метопролола сукцинат,

Рис. 1. Беталок ЗОК не имеет отличий от плацебо по влиянию на сексуальную функцию у мужчин.



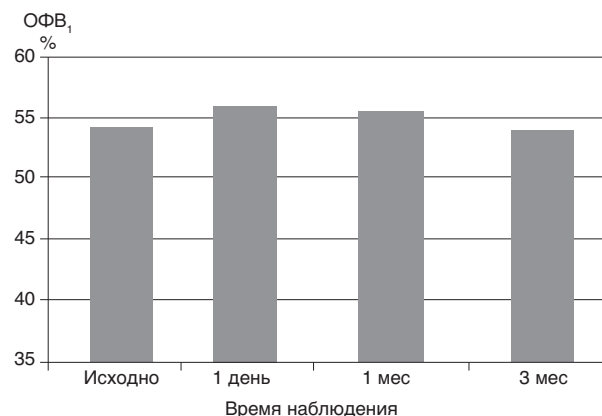
Изменения в сексуальной жизни (по результатам опросника KEED)

*Отличия незначимы.

Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, 192 пациента, средний возраст 56,5 года, доза препарата Беталок ЗОК 100 мг/сут, заполнение анонимного опросника KEED на эректильную дисфункцию: перед запланированной процедурой чрескожной ангиопластики и через 4 мес терапии

Franzen D. et al. Int J Impot Res 2001; 13: 348–351.

Рис. 2. Метопролол CR/XL не вызывал снижения ОФВ₁ у пациентов с ХОБЛ.



Открытое сравнительное исследование, n=50 пациентов с ИБС и ХОБЛ

Çamsarı A. et al. Heart Vessels. 2003; 18: 188–192.

для лечения больных с сердечно-сосудистой патологией, особенно при наличии сопутствующих заболеваний.

Кроме того, необходимо помнить, что широко применяющийся в клинической практике β -АБ метопролол на самом деле существует в виде двух лекарственных форм – метопролола тартрат и метопролола суцинат [8]. Между ними существуют значимые различия как по фармакокинетике, так и по клиническим аспектам применения (прежде всего эффективность и безопасность). Поэтому анализ эффективности и переносимости двух лекарственных форм: ретардной формы метопролола с контролируемым высвобождением активного вещества – метопролола сукцината (метопролол CR/ZOK, Беталок ЗОК) и обычного короткодействующего метопролола тартрата – представляется крайне актуальным.

Между ними существуют различия как по фармакокинетике, так и по клиническим аспектам применения.

Особенности фармакокинетики метопролола сукцината [8]. Метопролола суцинат быстро и почти полностью (более 90%) всасывается в желудочно-кишечном тракте, на 10% связывается с белками плазмы крови, легко проникает через гематоэнцефалический барьер. Прием пищи практически не влияет на биодоступность метопролола сукцината, тогда как прием обычного метопролола во время еды повышает его биодоступность на 40%. Метаболизируется в печени на 80–100%, причем пресистемный метаболизм при первом прохождении через печень составляет 65–80%. Биодоступность составляет 50%, причем системная биодоступность лекарственной формы метопролола с контролируемым высвобождением активного вещества примерно на 20–30% ниже, чем у стандартной лекарственной формы. Это связано с более активным расщеплением метопролола печенью, который медленно высвобождается из лекарственной формы. Метопролола суцинат активно преобразуется в ходе обмена веществ с образованием 4 метаболитов, не обладающих заметной фармакологической активностью. Лишь 5% дозы выводится с мочой в неизменном виде. Примерно 12% метопролола сукцината связывается с сывороточным альбумином. Период полувыведения для метопролола тартрата составляет 3–4 ч, и поэтому кратность его приема должна быть до 2–3 раз в сутки в среднесуточной дозировке 50–200 мг. В то же время метопролола суцинат эффективен при назначении в дозировке 50–100 мг 1 раз в сутки [8]. Основной путь элиминации препаратов следует учитывать при назначении больным с нарушенной функцией печени. Так, при циррозе печени или сердечной недостаточности, а также при совместном применении с лекарственными препаратами, тормозящими активность микросомального фермента печени CYP450 2D6 (например, с циметидином или хлорпромазином) доза метопролола сукцината должна быть снижена [8].

Таблетка метопролола сукцината CR/XL ZOK (Controlled Release/Extended Release, Zero-Order-Kinetics) – Беталок ЗОК – содержит спрессованные гранулы препарата, покрытые этилцеллюлозной полимерной мембраной, которая контролирует высвобождение лекарственного вещества. После приема внутрь таблетка распадается на отдельные гранулы, каждая из которых действует как диффузорная камера, обеспечивающая относительно постоянную скорость высвобождения препарата в течение 20 ч [19, 20]. Максимальная концентрация метопролола ЗОК достигается через 3,5–7,3 ч после приема, время полувыведения составляет 3,5 ч [21]. Установлено, что на стадии равновесной концентрации при применении метопролола сукцината CR/XL однократно и метопролола тартрата немедленного высвобождения имеются существенные различия в величине максимальной (C_{max}) и минимальной (C_{min}) концентрации, площади под кривой концентрации во времени и флуктуации (рис. 3) [22, 23].

Таким образом, благодаря постоянной форме диффузии лекарственного вещества, лекарственная форма ме-

топролола суцинат с замедленным высвобождением лекарственного вещества (Беталок ЗОК) обеспечивает значительно более стабильную концентрацию метопролола в плазме крови в течение 1 сут, чем многократный прием быстро высвобождающегося метопролола тартрата (см. рис. 3). В связи с этим фармакокинетика метопролола при применении лекарственной формы с контролируемым высвобождением обеспечивает значительно большую стабильность его фармакокинетических эффектов, чем прием быстро высвобождающегося метопролола тартрата. В плане лечения АГ указанные особенности фармакокинетики метопролола сукцината обеспечивают стабильный антигипертензивный эффект на протяжении 1 сут при однократном приеме, позволяя избежать избыточно быстрого снижения артериального давления (АД), а также резких колебаний АД (повышенной вариабельности). Как известно, именно эти два фактора являются причиной повышенного риска инсульта и ИМ, особенно у пожилых больных [7].

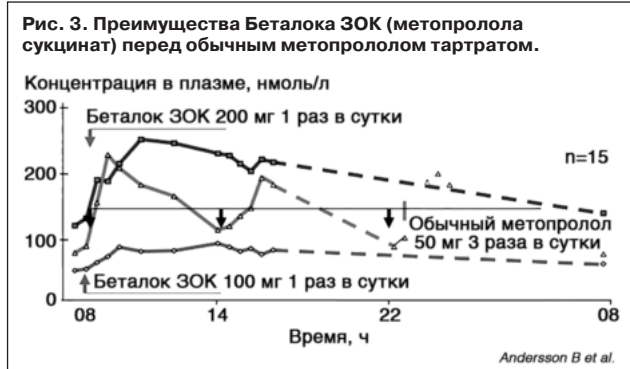
Взаимосвязь особенности фармакокинетики метопрололов и клинической эффективности у больных АГ демонстрируется, в частности, в исследовании J.Houtzagers и соавт. [24]. В нем оценивали число пациентов с АГ, ответивших на терапию препаратом Беталок ЗОК по сравнению с обычным метопрололом. Через 12 нед фармакотерапии 89% пациентов в группе Беталок ЗОК и только 69% пациентов в группе обычного метопролола добились положительного антигипертензивного эффекта (различия между группами статистически достоверны, $p < 0,01$).

Ишемическая болезнь сердца

ИБС по-прежнему является ведущей причиной смертности в мире и Российской Федерации: из 100 умерших от сердечно-сосудистых заболеваний 62 умирают из-за ИБС и ее осложнений [25]. Большинство больных с ИБС имеют сочетанную АГ [26, 27]. Так, по данным российского исследования ПРЕМЬЕРА (14 городов РФ, 14 075 больных), встречаемость сочетания АГ и ИБС среди амбулаторных больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями достигает 67% [26], другими словами, 2/3 больных имеют сочетание АГ и ИБС. По данным регистра REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health), повышенное АД у больных с ИБС встречается даже чаще, чем нарушения липидного обмена (!), – в 80,3% [27]. Какой из этого следует вывод? Современная концепция снижения сердечно-сосудистой смертности должна быть нацелена на исследование главных патогенетических механизмов развития АГ и ИБС и комплексное воздействие на наиболее важные из них.

Эта позиция нашла отражение и в современных рекомендациях по лечению как АГ, так и ИБС. Так, в Российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ (4-й пересмотр, 2010 г.) в разделе 7.5. «АГ и ИБС» сказано, что контроль АД у больных с ИБС имеет важное значение, поскольку риск развития коронарных событий в значительной мере зависит от величины АД [15]. β -АБ, ИАПФ или сартаны у больных с перенесенным ИМ снижают риск развития повторного ИМ и смерти. Благоприятный эффект может быть связан как со специфическими свойствами этих препаратов, так и вследствие контроля за АД. У больных с хронической ИБС антигипертензивное лечение с помощью разных классов препаратов оказывает благоприятное влияние на течение заболевания [15].

В новых Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ (2013 г.) в разделе 6.11.1. «Ишемическая болезнь сердца» подчеркивается, что в развитие ИБС вносит свой вклад несколько факторов риска, но уровень АД в широком и непрерывном диапазоне его значений – один из наиважнейших, причем кривая его ассоциации с ИБС становится более крутой, начиная с систолического АД около 140 мм рт. ст. [7]. Исходя из этого, у больных с ИБС антигипертензивную терапию следует начинать при уровне АД > 140 мм рт. ст. [7, 15]. Ре-



комендуемый целевой уровень АД для больных АГ и с ИБС – менее 140/90 мм рт. ст. [7, 15]. Что же касается выбора антигипертензивного препарата при АГ и ИБС, то все цитируемые рекомендации упоминают о 3 классах антигипертензивных препаратов в данной клинической ситуации – β-АБ, ИАПФ и АК [7, 15]. β-АБ показаны при перенесенном ИМ, особенно недавнем, стенокардии [7, 15]. Безусловно, при выборе β-АБ внутри класса предпочтение отдают пролонгированным (действует 24 ч при однократном приеме), липофильным, без внутренней симпатомиметической активности, имеющим большую доказательную базу по эффективности и переносимости [7, 15]. Таким препаратом, безусловно, является и метопролола сулцинат, он отвечает всем перечисленным требованиям.

Наличие стенокардии является показанием для назначения β-АБ согласно современным рекомендациям по лечению стабильной ИБС [28, 29]. Согласно европейским рекомендациям β-АБ, наряду с АК рекомендуются в

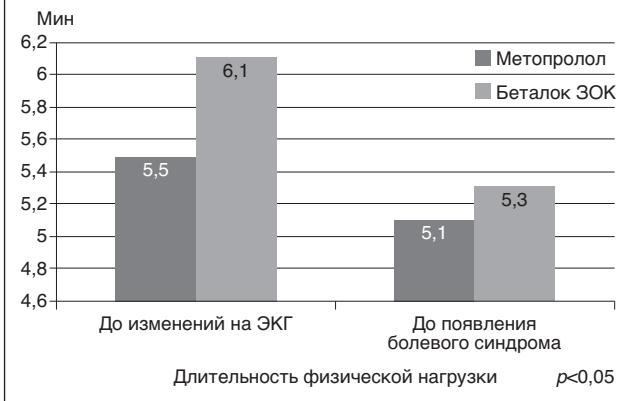
качестве 1-й линии лечения для контроля симптомов и частоты сердечных сокращений (ЧСС); см. таблицу [29]. Уровень доказанности данного положения – самый высокий (IA). Если симптомы не контролируются, рекомендуется переход на другой вариант (АК или β-АБ) либо сочетание β-АБ с дигидропиридиновыми АК. Комбинация урежающих пульс АК с β-АБ не рекомендуется. Другие антиангинальные препараты могут быть использованы в качестве 2-й линии терапии, когда симптомы контролируются неудовлетворительно [29]. Доказано, что β-АБ эффективны в борьбе со стенокардией при физической нагрузке, они повышают мощность нагрузки и снижают как симптоматическую, так и бессимптомную ишемию миокарда.

Различия в фармакокинетике метопрололов (сулцината и тартрата), о чем было упомянуто, обуславливают и разную антиангинальную эффективность данных препаратов. В исследование, результаты которого представлены на рис. 4, были включены 104 пациента, принимавших Беталок ЗОК 200 мг 1 раз в сутки или обычный метопролол 100 мг 2 раза в сутки в течение 3 нед [30]. На фоне терапии препаратом Беталок ЗОК увеличилось время физической нагрузки до развития болевого синдрома и до развития изменений на электрокардиограмме (ЭКГ) по сравнению с группой пациентов, принимающих метопролола тартрат (различия статистически достоверны, $p < 0,05$).

Эффективность длительного приема β-АБ после перенесенного ИМ показана в большом числе исследований [31]. Однако эти исследования, как правило, были проведены до внедрения современных методов реперфузии и лекарственной терапии. Тем не менее, при отсутствии противопоказаний β-АБ считаются рекомендованными всем пациентам, перенесшим ИМ. Наиболее эффек-

Медикаментозное лечение пациентов со стабильной ИБС (ESC Guidelines) [29]		
Показание	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
Общие положения		
Оптимальное медикаментозное лечение означает прием по крайней мере одного антиангинального/антиишемического препарата плюс препаратов для профилактики осложнений	I	C
Рекомендуется ознакомить пациентов с характером заболевания, факторами риска и стратегией лечения	I	C
Следует обсудить с пациентом состояние вскоре после начала терапии	I	C
Антиангинальное/антиишемическое лечение		
Рекомендуются короткодействующие нитраты	I	B
Показаны препараты 1-й линии лечения: β-АБ или блокаторы кальциевых каналов, урежающие пульс для контроля ЧСС и симптомов	I	A
Рекомендуются препараты 2-й линии лечения: дополнительно долгодействующие нитраты или ивабрадин, или никорандил, или ранолазин с учетом ЧСС, АД и переносимости	IIa	B
В качестве 2-й линии лечения может быть рассмотрен триметазидин	IIb	B
При сопутствующих заболеваниях/толерантности показано применение препаратов 2-й линии в качестве препаратов 1-й линии лечения у отдельных пациентов (например, дигидропиридины при низкой ЧСС)	I	C
У асимптомных пациентов с большими зонами ишемии миокарда (более 10%) могут быть рассмотрены β-АБ	IIa	C
У пациентов с вазоспастической стенокардией должны быть рассмотрены блокаторы кальциевых каналов и нитраты, а β-АБ исключены	IIa	B
Предупреждение осложнений		
Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты ежедневно рекомендуются всем пациентам со стабильной ИБС	I	A
Клопидогрел показан в качестве альтернативы в случае непереносимости ацетилсалициловой кислоты	I	B
Статины рекомендуются всем больным со стабильной ИБС	I	A
Рекомендуется использование ИАПФ (или блокаторов рецепторов ангиотензина) при наличии других обстоятельств (например, сердечной недостаточности, АГ или СД)	I	A

Рис. 4. Эффективность препарата Беталок ЗОК по сравнению с обычным метопрололом в одинаковых дозах у пациентов со стабильной стенокардией.



тивны они у больных со сниженной фракцией выброса левого желудочка [31]. При выборе β -АБ предпочтение отдается все-таки высокоселективным и пролонгированным, в частности, метопрололу сульфату.

Хотелось бы особо подчеркнуть, что было бы излишне ограничивать положительные эффекты β -АБ при ИБС только лишь (или преимущественно) урежением ЧСС. ЧСС на фоне лечения β -АБ отражает адекватность блокады β -адренорецепторов и ограничения повреждающего действия гиперактивации симпатической нервной системы (гиперкатехоламинемии) [32]. Улучшение прогноза и качества жизни может быть связано с другими эффектами β -АБ, помимо урежения ЧСС: антигипертензивным эффектом, блокадой выброса свободных жирных кислот из жировой ткани, вызываемой катехоламинами, ослаблением оксидативного стресса, уменьшением инсулинорезистентности, антиаритмическим эффектом и др. [32].

Хроническая сердечная недостаточность

β -АБ относятся к основным средствам для лечения ХСН, т.е. лекарствам, эффект которых доказан, сомнений не вызывает, и которые рекомендованы именно для лечения ХСН (степень доказанности А) [33]. Рациональным обоснованием к применению β -АБ в лечении ХСН является блокада симпатoadrenalной системы (САС), которая находится в состоянии хронической гиперактивации у больных с декомпенсацией и определяет плохой прогноз этих пациентов [34]. Активность САС прогрессивно нарастает параллельно увеличению тяжести ХСН, причем, начиная со II стадии болезни или со II функционального класса, начинают преобладать негативные дезадаптивные свойства катехоламинов [35, 36]. В связи с этим применение β -АБ становится наиболее целесообразным и эффективным у пациентов с клинически выраженной ХСН II–IV функционального класса. Доказано, что гиперактивация САС способствует достоверному увеличению как риска внезапной смерти, так и смерти от прогрессирования декомпенсации. Поэтому основная идея применения β -АБ в лечении больных с ХСН – это улучшение прогноза и снижение смертности [33–35]. В настоящее время доказано, что β -АБ оказывают блокирующее действие и на некоторые другие нейрогормональные системы, ответственные за прогрессирование ХСН, – ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, эндотелиновую систему и систему цитокинов. Следовательно, β -АБ в лечении ХСН – это не только средства, блокирующие влияние катехоламинов на β -адренергические рецепторы, но и комплексные нейрогормональные модуляторы, оптимально дополняющие эффекты ИАПФ [37]. Негативные последствия гиперактивации САС максимально проявляются в результате чрезмерной стимуляции β_1 -адренорецепторов,

поэтому применение высокоселективных β -АБ в лечении больных с ХСН вполне обосновано и эффективно [33]. Наряду с улучшением прогноза β -АБ уменьшают степень ремоделирования сердца, т.е. оказывают кардиопротекторное действие, позволяющее замедлять прогрессирование ХСН и число госпитализаций [9, 38–40].

В рекомендациях по диагностике и лечению ХСН [33] упомянуты 3 β -АБ, в том числе метопролола сульфат, которые показали снижение риска смерти больных с ХСН, кроме того, риска внезапной смерти, смерти от прогрессирования ХСН и снижали частоту госпитализации. В европейских рекомендациях по диагностике и лечению острой и ХСН сказано, что β -АБ рекомендованы в добавление к ИАПФ или блокаторам рецепторов ангиотензина II, в случае непереносимости ИАПФ, всем больным с систолической ХСН II–IV функционального класса с фракцией выброса менее 40% [33].

Эффективность метопролола сульфата для лечения больных с ХСН доказана в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании MERIT-HF, которое было посвящено изучению эффективности метопролола сульфата CR/XL у пациентов с ХСН II–IV функционального класса по NYHA и фракцией выброса менее 40% [9, 40]. В этом исследовании принял участие 3991 больной. Из всех 1926 больных госпитализированы по поводу ИМ. Средняя фракция выброса составила 28%. Большинство больных получали сопутствующую терапию диуретиками, ИАПФ и дигоксидом. Период наблюдения составил 1 год. Пациенты были рандомизированы в группу метопролола сульфата CR/XL либо плацебо. Начальная доза метопролола сульфата CR/XL составляла 12,5–25 мг/сут. В течение 6 нед дозу препарата увеличивали до 100 мг/сут, а в последующем – до 200 мг/сут при условии компенсированной гемодинамики (к концу исследования доза фуросемида варьировала в среднем от 60 до 100 мг/сут). Исследование MERIT-HF было прекращено досрочно, когда стало ясно, что в группе активной терапии смертность значительно ниже, чем в группе плацебо: в группе метопролола сульфата CR/XL общая смертность снизилась на 34% ($p=0,0062$), а внезапная смерть – на 41% ($p=0,002$). Смертность от прогрессирования ХСН на фоне лечения метопролола сульфатом была ниже 49%. Единая конечная точка – общая смертность/госпитализация по поводу прогрессирования сердечной недостаточности – уменьшилась на 31% ($p<0,001$), а сердечная смерть/нефатальный ИМ – на 39% ($p<0,001$). Эффективность метопролола сульфата CR/XL не зависела от этиологии ХСН (ишемическая или неишемическая), возраста больных, наличия АГ или СД. Несколькими больными эффективность метопролола сульфата CR/XL была отмечена у больных с ХСН III и IV функционального класса по сравнению с больными с ХСН II функционального класса по классификации NYHA [9, 40]. Другие β -АБ, включая атенолол и метопролол тартрат короткого действия, не показали способности улучшать прогноз больных с ХСН. Применение атенолола и метопролола тартрата для лечения больных с ХСН противопоказано (класс рекомендаций III, уровень доказанности А) [33].

Следовательно, некоторые β -АБ показаны для лечения больных с ХСН, одним из препаратов выбора является метопролола сульфат.

Таким образом, β -АБ остаются ключевым классом лекарственных средств, применяемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Наибольший спектр показаний среди β -АБ имеет метопролола сульфат. Он является препаратом выбора при АГ, ХСН, ИБС, в том числе при сочетании с АГ и/или ХСН. Следует обратить внимание на применение адекватных доз препарата, которые подтвердили эффективность в ряде рандомизированных клинических исследований.

Литература/References

1. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Бета-адреноблокаторы. В кн.: Справочник по медикаментозному лечению сердечно-сосудистых заболеваний. Под ред. Е.И.Чазова. М.: Практика, 2015; с. 125–35. / Ageev FT, Ovchinnikov A.G. Beta-adrenoblockatory. V kn.: Spravochnik po medikamentoznomu lecheniiu serdechno-sosudistikh zabolevanii. Pod red. E.I.Chazova. M.: Praktika, 2015; s. 125–35. [in Russian]
2. Bradley HA, Wiyonge CS, Volmink VA et al. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first line therapy for hypertension? J Hypertens 2006; 24: 2131–41.
3. Wiyonge CS, Bradley HA, Volmink J et al. Cochrane Database Syst Rev 2012; Nov 14, 11: CD002003.doi.
4. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. BMJ 2009; 338: b1665.
5. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. Arch Intern Med 2005; 165: 1410–9.
6. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Lancet 2003; 362: 1527–35.
7. 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.
8. Клиническая фармакология. 4-е изд. Под ред. В.Г.Кукеса. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; с. 392–5. / Klinicheskaya farmakologiya. 4-e izd. Pod red. V.G.Kukesa. M.: GEOTAR-Media, 2008; s. 392–5. [in Russian]
9. MERIT-HF Study Group. Effects of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized International Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet 1999; 353 (9169): 2001–7.
10. MERIT-HF Study Group. Effect of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure. MERIT-HF Study Group. JAMA 2000; 283: 1295–02.
11. Falkner B, Kushner H. Treatment With Metoprolol Succinate, a Selective Beta Adrenergic Blocker, Lowers Blood Pressure Without Altering Insulin Sensitivity in Diabetic Patients. J Clin Hypertens 2008; 10: 51–7.
12. Camsari A, Arikian S, Avan C et al. Metoprolol, a beta-1 selective blocker, can be used safely in coronary artery disease patients with chronic obstructive pulmonary disease. Heart Vessels 2003; 18: 188–92.
13. Franzen D, Metha A, Seifert N et al. Effects of beta-blockers on sexual performance in men with coronary heart disease. A prospective, randomized and double blinded study. Int J Impot Res 2001; 13: 348–351.
14. Elliott W, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. Lancet 2007; 369: 201–7.
15. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2010; 7 (3): 5–26. / Chazova I.E., Ratova L.G., Boitsov S.A., Nebieridze D.V. Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii. Systemic Hypertension. 2010; 7 (3): 5–26. [in Russian]
16. Hedblad B, Wikstrand J, Jabzon L et al. Low dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness: main results from the Beta-Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS). Circulation 2001; 103: 1721–6.
17. Wiklund O, Hulthe J, Wikstrand J et al. Effect of controlled release/extended release metoprolol on carotid intima-media thickness in patients with hypercholesterolemia: a 3-year randomized study. Stroke 2002; 33 (2): 572–7.
18. Rutten FH, Zuihthoff NP, Halk F et al. Beta-Blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Arch Intern Med 2010; 170: 880–7.
19. Sandberg A, Blomqvist I, Jonsson UE, Lundborg P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of a new controlled-release formulation of metoprolol: A comparison with conventional tablets. Eur J Clin Pharmacol 1988; 33 (Suppl.): S9.
20. Oosterhuis B, Jonkman J, Zuiderwijk P, Sollie F. A pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of metoprolol CR/ZOK with a conventional slow release preparation. J Clin Pharmacol 1990; 30: S33–S38.
21. Sandberg A, Abrahamsson B, Regardh C-G et al. Pharmacokinetic and biopharmaceutical aspects of once daily treatment with metoprolol CR/ZOK: a review article. J Clin Pharmacol 1990; 30: S2–S16.
22. Lee Y-T, Liu C-S, Wong ECK et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of conventional and controlled release formulation of metoprolol in healthy Chinese subjects. Cardiovasc Drugs Ther 1989; 3 (4): 529–33.
23. Lucker P, Moore G, Wiselgren I et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of metoprolol CR/ZOK once daily with conventional tablets once daily and in divided doses. J Clin Pharmacol 1990; 30 (Suppl.): S17–S27.
24. Houtzagers JJ, Smilde JG, Creyten G, Westergren G. Efficacy and tolerability of a new controlled-release formulation of metoprolol: a comparison with conventional metoprolol tablets in mild to moderate hypertension. Eur J Clin Pharmacol 1988; 33 (Suppl.): S39–44.
25. Shkolnikov V, McKee M, Leon DA. Changes in life expectancy in Russia in the mid-1990s. Lancet 2001; 357: 917–21.
26. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006; 2: 73–7. / Shal'nova S.A., Deev A.D., Oganov R.G. Faktory, vliyaiushchie na smertnost' ot serdechno-sosudistikh zabolevanii v rossiiskoi populiatsii. Kardiovaskuliarnaya terapiya i profilaktika. 2006; 2: 73–7. [in Russian]
27. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. JAMA 2006; 295: 180–9.
28. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol 2012; 60: e44–64.
29. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. Eur Heart J doi:10.1093/eurheartj/ent296.
30. Egstrup K, Gundersen T, Harkonen R et al. The antianginal efficacy and tolerability of controlled-release metoprolol once daily: a comparison with conventional metoprolol tablets twice daily. Eur J Clin Pharmacol 1988; 33 (Suppl.): S45–9.
31. Шпектор А.В., Васильева Е.Ю. Современные подходы к вторичной профилактике острого инфаркта миокарда. Креативная кардиология. 2014; 2: 71–80. / Shpektor A.V., Vasil'eva E.Yu. Sovremennye podkhody k vtorichnoi profilaktike ostrogo infarkta miokarda. Kreativnaya kardiologiya. 2014; 2: 71–80. [in Russian]
32. Кириченко А.А. Ишемическая болезнь сердца и контроль частоты сердечных сокращений. Consilium Medicum. 2015; 17 (5): 23–5. / Kirichenko A.A. Ishemicheskaya bolezni' serdtsa i kontrol' chastoty serdechnykh sokrashchenii. Consilium Medicum. 2015; 17 (5): 23–5. [in Russian]
33. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC Guidelines for diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2012; 33: 1787–847.
34. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. N Engl J Med 1984; 311 (13): 819–23.
35. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). Circulation 1990; 82 (5): 1724–9.
36. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. / Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev FT. Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost'. Izbrannye lektsii po kardiologii. M.: GEOTAR-Media, 2006. [in Russian]
37. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Скворцов А.А. и др. Клинико-гемодинамические и нейрогуморальные эффекты длительной терапии бета-адреноблокатором бисопрололом больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2003; 43 (10): 11–22. / Belenkov Yu. N., Mareev V. Yu., Skvortsov A. A. i dr. Kliniko- gemodinamicheskie i neirogumoral'nye efekty dlitel'noi terapii beta-adrenoblockatorom bisoprololom bol'nykh s tiazhelei khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti. Kardiologiya. 2003; 43 (10): 11–22. [in Russian]
38. Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Lancet 1997; 349 (9049): 375–80.
39. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. Lancet 1999; 353 (9146): 9–13.
40. Wikstrand J, Hjalmarson A, Waagstein F et al. Dose of metoprolol CR/XL and clinical outcomes in patients with heart failure: analysis of the experience in metoprolol CR/XL randomized intervention trial in chronic heart failure (MERIT-HF). J Am Coll Cardiol 2002; 40 (3): 491–8.

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 профилактики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: oostroumova.olga@mail.ru

Фомина Вера Михайловна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Смолярчук Елена Анатольевна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии и профилактики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: smolyarchuk@mail.ru