

Системные Гипертензии

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ



Канта Харусаки

Том 13 | №1 | 2016

В номере

Лечение артериальной гипертензии согласно мнению российских и европейских экспертов

Фибрилляция предсердий у пациентов с артериальной гипертензией

Современные возможности диагностики при артериальной гипертензии

Ангиопротекция у пациентов с метаболическим синдромом

Пульсурежающая фармакотерапия

Ранняя диагностика легочной артериальной гипертензии

Системные Гипертензии

2016, Том 13, №1

**Sistemnye gipertenzii =
Systemic Hypertension**

2016, Vol. 13, No. 1

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

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



**объединённая
редакция**

«Объединённая редакция»

«Ob'edinyonnaya redaktsia»
Телефон/факс: +7 (499) 500-38-83

E-mail: or@hpmr.ru

Медицинский директор: Б.А. Филимонов
Исполнительный директор: Э.А. Батова

Научные редакторы:

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

Арт-директор:
Э.А. Шадзевский



MEDIAMEDICA

ММА «МедиаМедика»

ММА «Mediamedica»

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

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7(495) 926-29-83

E-mail: media@con-med.ru

Электронная версия: www.con-med.ru

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

Менеджер по работе с ключевыми
клиентами:

Н.А. Зуева (nelly@con-med.ru)

Директор по рекламе: Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе:

Т.А. Романовская, С.Ю. Шульгина,

Е.Д. Кандина, А.С. Барина

Работа с подписчиками:

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

E-mail: subscribe@con-med.ru

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе
по надзору в сфере связи, информационных технологий
и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Рег. номер: ПИ №ФС77-63970

Общий тираж 20 тыс. экз.

Учредитель ЗАО «Медицинские издания».

Издание распространяется бесплатно.

Каталог «Пресса России» 39212.

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

Информация на сайте www.hpmr.ru.

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

редакции журнала. Полное или частичное
воспроизведение материалов, опубликованных
в журнале, допускается только с письменного
разрешения редакции. Все права защищены. 2016 г.
Научное производственно-практическое издание
для профессионалов в области здравоохранения.
Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск
и распространение данного производственно-
практического издания допускается без размещения
знака информационной продукции.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР		EDITOR-IN-CHIEF
Чазова И.Е. (Москва)	Чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.	Irina E. Chazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА		DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF
Бойцов С.А. (Москва)	Профессор, д.м.н.	Sergey A. Boytsov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Остроумова О.Д. (Москва)	Профессор, д.м.н.	Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Карпов Ю.А. (Москва)	Профессор, д.м.н.	Yury A. Karpov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ		RESPONSIBLE SECRETARY
Жернакова Ю.В. (Москва)	Д.м.н.	Yulia V. Zhernakova, MD, PhD (Moscow, Russia)
РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ		EDITORIAL BOARD
Галивич А.С. (Казань)	Профессор, д.м.н.	Albert S. Galjovich, prof., MD, PhD (Kazan, Russia)
Кобалава Ж.Д. (Москва)	Профессор, д.м.н.	Jeanna D. Kobalava, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Кухарчук В.В. (Москва)	Чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.	Valery V. Kukharchuk, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Мартынов А.И. (Москва)	Чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.	Anatoly I. Martynov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Медведева И.В. (Тюмень)	Чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.	Irina V. Medvedeva, prof., MD, PhD (Tyumen, Russia)
Наконечников С.Н. (Москва)	Профессор, д.м.н.	Sergey N. Nakonechnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Недогода С.В. (Волгоград)	Профессор, д.м.н.	Sergey V. Nedogoda, prof., MD, PhD (Volgograd, Russia)
Небиеридзе Д.В. (Москва)	Профессор, д.м.н.	David V. Nebieridze, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Ощепкова Е.В. (Москва)	Профессор, д.м.н.	Elena V. Oshchepkova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Подзолков В.И. (Москва)	Профессор, д.м.н.	Valery I. Podzolkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Чихладзе Н.М. (Москва)	Профессор, д.м.н.	Novella M. Chikhladze, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Чукаева И.И. (Москва)	Профессор, д.м.н.	Irina I. Chukaeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Виигимаа М. (Таллинн, Эстония)	Профессор	Margus Viigimaa, prof. (Tallinn, Estonia)
Доминичак Анна Ф. (Глазго, Шотландия)	Профессор	Anna F. Dominiczak, prof. (Glasgow, Scotland)
Манчиа Дж. (Милан, Италия)	Профессор	Giuseppe Mancia, prof. (Milan, Italy)
Нилссон Петер М. (Мальме, Швеция)	Профессор	Peter M. Nilsson, prof. (Malmö, Sweden)
РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ		EDITORIAL COUNCIL
Карпов Р.С. (Томск)	Академик РАН, профессор, д.м.н.	Rostislav S. Karpov, prof., MD, PhD (Tomsk, Russia)
Кисляк О.А. (Москва)	Профессор, д.м.н.	Oksana A. Kislyak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Леонова М.В. (Москва)	Чл.-кор. 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. Tuvet, 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

Место β -адреноблокаторов в лечении артериальной гипертензии, согласно мнению российских и европейских экспертов

О.Д.Остроумова, В.М.Фомина, Г.Н.Щукина, Е.А.Смолярчук

6

Предикторы прогрессирования фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией

В.И.Подзолков, А.И.Тарзиманова

11

Регуляторно-адаптивный статус в определении эффективности бисопролола и соталола у пациентов с гипертонической болезнью и желудочковыми нарушениями ритма сердца

И.З.Шубитидзе, В.Г.Трегубов, В.М.Покровский

15

Современные возможности радионуклидной диагностики при артериальной гипертензии

А.А.Аншелес, В.Б.Сергиенко

22

Возможности периндоприла в ангиопротекции у пациентов с метаболическим синдромом после терапии тиазидсодержащей комбинацией

С.В.Недогода, В.О.Смирнова, В.Ю.Хрипаева, Р.В.Палашкин, А.А.Ледяева, Е.В.Чумачок, А.С.Саласюк

30

■ КАРДИОПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Валидация опросника для ранней диагностики легочной артериальной гипертензии и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии

З.С.Валиева, С.И.Глухова, Т.В.Мартынюк, И.Е.Чазова

34

■ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ

МикроРНК в диагностике хронической сердечной недостаточности: состояние проблемы и результаты пилотного исследования

И.В.Жиров, А.Г.Кочетов, А.В.Засеева, О.В.Лянг, А.А.Скворцов, А.А.Абрамов, Р.Р.Гимадиев, В.П.Масенко, С.Н.Терещенко

39

■ ОБЗОРЫ

Петлевые диуретики в лечении артериальной гипертензии и отеочного синдрома

А.А.Кириченко

47

■ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ

Пульсурежающая фармакотерапия у пациентов с гипертонической болезнью и хронической сердечной недостаточностью: теория и проблемы применения в реальной клинической практике

А.И.Пономарева, О.Г.Компаниец, Р.М.Линчак, Г.С.Иванчура

52

CONTENTS

CARDIOLOGY

The role of β -blockers in treatment of hypertension, according to Russian and European experts

O.D.Ostroumova, V.M.Fomina, G.N.Shchukina, E.A.Smoliarchuk

6

Predictors of progression of atrial fibrillation in patients with arterial hypertension

V.I.Podzolkov, A.I.Tarzimanova

11

Regulatory adaptive status in determining the effectiveness of bisoprolol and sotalolol in patients with hypertensive disease and ventricular arrhythmias

I.Z.Shubitidze, V.G.Tregubov, V.M.Pokrovsky

15

Current possibilities of nuclear imaging in arterial hypertension

A.A.Ansheles, V.B.Sergienko

22

The possibility of perindopril in angioprotective in patients with metabolic syndrome after combination therapy with a thiazide diuretic

S.V.Nedogoda, V.O.Smirnova, V.Yu.Khripaeva, R.V.Palashkin, A.A.Ledyaeva, E.V.Chumachok, A.S.Salasyuk

30

CARDIOPULMONOLOGY

The validation of the questionnaire for the early detection of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Z.S.Valieva, S.I.Glukhova, T.V.Martyniuk, I.E.Chazova

34

QUESTIONS OF DIAGNOSTICS

MicroRNA in the diagnosis of chronic heart failure: state of the problem and the results of a pilot study

I.V.Zhirov, A.G.Kochetov, A.V.Zaseeva, O.V.Liang, A.A.Skvortsov, A.A.Abramov, R.R.Gimadiev, V.P.Masenko, S.N.Tereshchenko

39

REVIEWS

Loop diuretics in the treatment of hypertension and edema syndrome

A.A.Kirichenko

47

POSSIBILITIES OF THERAPY

Pharmacological therapy, slows the heart rate, in patients with hypertension and chronic heart failure: theory and application in clinical practice

A.I.Ponomareva, O.G.Kompaniets, R.M.Linchak, G.S.Ivanchura

52

Место β -адреноблокаторов в лечении артериальной гипертензии, согласно мнению российских и европейских экспертов

О.Д.Остроумова^{1,2}, В.М.Фомина¹, Г.Н.Шукина¹, Е.А.Смолячук²

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 (АГ). Приведены положения современных российских и европейских рекомендаций о месте β -АБ в лечении АГ, в том числе об их преимуществах при сочетании АГ с ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, фибрилляцией предсердий. Подробно проанализированы эффективность и безопасность β -АБ при сахарном диабете, метаболическом синдроме, дислипидемии, поражении периферических артерий, хронической обструктивной болезни легких, половой дисфункции, у лиц разного возраста и пола. Подчеркивается, что выбор β -АБ внутри класса должен определяться его селективностью, изученностью в клинических исследованиях, особенностями фармакокинетики. Приведены данные об эффективности и безопасности применения метопролола сукцината.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, β -адреноблокаторы, метопролол сукцинат.

✉ostroumova.olga@mail.ru

Для цитирования: Остроумова О.Д., Фомина В.М., Шукина Г.Н., Смолячук Е.А. Место β -адреноблокаторов в лечении артериальной гипертензии, согласно мнению российских и европейских экспертов. Системные гипертензии. 2016; 13 (1): 6–10.

The role of β -blockers in treatment of hypertension, according to Russian and European experts

O.D.Ostroumova^{1,2}, V.M.Fomina¹, G.N.Shchukina¹, E.A.Smolarchuk²

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 focuses on the use of β -blockers for the treatment of arterial hypertension (AH). Given the situation of modern Russian and European recommendations about the place of β -blockers in the treatment of AH, including their benefits with a combination of hypertension with coronary heart disease, chronic heart failure, atrial fibrillation. Analyzed the efficacy and safety of β -blockers in diabetes mellitus, metabolic syndrome, dyslipidemia, peripheral artery, chronic obstructive pulmonary disease, sexual dysfunction, in individuals of different age and gender. It is emphasized that the selection of β -blockers inside of a class is determined by its selectivity, the study in clinical studies, pharmacokinetic characteristics. Data about efficacy and safety of application of metoprolol succinate.

Key words: arterial hypertension, antihypertensive therapy, β -blockers, metoprolol succinate.

✉ostroumova.olga@mail.ru

For citation: Ostroumova O.D., Fomina V.M., Shchukina G.N., Smolarchuk E.A. The role of β -blockers in treatment of hypertension, according to Russian and European experts. Systemic Hypertension. 2016; 13 (1): 6–10.

В течение нескольких последних лет не утихает дискуссия о целесообразности применения β -адреноблокаторов (β -АБ) в качестве терапии первой линии в лечении артериальной гипертензии (АГ). Это обусловлено тем, что, по данным некоторых метаанализов [1, 2], β -АБ могут уступать некоторым (но не всем) другим классам антигипертензивных препаратов (АГП) по ряду конечных точек. Так, они, возможно, уступают антагонистам кальция (но не диуретикам и ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ) по влиянию на общую смертность и частоту сердечно-сосудистых событий, антагонистам кальция и ИАПФ – по влиянию на риск инсульта. Но сами авторы данных метаанализов признают, с одной стороны, низкое качество доказательных данных, а с другой – не сомневаются, что β -АБ эквивалентны антагонистам кальция, ИАПФ и диуретикам по влиянию на риск ишемической болезни сердца (ИБС) [1, 2]. Примечательно, что оба этих метаанализа выполнены одними и теми же авторами.

Однако самые крупные из существующих метаанализов показывают отсутствие клинически значимых различий по влиянию на «жесткие» конечные точки между разными классами АГП [3–5]. По этой причине и европейские, и российские рекомендации по лечению АГ вновь подтверждают, что диуретики (включая тиазидные, хлорталидон и индапамид), β -АБ, антагонисты кальция, ИАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина, – все они подходят для начального и поддерживающего антигипертензивного

лечения как в виде монотерапии, так и в виде рациональных и возможных комбинаций [6–8]. Уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений зависит от величины снижения артериального давления (АД), и невозможно точно предсказать, какой АГП будет максимально эффективен у конкретного пациента. При назначении любого из основных классов АГП есть свои за и против, поэтому универсальное ранжирование АГП неприменимо [7]. При этом в рекомендациях по АГ подчеркивается, что некоторые классы лекарств использовались в рандомизированных клинических исследованиях в конкретных клинических ситуациях или показали более заметную эффективность при определенных разновидностях поражения органов-мишеней [6, 8]. Поэтому и европейские, и российские рекомендации содержат таблицы, в которых обозначены АГП, предпочтительные в конкретных клинических ситуациях [6, 8].

Антигипертензивный эффект β -АБ обусловлен их способностью блокировать β_1 -адренорецепторы и уменьшать адренергическое влияние на сердце (снижение частоты – ЧСС и силы сердечных сокращений), а также снижать секрецию ренина (блокада β_1 -рецепторов юкстагломерулярного аппарата) [8, 9]. Преимущественными показаниями для их назначения у больных АГ являются стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), а также хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и тахикардия [6–8]. С 2013 г. у β -АБ появилось новое показание – аневризма аорты [6, 8].

АГ и ИБС

Уровень АД (как систолического, так и диастолического) тесно коррелирует с риском развития ИМ [6]. Как показало исследование INTERHEART (исследование влияния потенциально модифицируемых факторов риска ИМ в 52 странах), в общей популяции примерно 25% риска ИМ обусловлено АГ [10]. Поэтому контроль АД у больных ИБС имеет крайне важное значение. И в европейских, и в российских рекомендациях по АГ целевым уровнем систолического АД у больных с ИБС считают уровень менее 140 мм рт. ст. (класс IIa, уровень B) [6, 8, 11, 12]. Больным АГ, недавно перенесшим ИМ, европейские и российские эксперты по АГ рекомендуют β -АБ [6, 8]. И, хотя при других проявлениях ИБС можно назначать любые АПП, предпочтение советуют отдавать β -АБ и антагонистам кальция, купирующим симптомы – при стенокардии (класс I, уровень A) [3, 6, 8].

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 -рецепторов и ограничения повреждающего действия гиперактивации симпатической нервной системы (гиперкатехоламинемии) [13]. 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. [13].

АГ и ХСН

АГ – ведущий фактор риска развития сердечной недостаточности, которая сейчас относится к почти столь же частым осложнениям АГ, как и инсульт [14]. Профилактика сердечной недостаточности – одна из целей антигипертензивной терапии [5], в том числе у лиц старческого возраста [15]. Этот эффект подтвержден для β -АБ, диуретиков, ИАПФ и сартанов, а вот антагонисты кальция в сравнительных исследованиях были менее эффективны, по крайней мере, там, где их назначали вместо диуретиков [5].

β -АБ являются препаратами первой линии при лечении систолической сердечной недостаточности [16]. В Европейских рекомендациях по диагностике и лечению острой сердечной недостаточности и ХСН сказано, что β -АБ рекомендованы в добавлении к ИАПФ или сартанам (в случае непереносимости ИАПФ), всем больным с систолической ХСН II–IV функционального класса с фракцией выброса менее 40% [16].

Хотя в анамнезе у больных с ХСН часто имеется АГ, после развития сердечной недостаточности с нарушением функции левого желудочка повышение АД может исчезнуть. В этой категории пациентов не проведено ни одного рандомизированного клинического исследования, которое было бы специально направлено на изучение эффектов снижения АД (из большинства исследований антигипертензивной терапии больные с ХСН исключались). Данные в пользу назначения этим больным β -АБ, ИАПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II и антагонистов минералокортикоидных рецепторов были получены в исследованиях, где их назначали для устранения избыточной стимуляции сердца в связи с гиперактивацией симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, а не для снижения АД (в ряде этих исследований показатели АД даже не были указаны) [17]. Поэтому рекомендации по выбору ИАПФ, сартанов, β -АБ и/или антагонистов минералокортикоидных рецепторов у больных с сочетанием АГ и ХСН основаны на их благоприятном влиянии на прогноз при систолической ХСН и имеют целью снижение смертности и потребности в госпитализациях (класс I, уровень A) [6–8, 17].

Следует обязательно учитывать, что только некоторые β -АБ подтвердили свое положительное влияние на про-

гноз при ХСН (в том числе метопролола сукцинат), поэтому в данной клинической ситуации им отдается обязательное предпочтение [6–8].

Эффективность метопролола сукцината для лечения больных с ХСН доказана в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure), которое было посвящено изучению эффективности метопролола сукцината CR/XL у 3991 пациента с ХСН II–IV функционального класса по NYHA и фракцией выброса менее 40% [18, 19]. Период наблюдения составил 1 год. Исследование MERIT-HF было прекращено досрочно, когда стало ясно, что в группе активной терапии смертность значительно ниже, чем в группе плацебо: в группе метопролола сукцината CR/XL (Controlled Release/Extended Release) общая смертность снизилась на 34% ($p=0,0062$), а внезапная смертность – на 41% ($p=0,002$). Смертность от прогрессирования ХСН на фоне лечения метопролола сукцинатом была ниже на 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 сукцината CR/XL не зависела от этиологии ХСН (ишемическая или неишемическая), возраста больных, наличия АГ или сахарного диабета (СД). Большая эффективность метопролола сукцината CR/XL была отмечена у больных с ХСН III и IV функционального класса по классификации NYHA [18, 19]. Ряд других 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 A) [16].

АГ более типична для больных с ХСН с нормальной фракцией выброса левого желудочка [6, 8]. Следует, однако, напомнить: в исследованиях с конечными точками, куда специально включали именно таких больных, неконтролируемая АГ встречалась редко, так как эти пациенты получали массивную фоновую терапию. Поэтому для окончательного решения вопроса о целевых уровнях АД у данной категории пациентов и о предпочтительных классах АПП требуются дальнейшие исследования. Тем не менее в рекомендациях по лечению АГ констатируется, что таким больным, как и пациентам с АГ и систолической дисфункцией, целесообразно снижать АД примерно до 140 мм рт. ст. Кроме того, показана терапия, направленная на устранение симптомов (в том числе β -АБ – для купирования тахикардии); класс IIa, уровень C [6, 8].

АГ и фибрилляция предсердий

АГ – самое распространенное сопутствующее заболевание у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) [20], при этом у большинства пациентов с ФП имеется высокая частота сокращений желудочков [21]. Поэтому уже достаточно давно больным с ФП и высокой частотой желудочковых сокращений в качестве АПП рекомендуются β -АБ и недигидропиридиновые антагонисты кальция [6–8]. Беталок ЗОК имеет в данной клинической ситуации существенное преимущество. Здесь необходимо напомнить, что широко применяющийся в клинической практике β -АБ метопролол на самом деле существует в виде двух лекарственных форм – метопролола тартрат и метопролола сукцинат [9]. Между ними существуют значимые различия как по фармакокинетике, так и по клиническим аспектам применения (прежде всего эффективность и безопасность).

Таблетка метопролола сукцината CR/XL ЗОК (Zero-Order-Kinetics) – Беталок ЗОК (АстраЗенека) – 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 [22, 23]. Максимальная концентрация метопролола ЗОК достигается через 3,5–7,3 ч после приема, время полувыведения составляет 3,5 ч [24]. Установлено, что на стадии равновесной концентрации при применении метопролола сукцината CR/XL однократно и метопролола тартрата немедленного высвобождения имеются существенные различия в величине максимальной и минимальной концентрации, площади под кривой концентрации во времени и флуктуации [25–27]. 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 сукцинат при АГ эффективен при назначении в дозировке 50–100 мг 1 раз в сутки [9].

I. Wieselgren и соавт. [27] в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у 12 здоровых молодых мужчин сравнивали эффекты метопролола сукцината ЗОК 50 мг и обычного метопролола (тартрата) 50 мг на ЧСС и выявили существенные преимущества метопролола сукцината. В. Kronig [28] в результате рандомизированного двойного слепого исследования больных АГ обнаружил, что прием метопролола сукцината (100 мг 1 раз в сутки утром) оказывал более выраженное влияние на снижение ЧСС и АД по сравнению с бисопрололом (10 мг/сут утром) как в покое, так и в особенности при физической нагрузке.

У больных с ХСН β-АБ способствуют профилактике ФП [29–31]. Поэтому пациентам из группы риска по впервые возникающей или рецидивирующей ФП в качестве АГП целесообразно назначать ИАПФ, сартаны, а также β-АБ и антагонисты минералокортикоидных рецепторов, если одновременно имеется сердечная недостаточность (класс IIa, уровень C) [6, 8].

Таким образом, согласно современным рекомендациям, β-АБ остаются средствами первой линии для лечения АГ как в монотерапии, так и в составе комбинированной антигипертензивной терапии. β-АБ имеют преимущества для назначения при сочетании АГ и ИБС, АГ и ХСН, АГ и ФП (как постоянной, так и пароксизмальной). Предпочтение следует отдавать высокоселективным β-АБ.

Очень часто в реальной клинической практике врачи избегают назначения β-АБ, опасаясь их негативного влияния на углеводный и липидный обмен у больных СД и метаболическим синдромом, сексуальную функцию у мужчин, бронхиальную проходимость при сочетанной легочной патологии и др.

В рекомендациях по лечению АГ [6, 8] специально подчеркивается, что у больных СД АГП следует выбирать с учетом их эффективности и переносимости. У больных СД рекомендуется и можно использовать все классы АГП (класс I, уровень A) [4, 32], выбор лекарства для конкретного пациента должен учитывать сопутствующие заболевания, чтобы индивидуализировать терапию (класс I, уровень C) [6, 8]. Хотя β-АБ потенциально ухудшают чувствительность к инсулину, они являются полезной составляющей комбинированной терапии для контроля АД, особенно у больных с ИБС и ХСН. Ухудшение чувствительности к инсулину и, вследствие этого, негативное влияние на углеводный обмен характерны для неселективных и малоселективных β-АБ [9]. Поэтому благодаря высокой селективности метопролола сукцинат (Беталок ЗОК, АстраЗенека) не оказывает негативного влияния на углеводный обмен у больных с сопутствующим СД [18, 33]. Так, в исследовании MERIT-HF побочные эффекты у больных с ХСН и СД при приеме Беталока ЗОК не отличались от таковых в группе плацебо [18, 33].

У больных с предиабетом (гипергликемия натощак, нарушенная толерантность к глюкозе, метаболический синдром) β-АБ также могут применяться в качестве дополнительных препаратов [6–8], конечно, только высокоселек-

тивные. В настоящее время существует мнение экспертов, что опасение относительно негативного влияния β-АБ на риск развития СД преувеличено [6]. Так, в основополагающем метаанализе на эту тему (W. Elliott, 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), $p=0,08$ [34]. И это при том, что в большинстве исследований, включенных в данный метаанализ, использовался низкоселективный β-АБ атенолол [34]. 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 [6]. Тем не менее в клинической практике следует применять только высокоселективные β-АБ, например метопролола сукцинат, и избегать двухкомпонентной комбинации β-АБ + диуретик, особенно у больных с факторами риска развития СД [6, 7]. Так, в цитируемом выше исследовании MERIT-HF в группах метопролола сукцината и плацебо частота новых случаев СД достоверно не различалась [18, 33].

Опасения, что β-АБ ухудшают липидный обмен и клиническую симптоматику при симптомном атеросклерозе нижних конечностей также не подтверждаются для высокоселективных β-АБ. Два метаанализа исследований у больных со слабо и умеренно выраженной ишемией нижних конечностей не обнаружили, что лечение β-АБ сопровождается обострением симптомов поражения периферических артерий [35, 36]. Поэтому в рекомендациях по лечению АГ сказано, что, хотя и при условии тщательного наблюдения, β-АБ можно рассматривать для лечения АГ у больных с поражением периферических артерий, так как оказалось, что их применение не сопровождается обострением симптомов (класс IIb, уровень A) [6].

Высокоселективные β-АБ, в том числе и метопролола сукцинат, как минимум нейтральны в отношении липидного обмена. Так, V. Falkner и соавт. [37] сообщили, что добавление Беталока 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 мг/дл и 44 ± 12 мг/дл соответственно (различия между группами статистически недостоверны).

Наличие сопутствующей хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) также не является абсолютным противопоказанием для назначения β-АБ. Так, высокоселективный β-АБ метопролол CR/XL в открытом сравнительном исследовании, в котором участвовали 50 пациентов с ИБС и ХОБЛ, не вызывал снижения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду в течение 3 мес наблюдения [38]. Представляет особый интерес недавно обнаруженный факт, что β-АБ не только не повышают, а даже снижают риск обострений и смертность при ХОБЛ [17].

Одним из самых частых опасений и у больных, и у врачей является возможное ухудшение сексуальной функции у мужчин на фоне приема β-АБ. Следует отметить, что половая дисфункция в принципе у мужчин с АГ встречается чаще, чем у мужчин с нормальным АД [6]. И здесь при выборе схемы лечения определяющее значение имеет селективность β-АБ: высокоселективный метопролола сукцинат (Беталок ЗОК) не оказывает негативного влияния на сексуальную функцию у мужчин [40]. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании приняли участие 192 пациента с ИБС, средний возраст 56,5 года, доза Беталока ЗОК составила 100 мг/сут. Перед запланированной процедурой ангиопластики и через 4 мес терапии пациенты заполняли анонимный опросник на эректильную дисфункцию. В результате было выявлено, что метопролола сукцинат (Беталок ЗОК) не имеет отличий от плацебо по влиянию на сексуальную функцию у мужчин [40].

Кстати, не было получено также и никаких данных, что режимы лечения на основе диуретиков/ β -АБ, ИАПФ, антагонистов кальция, сартанов у пациентов одного пола эффективнее, чем у пациентов другого пола [41]. Анализ результатов 31 рандомизированного клинического исследования в зависимости от пола выявил одинаковое снижение АД у мужчин и женщин без каких-либо признаков гендерных различий в органопротекции при снижении АД [41]. То же самое относится и к возрасту пациентов с АГ. В рандомизированных клинических исследованиях, продемонстрировавших положительное влияние антигипертензивной терапии у больных пожилого и старческого возраста, применялись препараты разных классов (диуретики, антагонисты кальция, ИАПФ, сартаны, β -АБ) и имеются достаточные доказательства пользы β -АБ [42, 43]. В метаанализе проспективных исследований сравнивали эффекты разных антигипертензивных режимов у пациентов моложе и старше 65 лет. В нем не было найдено доказательств того, что разные классы препаратов имеют

разную эффективность у молодых и пожилых больных [44]. Поэтому в рекомендациях констатируется, что у больных АГ пожилого и старческого возраста могут использоваться любые АГП, хотя есть особенности выбора терапии при изолированной систолической АГ (класс I, уровень A) [6–8].

Таким образом, β -АБ остаются одним из основных классов АГП для лечения как в монотерапии, так и в составе комбинированной антигипертензивной терапии. У больных низкого и среднего риска формально терапию можно начинать с любого из 5 основных классов препаратов (диуретики, β -АБ, ИАПФ, сартаны, антагонисты кальция), но необходимо учитывать конкретную клиническую ситуацию. У больных АГ с наличием ассоциированных клинических состояний преимущественными показаниями для выбора β -АБ являются ИБС, ХСН, ФП. Для минимизации риска побочных эффектов следует выбирать только высокоселективные β -АБ, безопасность которых изучена в большом количестве клинических исследований.

Литература/References

- Wiyonge CS, Bradley HA, Volmink J et al. Cochrane Database Syst Rev 2012; 11: CD002003.doi.
- 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.
- 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.
- 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.
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively designed overviews of randomized trials. Lancet 2003; 362: 1527–35.
- 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.
- Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные гипертензии. 2010; 7 (3): 5–26. / Recommendations for the management of arterial hypertension Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation. Systemic Hypertension. 2010; 7 (3): 5–26. [in Russian]
- Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Кардиологич. вестн. 2015; 1. / Klinicheskie rekomendatsii. Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertonii. Kardiologich. vestn. 2015; 1. [in Russian]
- Клиническая фармакология. Под ред. В.Г.Кукеса. Изд. 4-е. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; с. 392–5. / Klinicheskaja farmakologija. Pod red. V.G.Kukesa. Izd. 4-e. M.: GEOTAR-Media, 2008; s. 392–5. [in Russian]
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004; 364: 937–52.
- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E et al. Re-appraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertens 2009; 27: 2121–58.
- Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. J Hypertens 2009; 27: 923–34.
- Кириченко А.А. Ишемическая болезнь сердца и контроль частоты сердечных сокращений. Consilium Medicum. 2015; 17 (5): 23–5. / Kirichenko A.A. Ischemic heart disease and heart rate monitoring. Consilium Medicum. 2015; 17 (5): 23–5. [in Russian]
- Tocci G, Sciarretta S, Volpe M. Development of heart failure in recent hypertension trials. J Hypertens 2008; 26: 1477–86.
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med 2008; 358: 1887–98.
- 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.
- Rutten FH, Zuithoff 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.
- 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.
- Wikstrand J, Hjalmarson A, Waagstein F et al. MERIT-HF Study Group. 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.
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2010; 31: 2369–429.
- Camm AJ, Lip GY, De Caterina R et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J 2012; 33: 2719–3274.
- 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.
- Oosterhuis B, Jonkman J, Zuiderwijk P, Solle F. A pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of metoprolol CR/ZOK with a conventional slow release preparation. J Clin Pharmacol 1990; 30: S33–S38.
- 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.
- Lee Y-T, Liao 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.
- 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.
- Wieselgren I, Lundborg P, Sandberg A et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of metoprolol controlled release (CR/ZOK) 50 mg in young subjects. J Clin Pharmacol 1990; 30: S28–S32.
- Kronig B, Hertz Kreislauf 1990; 22: 224–9.
- Nasr IA, Bouzamondo A, Hulot JS et al. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis. Eur Heart J 2007; 28: 457–62.
- Swedberg K, Zannad F, McMurray JJ et al, EMPHASIS-HF Study Investigators. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study. J Am Coll Cardiol 2012; 59: 1598–603.
- Schaefer BA, Schneider C, Jick SS et al. Risk for incident atrial fibrillation in patients who receive antihypertensive drugs: a nested case-control study. Ann Intern Med 2010; 152: 78–84.
- Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BM. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. Lancet 2007; 369: 1208–19.
- 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: 1295–302.
- Elliott W, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. Lancet 2007; 369: 201–7.
- Paravastu SC, Mendonca DA, da Silva A. Beta blockers for peripheral arterial disease. Eur J Vasc Endovasc Surg 2009; 38: 66–70.

36. Radack K, Deck C. Beta-adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1769–76.
37. Camsari A, Alikan 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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: 348–51.
41. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Do men and women respond differently to blood pressure-lowering treatment? Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Eur Heart J* 2008; 29: 2669–80.
42. Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *BMJ* 1986; 293: 1145–51.
43. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338: 1281–5.
44. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: metaanalysis of randomized trials. *BMJ* 2008; 336: 1121–3.

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

Фомина Вера Михайловна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Щукина Галина Николаевна – 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 пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Предикторы прогрессирования фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией

В.И.Подзолков, А.И.Тарзиманова[✉]

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

В последнее время достигнуты определенные успехи в изучении естественного течения фибрилляции предсердий (ФП): от стадии, не имеющей клинических проявлений, до конечной стадии, представляющей собой необратимую аритмию, ассоциирующуюся с развитием серьезных сердечно-сосудистых осложнений. Прогрессия аритмии ухудшает клинический статус пациентов и их прогноз. Замедление прогрессии ФП следует рассматривать в качестве одной из приоритетных задач лечения данного нарушения сердечного ритма.

Цель – изучить предикторы прогрессирования ФП у больных артериальной гипертензией (АГ).

Материалы и методы. В исследование включены 136 пациентов с эссенциальной АГ и пароксизмами ФП. Проспективное наблюдение за больными проводилось с 2011 по 2015 г. Прогрессированием аритмии считали: увеличение частоты пароксизмов ФП; появление длительно персистирующих приступов или постоянной формы аритмии.

Результаты нашей работы позволяют сделать вывод, что предикторами прогрессирования ФП у пациентов с АГ с сохраненной систолической функцией левого желудочка являются: дисфункция эндотелия, повышение жесткости сосудистой стенки, гипертрофия левого желудочка и увеличение размеров левого предсердия.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, предикторы прогрессирования, артериальная гипертензия.

[✉]tarzimanova@mail.ru

Для цитирования: Подзолков В.И., Тарзиманова А.И. Предикторы прогрессирования фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией. Системные гипертензии. 2016; 13 (1): 11–14.

Predictors of progression of atrial fibrillation in patients with arterial hypertension

V.I.Podzolkov, A.I.Tarzimanova[✉]

I.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

Recently progress has been made in the study of the natural history of atrial fibrillation (AF) from the stage without clinical manifestations, to the final stage, represent an irreversible arrhythmia associated with the development of serious cardiovascular complications. The progression of the arrhythmia worsens the clinical status of patients and prognosis. Slowing down progression of AF should be considered as a priority treatment of this cardiac arrhythmia.

Aim. The study the predictors of AF progression in patients with arterial hypertension.

Materials and methods. The study included 136 patients with essential hypertension and paroxysms of AF. Prospective observation of the patients was carried out from 2011 to 2015. The progression of the arrhythmia was considered: increased frequency of paroxysms of AF; the emergence of long-term persistent attacks or permanent form of arrhythmia.

The results of our work allow to conclude that the predictors of progression of AF in patients with hypertension and preserved systolic left ventricular function are: endothelial dysfunction, increased vascular wall stiffness, left ventricle hypertrophy and increased size of the left atrium.

Key words: atrial fibrillation, predictors of progression, arterial hypertension.

[✉]tarzimanova@mail.ru

For citation: Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I. Predictors of progression of atrial fibrillation in patients with arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2016; 13 (1): 11–14.

Фибрилляция предсердий (ФП) – одно из наиболее распространенных нарушений сердечного ритма. В начале XXI в. ФП была отнесена мировым медицинским сообществом к числу социально значимых пандемий наряду с такими заболеваниями, как сахарный диабет (СД) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН).

В последнее время достигнуты определенные успехи в изучении естественного течения ФП – от стадии, не имеющей клинических проявлений, до конечной стадии, представляющей собой необратимую аритмию, ассоциирующуюся с развитием серьезных сердечно-сосудистых осложнений. ФП начинается с коротких и редких эпизодов, которые постепенно становятся более длительными и частыми. По оценкам ряда исследований, частота перехода из персистирующей в постоянную форму ФП составляет от 20 до 30% в течение 1–3 лет наблюдений [1–4]. Прогрессия аритмии ухудшает клинический статус пациентов и их прогноз. Замедление прогрессии ФП следует рассматривать в качестве одной из приоритетных задач лечения данного нарушения сердечного ритма.

Первое место среди причин появления ФП занимает артериальная гипертензия (АГ), которая диагностируется

у 30% больных с различными формами аритмии. По данным Фремингемского исследования риск развития ФП у больных АГ выше в 1,9 раза при сравнении с пациентами, имеющими нормальный уровень артериального давления [5]. Возникновение ФП у больных АГ сопровождается ухудшением качества и уменьшением продолжительности их жизни, а также значительным ростом смертности. Последняя у больных АГ и ФП обусловлена высоким риском развития тромбоэмболических осложнений, в том числе ишемического инсульта.

Ранняя диагностика факторов прогрессирования аритмии при АГ и проведение вторичной профилактики могут позволить снизить число тромбоэмболических осложнений и улучшить прогноз пациентов. Однако до настоящего времени остаются дискуссионными вопросы о механизмах аритмогенеза при АГ, а предикторы прогрессирования аритмии четко не определены.

Цель – изучить предикторы прогрессирования ФП у больных АГ.

Материалы и методы

В исследование включены 136 больных с эссенциальной АГ в возрасте от 42 до 67 лет (средний возраст 56,2±4,9 года).

Критерием включения пациентов было наличие документированного пароксизма ФП, подтвержденного при электрокардиографическом исследовании (ЭКГ) или мониторингировании ЭКГ по Холтеру.

Критериями исключения стали: симптоматическая АГ; стенокардия напряжения I–IV функционального класса; инфаркт миокарда в анамнезе; острый коронарный синдром; ХСН IV функционального класса; воспалительные заболевания сердца; пороки сердца; тяжелая патология почек, печени, легких; анемии; заболевания щитовидной железы, онкологические заболевания, беременность, психические заболевания, злоупотребление алкоголем. До начала исследования пациенты подписывали информированное согласие на участие в нем.

Все больные, включенные в исследование, имели аритмический анамнез от 1 года до 5 лет. Длительность существования аритмии составила в среднем $2,5 \pm 0,4$ года. Частота возникновения пароксизмов ФП колебалась от 2 раз в неделю до 1 раза в 3 мес (в среднем $1,7 \pm 1,2$ эпизода в месяц). Пароксизмальная форма ФП была диагностирована у 65 (48%), персистирующая – у 71 (52%) больных.

В 1-е сутки после включения пациентов в исследование всем больным выполнялась эхокардиография (ЭхоКГ), оценивалась жесткость сосудистой стенки и сосудодвигательная функция эндотелия. Для оценки параметров жесткости сосудистой стенки выполнялась объемная компьютерная осциллометрия плечевой артерии с помощью анализатора АПКО-8-РИЦ (ООО «Глобус», Россия). Сосудодвигательную функцию эндотелия оценивали с помощью ультразвуковой пробы с реактивной гиперемией по методике D.Celermajer (1992 г.) [6].

Проспективное наблюдение за больными проводилось с 2011 по 2015 г. (средняя продолжительность наблюдения составила $48,5 \pm 6,3$ мес) и включало каждые 3 мес телефонные контакты с пациентами, ежегодное проведение клинического и лабораторно-инструментального обследования: ЭхоКГ, суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру. Эволюцию клинического течения ФП оценивали на основании подсчета количества приступов аритмии за 3 мес, а также по результатам суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру. Прогрессированием аритмии считали: увеличение частоты пароксизмов аритмии за последние 3 мес; появление длительно персистирующих приступов или постоянной формы ФП.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере с помощью программы Statistica 8.0 с использованием стандартных статистических методов обработки информации. Статистический анализ проводился с использованием параметрического критерия Стьюдента и критерия χ^2 . Для не-

параметрических данных при сравнении групп использовался U-тест Манна–Уитни. Достоверным считали результат статистических исследований при вероятности ошибки $p < 0,05$, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях.

Результаты

За 4 года наблюдения прогрессирование ФП было отмечено у 32 (24%) пациентов из 136 (100%) включенных в исследование. Пациенты, у которых не отмечалось прогрессирования аритмии (1-я группа), были младше больных с прогрессированием ФП (2-я группа). Средний возраст в 1-й группе составил $54,1 \pm 5,3$ года и $60,6 \pm 2,1$ года – во 2-й ($p = 0,0001$). Пациенты 1 и 2-й групп были сопоставимы по полу. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Пациенты 2-й группы имели более тяжелую степень АГ при сравнении с больными 1-й группы. Третья степень АГ была диагностирована у 56 (41%) больных 1-й группы и 19 (59%) пациентов 2-й группы ($p = 0,0004$). При этом исследуемые группы были сопоставимы по длительности существования АГ. Средняя продолжительность АГ у всех пациентов была больше 10 лет и составила в 1-й группе $12,5 \pm 3,1$ года, во 2-й группе – $13,0 \pm 2,9$ года.

ХСН была диагностирована у 17 (16%) больных 1-й группы и 8 (25%) пациентов 2-й группы ($p = 0,003$). Число больных СД было сопоставимо в исследуемых группах. Индекс массы тела не имел достоверных отличий в 1 и 2-й группах.

По данным ЭхоКГ было обнаружено, что у пациентов с прогрессированием ФП наблюдалось достоверное увеличение размеров левого предсердия и индекса массы миокарда при сравнении с больными без прогрессирования аритмии. Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и объемные показатели (конечно-систолический объем ЛЖ, конечно-диастолический объем ЛЖ) у всех больных, включенных в исследование, находились в пределах нормальных значений и не имели достоверных отличий. Результаты представлены в табл. 2.

При исследовании жесткости сосудистой стенки было выявлено достоверное увеличение показателей скорости пульсовой волны (СПВ) и общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) у пациентов с прогрессированием ФП при сравнении с больными без прогрессирования аритмии. Среднее значение показателя СПВ составило $902,7 \pm 201,3$ см/с в 1-й группе и $1036,5 \pm 187,2$ см/с – во 2-й ($p = 0,007$), ОПСС 1147 ± 354 дин $\times$ с⁵/см и 1365 ± 219 дин $\times$ с⁵/см соответственно ($p = 0,005$; табл. 3).

Снижение упруго-эластических свойств артерий при АГ нарушает их демпфирующую функцию, что приводит

Таблица 1. Клиническая характеристика больных на момент включения в исследование

Клиническая характеристика	Все пациенты, включенные в исследование	Пациенты без прогрессирования ФП (1-я группа)	Пациенты с прогрессированием ФП (2-я группа)	p
Число пациентов	136	104 (76%)	32 (24%)	
Средний возраст, лет	$56,2 \pm 4,9$	$54,1 \pm 5,3$	$60,6 \pm 2,1$	0,0001
Мужчины	56 (41%)	42 (40%)	14 (44%)	н/д
Женщины	80 (59%)	62 (60%)	18 (56%)	н/д
АГ				
1-я степень	20 (15%)	18 (17%)	2 (6%)	
2-я степень	41 (30%)	30 (29%)	11 (35%)	
3-я степень	75 (55%)	56 (41%)	19 (59%)	0,0004
Длительность АГ, годы	$12,8 \pm 2,3$	$12,5 \pm 3,1$	$13,0 \pm 2,9$	н/д
ХСН	25 (18%)	17 (16%)	8 (25%)	0,003
СД	20 (15%)	15 (14%)	5 (16%)	н/д
Индекс массы тела, кг/м ²	27 ± 4	27 ± 4	28 ± 4	н/д

Таблица 2. Параметры ЭхоКГ на момент включения пациентов в исследование

Показатель	Все пациенты, включенные в исследование	Пациенты без прогрессирования ФП (1-я группа)	Пациенты с прогрессированием ФП (2-я группа)	p
ФВ ЛЖ, %	62,5±4,7	63,4±4,3	60,2±3,4	н/д
Конечно-диастолический объем ЛЖ, мл	110,1±21	112,3±23	118,6±19	н/д
Конечно-систолический объем ЛЖ, мл	40±11	39±12	42±13	н/д
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	114±23	102±21	164±24	0,003
Переднезадний размер левого предсердия, мм	43±8	43±8	53±7	0,0002

Таблица 3. Показатели жесткости сосудистой стенки на момент включения пациентов в исследование

Показатели	Все пациенты, включенные в исследование	Пациенты без прогрессирования ФП (1-я группа)	Пациенты с прогрессированием ФП (2-я группа)	p
Скорость кровотока линейная, см/с	36,2±6	36,4±7	35,9±6	н/д
СПВ, см/с	912,5±198,5	902,7±201,3	1036,5±187,2	0,007
Податливость сосудистой стенки, мл/мм рт. ст.	1,2±0,48	1,2±0,56	1,6±0,45	н/д
ОПСС, дин·с ⁵ /см	1134±376	1147±354	1365±219	0,005

увеличению СПВ и ОПСС. Рост данных показателей характеризует повышение жесткости сосудистой стенки, что способствует ремоделированию миокарда и прогрессированию ФП у больных АГ.

Сосудодвигательную функцию эндотелия оценивали с помощью ультразвуковой пробы с реактивной гиперемией по методике D.Celermajer (1992 г.). Исходные значения диаметра плечевой артерии были сопоставимы в 1 и 2-й группах. Через 60 с после декомпрессии наблюдалось увеличение диаметра плечевой артерии в обеих группах. Эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) плечевой артерии составила в среднем 12,5±1,2% у больных 1-й группы и 7,8±0,9% у пациентов 2-й группы. Результаты пробы с реактивной гиперемией показаны на рисунке.

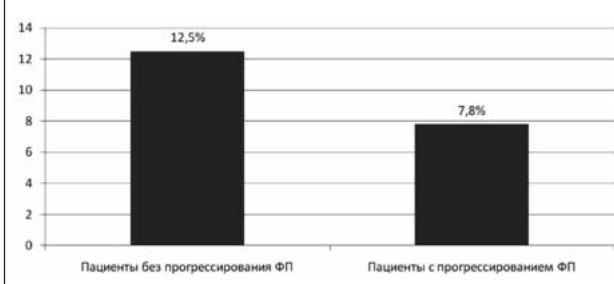
Снижение значений показателя ЭЗВД плечевой артерии менее 10% свидетельствует о нарушении сосудодвигательной функции эндотелия. Таким образом, у больных с прогрессированием ФП было обнаружено достоверное уменьшение ЭЗВД плечевой артерии при сравнении с пациентами без прогрессирования аритмии ($p=0,007$).

Обсуждение

В последнее десятилетие значительно усилился интерес к изучению эволюции клинического течения ФП и выявлению факторов прогрессии аритмии. Одним из наиболее крупных исследований по изучению факторов прогрессирования ФП стал масштабный проект RECORDAF [7]. В исследование были включены 2137 пациентов с недавно возникшей ФП. За период наблюдения (средняя продолжительность составила 12 мес) прогрессирование ФП было диагностировано у 318 (15%) больных. При многофакторном анализе установлено, что независимыми предикторами прогрессии ФП являлись ХСН (относительный риск – ОР 2,2; 95% доверительный интервал – ДИ 1,7–2,9; $p<0,0001$), АГ (ОР 1,5; 95% ДИ 1,1–2,0; $p=0,01$) и терапия с целью контроля желудочковых сокращений (ОР 3,2; 95% ДИ 2,5–4,1; $p<0,0001$). Несмотря на то что ХСН и АГ способствуют прогрессии ФП, противорецидивная антиаритмическая терапия обеспечивает снижение риска прогрессирования аритмии.

В нашей работе мы наблюдали пациентов с АГ с рецидивирующими приступами ФП и сохраненной систолической функцией ЛЖ (ФВ ЛЖ у всех больных, включенных в исследование, была более 40%). Тяжелая степень

Исходные значения ЭЗВД плечевой артерии у пациентов без прогрессирования ФП и больных с прогрессированием ФП.



ХСН стала критерием исключения пациентов из исследования. При длительном наблюдении было отмечено, что прогрессия аритмии к более тяжелым формам возникала у больных с 3-й степенью АГ, имеющих выраженную гипертрофию ЛЖ (ГЛЖ) и большие размеры левого предсердия. Можно предположить, что прогрессия аритмии у больных АГ возникает только при появлении выраженного анатомического ремоделирования левых отделов сердца.

Роль ГЛЖ в становлении и прогрессировании ФП при АГ была доказана в масштабном эпидемиологическом исследовании PIUMA, с помощью которого при обследовании большого числа больных АГ была выявлена взаимосвязь между количеством новых эпизодов ФП, массой миокарда ЛЖ и возрастом пациентов [8].

Изучению факторов прогрессии пароксизмальной формы ФП в персистирующую форму была посвящена многолетняя работа корейских ученых S.Im и соавт. В исследовании приняли участие 434 больных с пароксизмальной формой ФП (средний возраст 71,7±10,7 года, 60% мужчин). Через 72,7±58,3 мес наблюдения у 168 (38,7%) пациентов произошла трансформация пароксизмальной формы ФП в персистирующую или перманентную форму. Среднее значение прогрессии аритмии составило 10,7% в год. При многофакторном анализе было выявлено, что независимыми факторами прогрессии ФП были: возраст пациентов, наличие предсердной аритмии на протяжении всего периода наблюдения, индекс массы тела, ФВ ЛЖ, ГЛЖ и выраженная митральная регургитация [4].

Оценка артериальной жесткости имеет важное значение при обследовании больных АГ для выявления лиц высокого сердечно-сосудистого риска. Повышение АД сопровождается ремоделированием сосудистой стенки и приводит к повышению периферического сосудистого сопротивления [9]. В стенке крупных артерий возникают гипертрофия гладкомышечных клеток и изменение внеклеточного матрикса, что приводит к уменьшению податливости и эластичности сосудистой стенки.

Мы обнаружили, что прогрессирование ФП наблюдалось у больных, имеющих высокие значения СПВ и ОПСС. Полученные результаты отражают тесные связи между эволюцией течения сосудистых изменений и прогрессированием ФП при АГ. Процессы повышения жесткости сосудов при АГ приводят к развитию раннего сосудистого старения (Early Vascular Aging – EVA-синдрома) [10]. Важным аспектом синдрома EVA считают поражение органов-мишеней.

При оценке сосудодвигательной функции эндотелия нами было обнаружено уменьшение ЭЗВД плечевой артерии менее 10% у пациентов с АГ с прогрессированием ФП, что является основным маркером дисфункции эндотелия, которая в конечном итоге способствует структурной перестройке сосудистой стенки и повышению сосудистой жесткости.

В работе J.Ху было показано, что появление эндотелиальной дисфункции у больных АГ можно считать фактором риска увеличения размеров левого предсердия. Авторы сделали вывод, что развитие эндотелиальной дисфункции предшествует ремоделированию миокарда при АГ, а исследование ЭЗВД плечевой артерии позволяет наиболее рано оценить риск сердечно-сосудистых осложнений [11].

В настоящее время АГ рассматривается как триггер сердечно-сосудистого континуума, который представляет собой непрерывную цепь взаимосвязанных изменений в сердечно-сосудистой системе от воздействия факторов риска через постепенное возникновение и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний до развития синдрома ХСН, нарушений сердечного ритма и смертельного исхода. Можно предположить, что эволюция клинического течения ФП при АГ определяется непрерывной цепью взаимосвязанных изменений – от развития дисфункции эндотелия, появления синдрома EVA, ГЛЖ и увеличения размеров левого предсердия.

Таким образом, результаты нашей работы позволяют сделать вывод, что предикторами прогрессирования ФП у пациентов с АГ с сохраненной систолической функцией ЛЖ являются: дисфункция эндотелия, повышение жесткости сосудистой стенки, ГЛЖ и увеличение размеров левого предсердия.

Литература/References

1. Канорский С.Г. Современная медикаментозная терапия фибрилляции предсердий: выбор стратегии, антиаритмических препаратов и схем лечения. *Лечащий врач*. 2012; 7: 48–53. / Kanorskii S.G. Sovremennaja medikamentoznaja terapiia fibrillatsii predserdii: vybor strategii, antiaritmicheskikh preparatov i skhem lecheniia. *Lechashchii vrach*. 2012; 7: 48–53. [in Russian]
2. Holmqvist F, Kim S, Steinberg BA et al. Heart rate is associated with progression of atrial fibrillation, independent of rhythm. *Heart* 2015; 101: 894–9.
3. De Vos CB, Pisters R, Nieuwlaet R et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol JACC* 2010; 55 (8): 725–31.
4. Im SI, Chun KJ, Park SJ et al. Long-term prognosis of paroxysmal atrial fibrillation and predictors for progression to persistent or chronic atrial fibrillation in the Korean population. *J Korean Med Sci* 2015; 30 (7): 895–902.
5. Benjamin EJ, Levy D, Vasan SM. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 271: 840–4.
6. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adult at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111–5.
7. De Vos CB, Breithardt G, Camm AJ et al. Progression of atrial fibrillation in the RE-gistry on Cardiac rhythm disORDers assessing the control of Atrial Fibrillation cohort: clinical correlates and the effect of rhythm-control therapy. *Am Heart J* 2012; 163: 887–93.
8. Guidelines for management of atrial fibrillation. The task force for the management of Atrial Fibrillation of European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 31 (19): 2369–439.
9. Park BJ, Lee HR, Shim JY et al. Association between resting heart rate and arterial stiffness in Korean adults. *Arch Cardiovasc Dis* 2010; 103: 246–52.
10. Lakatta E, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises. Part I: aging arteries: a «set up» for vascular disease. *Circulation* 2003; 107: 139–46.
11. Xu JZ, Wu SY, Yan YQ et al. Left atrial diameter, flow-mediated dilation of brachial artery and target organ damage in Chinese patients with hypertension. *Hum Hypertens* 2012; 26 (1): 41–7.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Тарзимова Аида Ильгизовна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №2 лечебного фак-та ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: tarzimanova@mail.ru

Регуляторно-адаптивный статус в определении эффективности бисопролола и соталола у пациентов с гипертонической болезнью и желудочковыми нарушениями ритма сердца

И.З.Шубитидзе[✉], В.Г.Трегубов, В.М.Покровский

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

Цель – сравнить эффективность терапии бисопрололом или соталолом у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) и желудочковыми нарушениями ритма сердца (ЖНРС), учитывая количественную оценку регуляторно-адаптивного статуса (РАС).

Материал и методы. В исследовании участвовали 48 пациентов с ГБ II–III стадии и ЖНРС I–IV градации по классификации В. Lowen, II–III группы по классификации J. Bigger, которых рандомизировали в 2 группы для лечения бисопрололом (в дозе 6,2±1,7 мг/сут) или соталолом (в дозе 159,1±47,4 мг/сут). В составе комбинированной терапии назначались лизиноприл (12,8±4,2 и 13,7±4,5 мг/сут), а при наличии показаний – ацетилсалициловая кислота (93,1±19,0 и 95,0±16,2 мг/сут), аторвастатин (15,9±4,6 и 15,6±4,9 мг/сут) соответственно. Исходно и через 6 мес терапии проводились: количественная оценка РАС (посредством пробы сердечно-дыхательного синхронизма), эхокардиография, триплексное сканирование брахиоцефальных артерий, тредмилметрия, тест с 6-минутной ходьбой, суточное мониторирование артериального давления и электрокардиограммы, субъективная оценка качества жизни.

Результаты. Обе схемы комбинированной фармакотерапии сопоставимо улучшали структурное и функциональное состояния сердца, повышали толерантность к физической нагрузке, контролировали артериальную гипертензию, эффективно подавляли желудочковую аритмию, улучшали качество жизни. При этом применение соталола в меньшей степени снижало РАС, чем применение бисопролола.

Заключение. У пациентов с ГБ II–III стадии и ЖНРС применение соталола в составе комбинированной терапии может быть предпочтительней ввиду меньшего негативного воздействия на РАС в сравнении с бисопрололом.

Ключевые слова: регуляторно-адаптивный статус, гипертоническая болезнь, желудочковые нарушения ритма сердца, бисопролол, соталол.

[✉]iosif.shubitidze@mail.ru

Для цитирования: Шубитидзе И.З., Трегубов В.Г., Покровский В.М. Регуляторно-адаптивный статус в определении эффективности бисопролола и соталола у пациентов с гипертонической болезнью и желудочковыми нарушениями ритма сердца. Системные гипертензии. 2016; 13 (1): 15–21.

Regulatory adaptive status in determining the effectiveness of bisoprolol and sotalol in patients with hypertensive disease and ventricular arrhythmias

I.Z.Shubitidze[✉], V.G.Tregubov, V.M.Pokrovsky

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

Aim. Compare the effectiveness of treatment with bisoprolol or sotalol in patients with hypertensive disease (HD) and ventricular arrhythmias (VA) taking into account quantitative evaluation of the regulatory adaptive status (RAS).

Materials and methods. 48 patients with HD of stages II–III and VA of grade I–IV based on the B. Lowen grading system, II–III groups based on J. Bigger grading system took part in the research, they were randomized into two groups for treatment with bisoprolol (6.2±1.7 mg/day) or sotalol (159.1±47.4 mg/day). As part of combination therapy, patients were administered lisinopril (12.8±4.2 mg/day and 13.7±4.5 mg/day), acetylsalicylic acid when required (93.1±19.0 and 95.0±16.2 mg/day), atorvastatin (15.9±4.6 mg/day and 15.6±4.9 mg/day), respectively. Initially and 6 months after therapy, the following was done: quantitative assessment of RAS (by cardio-respiratory synchronism test), echocardiography, triplex scanning of brachiocephalic arteries, treadmill test, six-minute walk test, all-day monitoring of blood pressure and electrocardiogram, subjective assessment of quality of life.

Results. Both drug regimens comparably improved structural and functional condition of the heart, increased exercise tolerance, controlled arterial hypertension, effectively suppressed ventricular arrhythmia, improved the quality of life. At the same time, the use of sotalol decreased the RAS to a lesser degree than the use of bisoprolol.

Conclusion. In patients with HD of stages II–III and VA the use of sotalol as part of combination therapy may be preferable to bisoprolol due to its less negative impact on the RAS.

Key words: regulatory adaptive status, hypertensive disease, ventricular cardiac arrhythmias, bisoprolol, sotalol.

[✉]iosif.shubitidze@mail.ru

For citation: Shubitidze I.Z., Tregubov V.G., Pokrovsky V.M. Regulatory adaptive status in determining the effectiveness of bisoprolol and sotalol in patients with hypertensive disease and ventricular arrhythmias. Systemic Hypertension. 2016; 13 (1): 15–21.

В настоящее время обоснованно пересматриваются позиции β-адреноблокаторов (β-АБ) как препаратов 1-й линии в лечении ряда кардиологических заболеваний [1, 2]. Так, в рекомендациях Европейского общества кардиологов отмечено, что β-АБ не должны быть приоритетными у пациентов с метаболическим синдромом [3]. В национальных британских (NICE) [4] и канадских (CNER) [5] рекомендациях применение β-АБ при гипертонической болезни (ГБ) ограничивается тяжелой сопутствующей патологией. Национальные российские рекомендации рассматривают β-АБ среди основных классов антигипертензивных средств, учитывая большую доказательную базу их применения. Однако введены ограничения в лечении пациентов с нарушениями углеводного обмена, хронической обструктивной болезнью легких и у спортсменов [6]. Кроме того, применение β-АБ

может лимитироваться и их побочными эффектами: повышением тонуса бронхов и периферических артерий, снижением физической и умственной работоспособности, эректильной дисфункцией [7].

У 70–80% пациентов с кардиальной патологией, в том числе и с ГБ, бесспорными предикторами внезапной сердечной смерти (ВСС) являются желудочковые нарушения ритма сердца (ЖНРС) [8]. Известно, что наибольшей эффективностью в лечении ЖНРС обладают β-АБ [9]. Рациональным обоснованием их применения является блокада симпатoadrenalной системы, находящейся в состоянии гиперактивации. Обладая антифибрилляторным, антиангинальным и гипотензивным действием, β-АБ уменьшают ремоделирование сердца, замедляют прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН), снижают риск ВСС [10, 11]. Однако, модифицируя много-

численные вегетативные кардиальные эффекты, β -АБ могут опосредовать проаритмическое действие. В ряде случаев, изменения электрофизиологические параметры сердца, антиаритмическая терапия сопровождается усугублением уже имеющейся желудочковой аритмии [12]. Внутривенная гетерогенность β -АБ может опосредовать различные фармакодинамические эффекты, а следовательно, и разнонаправленное воздействие на функциональное состояние организма. Вероятно, что для определения эффективности терапии β -АБ необходимо учитывать не только их гипотензивную, антиаритмическую и органопротективную активность, но и влияние на функциональное состояние организма, его способность к регуляции и адаптации.

Для объективной интегральной количественной оценки регуляторно-адаптивного статуса (РАС) применяется проба сердечно-дыхательного синхронизма (СДС) [13, 14], учитывающая взаимодействие двух важнейших функций вегетативного обеспечения – сердечной и дыхательной. Проба основана на тесной функциональной связи центральных механизмов ритмогенеза сердца и дыхания, возможности произвольного управления ритмом дыхания, участии многоуровневых афферентных и эфферентных структур центральной нервной системы. Уже изучена зависимость РАС человека от пола и возраста, типологических особенностей личности в норме и при патологии [14]. Показано, что у пациентов с ХСН I–II функционального класса (ФК) на фоне ГБ II стадии монотерапия β -АБ и комбинированная терапия с применением β -АБ при положительных кардиотропных эффектах не сопровождалась повышением РАС. Отсутствие должного контроля артериальной гипертензии (АГ) в обоих случаях ассоциировалось с ухудшением РАС. У больных с ХСН III ФК комплексная терапия с применением β -АБ позитивно влияла на органы-мишени и повышала РАС [15]. Изучена воспроизводимость СДС у всех пациентов с ЖНПС, дана оценка РАС в зависимости от их природы, структурных и функциональных кардиальных нарушений и предполагаемого прогноза [16].

Количественная оценка РАС в определении эффективности терапии β -АБ у пациентов с ГБ и ЖНПС ранее не изучалась. Следовательно, выбор оптимальных β -АБ, эффективно подавляющих желудочковую эктопию, положительно воздействующих на органы-мишени и улучшающих функциональное состояние больных ГБ, представляется актуальным.

Цель исследования – сравнить эффективность терапии бисопрололом и соталолом у пациентов с ГБ и ЖНПС, учитывая количественную оценку РАС.

Материал и методы

В исследование включены 48 человек с ГБ и ЖНПС. После рандомизации (методом случайной выборки) в 1-й группе (n=24) назначался бисопролол (Конкор фирмы Nyscomed, Норвегия), во 2-й группе (n=24) – соталол (Сотагексал фирмы Salutas Pharma, Германия). Начальная доза бисопролола составляла 2,5 мг/сут в 1 прием, сотало-

ла – 80 мг/сут в 2 приема. Дозы препаратов титровались с интервалом 2–4 нед до 10 и 320 мг/сут соответственно, с учетом показателей гемодинамики и индивидуальной переносимости (табл. 1). В составе комбинированной терапии все пациенты получали лизиноприл (Диротон фирмы Gedeon Richter, Венгрия), а при наличии показаний – ацетилсалициловую кислоту (Тромбо АСС фирмы Lannacher, Австрия) – n=9 и n=6, аторвастатин (Липримар фирмы Pfizer, США) – n=8 и n=8 соответственно.

Критерии включения: пациенты в возрасте от 30 до 70 лет с ГБ II–III стадии и ЖНПС I–IV градации по классификации B.Lown, II–III группы по классификации J.Bigger, с ХСН I–II ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца, с сохранной систолической функцией левого желудочка – ЛЖ (фракция выброса – ФВ ЛЖ $\geq 50\%$), которые в течение предшествующих 10 дней не принимали ни один из препаратов тестируемых групп и дали письменное согласие на участие в исследовании после ознакомления с его протоколом.

Критерии исключения: алкогольная и наркотическая зависимость, острые церебральные и коронарные события в ближайшие 12 мес, стенокардия напряжения III–IV ФК, АГ 3-й степени, синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта, синоатриальная и атриовентрикулярная блокады, кардиохирургические и нейрохирургические вмешательства в анамнезе, дыхательная, почечная и печеночная недостаточность, злокачественные новообразования, аутоиммунные заболевания в фазе обострения, декомпенсированные эндокринные расстройства.

Исследование одобрено этическим комитетом ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол №34 от 27.02.2015).

Исходно и через 6 мес фармакотерапии выполнялись:

- количественная оценка РАС посредством пробы СДС на аппарате «ВНС-Микро» (Россия) с определением индекса РАС (индекс РАС = диапазон синхронизации – ДС/длительность развития СДС на минимальной границе ДС 100). Индекс РАС: 100 и более – РАС высокий, 99–50 – хороший, 49–25 – удовлетворительный, 24–10 – низкий, 9 и менее – неудовлетворительный. Используемый для получения СДС программно-аппаратный комплекс [13] позволяет синхронно регистрировать электрокардиограмму (ЭКГ), пневмограмму и отметку подачи комбинированного сигнала (зрительного и звукового). Процесс исследования СДС состоит из серии проб. После оценки исходных показателей ЭКГ и пневмограммы испытуемому предлагают дышать в такт сигналу. Частота сигналов задается автоматически, а продолжительность каждой пробы колеблется от 20 до 60 с. Цель – установление синхронизации между заданным ритмом дыхания и сердечными ритмами. Исследование проводится с 5% ростом частоты сигналов в последующей пробе до тех пор, пока не прекратится развитие СДС. На записи это устанавливается измерением интервала R–R ЭКГ, расстояния между идентичными элементами пневмограммы и отметками подачи сигнала, задающего ритм дыхания. Если все перечисленные параметры равны, то констатируется наличие СДС [14];

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов с ГБ и ЖНПС и дозы применяемых фармакопрепаратов (M $\pm$ SD)

Показатель	Бисопролол (n=24)	Соталол (n=24)
Возраст, лет	52,9 $\pm$ 10,0	49,7 $\pm$ 10,8
Мужчины/женщины	12/12	13/11
Анамнез ГБ, годы	6,4 $\pm$ 2,0	6,6 $\pm$ 1,9
Суточная доза β -АБ, мг	6,2 $\pm$ 1,7	159,1 $\pm$ 47,4
Суточная доза лизиноприла, мг	12,8 $\pm$ 4,2	13,7 $\pm$ 4,5
Суточная доза ацетилсалициловой кислоты, мг	93,1 $\pm$ 19,0	95,0 $\pm$ 16,2
Суточная доза аторвастатина, мг	15,9 $\pm$ 4,6	15,6 $\pm$ 4,9

- эхокардиография в В- и М-режимах с оценкой диастолической функции ЛЖ при импульсно-волновой и тканевой доплерографии на ультразвуковом аппарате ALOKA SSD-5500 (Япония) датчиком с частотой колебаний 3,5 МГц для определения структурного и функционального состояния сердца;
- триплексное сканирование брахиоцефальных артерий экстракраниального уровня на ультразвуковом аппарате ALOKA SSD-5500 (Япония) линейным датчиком с частотой 7–10 МГц с количественной оценкой комплекса интима–медиа (КИМ) и степени выявляемых стенозов;
- тредмилметрия на аппарате Shiller CARDIOVIT CS-200 (Швейцария) для выявления скрытой коронарной недостаточности и оценки толерантности к физической нагрузке;
- тест с 6-минутной ходьбой (ТШМХ) для подтверждения или исключения ХСН, определения ее ФК;
- суточное мониторирование (СМ) артериального давления (АД) на аппарате «МН СДП 2» (Россия) для определения суточного профиля АД, контроля эффективности фармакотерапии;
- СМ ЭКГ на аппарате «Миокард-Холтер» (Россия) для выявления ЖНРС, контроля эффективности фармакотерапии;
- оценка качества жизни (КЖ) с применением опросника для определения КЖ больного с аритмией [17].

Статистическая обработка проводилась методами вариационной статистики при помощи пакета Statistica 6.0 с расчетом средней арифметической (М), стандартного отклонения средней арифметической (SD) и t-критерия Стьюдента после оценки выборки по критерию Колмогорова–Смирнова. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Анализировались данные пациентов, полностью выполнивших протокол исследования.

Таблица 2. Основные параметры пробы СДС пациентов с ГБ и ЖНРС исходно и через 6 мес терапии с бисопрололом или соталолом (M±SD)

Показатель	Бисопролол (n=24)		Соталол (n=24)	
	Исходно	Через 6 мес	Исходно	Через 6 мес
Длительность развития СДС на минимальной границе ДС, кардиоциклы Δ	12,9±2,4	17,1±4,5* 4,3±4,8	13,8±3,1	14,0±2,4 0,2±4,0
ДС, кардиореспираторные циклы в минуту Δ	8,0±1,8	6,3±1,6** -1,7±1,9	8,3±2,5	6,8±1,9** -1,6±1,8
Индекс PAC Δ	61,9±13,8	37,2±9,3** -24,3±16,1	60,6±14,0	48,1±10,2** -11,9±12,6**

Здесь и далее в табл. 3–7: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ при сравнении с исходным значением показателя.

Таблица 3. Показатели ЭхоКГ и триплексного сканирования брахиоцефальных артерий пациентов с ГБ и ЖНРС исходно и через 6 мес терапии с бисопрололом или соталолом (M±SD)

Показатель	Бисопролол (n=24)		Соталол (n=24)	
	Исходно	Через 6 мес	Исходно	Через 6 мес
КДР ЛЖ, мм Δ	46,2±4,1	45,1±3,8* -1,1±1,3	46,2±4,2	45,3±3,8* -0,9±1,0
ЗС ЛЖ, мм Δ	8,7±1,3	8,6±1,1 -0,1±0,9	9,0±1,3	8,8±1,0 -0,2±1,5
МЖП, мм Δ	9,2±1,3	8,7±1,2* -0,5±0,6	9,5±1,7	8,8±1,3* -0,6±0,9
ФВ ЛЖ, % Δ	65,9±4,1	66,3±4,3 0,5±1,2	65,1±4,2	66,5±4,4 1,4±2,2
Переднезадний диаметр ЛП, мм Δ	36,0±2,2	35,2±2,0* -0,9±1,0	36,1±2,9	35,1±3,0* -1,0±0,9
V_E , см/с Δ	72,4±18,1	82,2±19,7** 9,9±14,1	71,7±14,2	80,9±13,9* 8,2±13,7
V_A , см/с Δ	65,1±16,2	58,5±15,2* -7,6±12,3	64,9±14,9	57,3±12,8** -7,4±16,2
V_E/V_A Δ	1,2±0,4	1,5±0,4** 0,3±0,4	1,2±0,3	1,4±0,4* 0,2±0,4
Ve' , см/с Δ	7,7±1,9	11,0±2,7** 2,3±2,1	8,0±2,1	10,8±2,3** 2,6±1,8
V_E/Ve' Δ	9,2±2,9	7,3±1,5** -1,8±2,0	9,3±2,8	7,7±1,9* -1,7±2,2
Va Δ	7,0±1,8	8,1±2,3* -1,1±1,3	7,4±1,6	8,5±1,5* -1,1±1,2
Ve'/Va' Δ	1,1±0,3	1,2±0,3** -0,1±0,4	1,1±0,2	1,3±0,3** -0,2±0,5
DT_E , мс Δ	253,8±70,4	357,0±89,2** 103,6±80,2	247,3±68,7	332,3±88,2** 84,6±59,8
IVRT ЛЖ, мс Δ	80,7±16,4	91,1±20,1 10,2±26,3	85,0±17,8	93,8±15,1 9,3±17,2
КИМ общей сонной артерии, мм Δ	0,82±0,13	0,80±0,12 -0,02±0,05	0,83±0,15	0,81±0,14 -0,02±0,06

Результаты

По данным пробы СДС на фоне терапии с бисопрололом увеличивалась длительность развития СДС на минимальной границе ДС (на 32,6%); уменьшались ДС (на 21,2%) и индекс РАС (на 39,9%). Полученные изменения демонстрируют снижение РАС. В результате терапии с соталолом уменьшались ДС (на 18,1%) и индекс РАС (на 20,6%); существенно не изменялась длительность развития СДС на минимальной границе ДС. Указанные сдвиги демонстрируют меньшее снижение РАС в сравнении с бисопрололом (табл. 2).

По данным эхокардиографии на фоне терапии с бисопрололом увеличивались пиковая скорость трансмитрального диастолического потока $E - V_E$ (на 13,5%), отношение V_E и пиковой скорости трансмитрального диастолического потока $A - V_A [VE/VA]$ (на 25,0%), пиковая скорость подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу – Ve' (на 42,9%), пиковая скорость подъема основания ЛЖ в позднюю диастолу – Va' (на 15,7%), отношение Ve' и $Va' - Ve'/Va'$ (на 9,1%), время замедления трансмитрального диастолического потока $E - DT_E$ (на 40,7%); уменьшались конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ (на 2,4%), толщина межжелудочковой перегородки – МЖП (на 5,4%), переднезадний размер левого предсердия – ЛП (на 2,2%), отношение V_E и $Ve' - V_E/Ve'$ (на 20,7%), V_A (на 10,1%); существенно не изменялись ФВ ЛЖ, толщина задней стенки (ЗС) ЛЖ и время изоволюметрического расслабления (IVRT) ЛЖ. Полученные изменения демонстрируют улучшение структурных и функциональных

показателей сердца. В результате терапии с соталолом увеличивались V_E (на 12,8%), V_E/V_A (на 16,7%), Ve' (на 35,0%), Va' (на 14,9%), Ve'/Va' (на 18,2%), DT_E (на 34,4%); уменьшались КДР ЛЖ (на 1,9%), толщина МЖП (на 7,4%), переднезадний размер ЛП (на 2,8%), V_A (на 11,7%), V_E/Ve' (на 17,2%); существенно не изменялись ФВ ЛЖ, толщина ЗС ЛЖ и IVRT ЛЖ. Указанные сдвиги отражают регресс сердечного ремоделирования, сопоставимый с бисопрололом. Триплексное сканирование брахиоцефальных артерий существенной динамики толщины КИМ общей сонной артерии в сравниваемых группах не выявляло (табл. 3).

По данным тредмилометрии на фоне терапии с бисопрололом увеличивалась максимальная нагрузка (на 11,2%); уменьшалось двойное произведение (на 16,0%). В результате терапии с соталолом увеличивалась максимальная нагрузка (на 9,8%); уменьшалось двойное произведение (на 18,4%). Следовательно, обе схемы фармакотерапии сопоставимо повышали толерантность к физической нагрузке.

По данным ТШМХ на фоне терапии с бисопрололом увеличивалась пройденная дистанция (на 18,5%); у 25% пациентов снижался ФК ХСН от II к I, в 12% случаев ХСН не регистрировалась. В результате терапии с соталолом увеличивалась пройденная дистанция (на 16,7%); у 21% пациентов снижался ФК ХСН от II к I, в 17% случаев ХСН не регистрировалась. Следовательно, обе схемы фармакотерапии в равной степени снижали ФК ХСН (табл. 4).

Таблица 4. Показатели тредмилометрии и ТШМХ пациентов с ГБ и ЖНРС исходно и через 6 мес терапии с бисопрололом или соталолом ($M \pm SD$)

Показатель	Бисопролол (n=24)		Соталол (n=24)	
	Исходно	Через 6 мес	Исходно	Через 6 мес
Двойное произведение Δ	278,4 $\pm$ 22,1	233,9 $\pm$ 21,2** -46,1 $\pm$ 18,7	280,3 $\pm$ 25,0	228,7 $\pm$ 26,1** -51,2 $\pm$ 32,9
Максимальная нагрузка, METs Δ	8,9 $\pm$ 2,1	9,9 $\pm$ 2,2* 1,0 $\pm$ 1,7	9,2 $\pm$ 2,3	10,1 $\pm$ 2,4** 0,9 $\pm$ 1,8
Дистанция ТШМХ, м Δ	451,4 $\pm$ 49,3	534,7 $\pm$ 51,3* 82,9 $\pm$ 47,3	461,7 $\pm$ 50,3	538,6 $\pm$ 55,3* 77,1 $\pm$ 38,2

Таблица 5. Показатели СМ АД пациентов с ГБ и ЖНРС исходно и через 6 мес терапии с бисопрололом ($M \pm SD$)

Показатель	Исходно (n=24)		Через 6 мес (n=24)	
	День	Ночь	День	Ночь
САД, мм рт. ст. Δ	166,4 $\pm$ 10,2	140,1 $\pm$ 6,4	125,1 $\pm$ 4,4* -39,8 $\pm$ 18,7	120,1 $\pm$ 4,2* -20,5 $\pm$ 10,6
ДАД, мм рт. ст. Δ	99,4 $\pm$ 6,9	94,8 $\pm$ 6,3	79,2 $\pm$ 5,7* -20,5 $\pm$ 9,2	77,1 $\pm$ 4,8* -14,4 $\pm$ 8,1
ИБ САД, % Δ	60,9 $\pm$ 7,0	58,1 $\pm$ 8,3	28,5 $\pm$ 4,8* -32,3 $\pm$ 19,5	23,0 $\pm$ 6,0* -35,3 $\pm$ 17,9
ИБ ДАД, % Δ	55,9 $\pm$ 6,7	48,5 $\pm$ 6,4	25,9 $\pm$ 4,0* -29,8 $\pm$ 13,2	25,0 $\pm$ 3,8** -22,9 $\pm$ 13,4

Таблица 6. Показатели СМ АД пациентов с ГБ и ЖНРС исходно и через 6 мес терапии с соталолом ($M \pm SD$)

Показатель	Исходно (n=24)		Через 6 мес (n=24)	
	День	Ночь	День	Ночь
САД, мм рт. ст. Δ	168,1 $\pm$ 8,9	137,1 $\pm$ 7,4	126,2 $\pm$ 5,3* -41,7 $\pm$ 23,9	118,7 $\pm$ 4,3* -19,2 $\pm$ 13,2
ДАД, мм рт. ст. Δ	100,7 $\pm$ 6,2	93,6 $\pm$ 6,1	80,1 $\pm$ 4,7** -20,4 $\pm$ 12,0	77,9 $\pm$ 4,9* -16,0 $\pm$ 9,1
ИБ САД, % Δ	61,1 $\pm$ 5,8	51,9 $\pm$ 6,0	25,8 $\pm$ 2,8* -33,6 $\pm$ 15,3	25,0 $\pm$ 3,5* -26,7 $\pm$ 14,8
ИБ ДАД, % Δ	58,7 $\pm$ 5,0	49,8 $\pm$ 5,4	26,3 $\pm$ 4,7** -31,9 $\pm$ 18,0	24,7 $\pm$ 3,9* -24,9 $\pm$ 12,8

Таблица 7. Показатели СМ ЭКГ и опросника КЖ пациентов с ГБ и ЖНПРС исходно и через 6 мес терапии с бисопрололом или соталолом (M±SD)

Показатель	Бисопролол (n=24)		Соталол (n=24)	
	Исходно	Через 6 мес	Исходно	Через 6 мес
Средняя ЧСС, в минуту Δ	75,9±9,8	61,8±6,5** -13,6±7,5	77,1±10,2	62,1±6,9** -14,8±7,8
Желудочковая экстрасистолия Δ	872,5±212,3	185,6±52,4* -685,9±392,0	891,5±291,3	158,1±35,7* -695,3±404,3
Эпизоды желудочковой аллоритмии Δ	56,6±14,8	14,1±3,6* -42,9±29,7	54,8±11,7	11,9±2,8* -43,1±26,9
КЖ, баллы Δ	39,5±9,1	26,9±5,2* -12,1±8,3	40,1±11,2	25,7±5,7** -13,9±8,0

По данным СМ АД на фоне терапии с бисопрололом уменьшались систолическое АД (САД) днем (на 24,8%) и ночью (на 14,3%), диастолическое АД (ДАД) днем (на 20,3%) и ночью (на 19,7%), индекс времени (ИВ) САД днем (на 53,2%) и ночью (на 60,4%), ИВ ДАД днем (на 53,7%) и ночью (на 48,5%). В результате терапии с соталолом уменьшались САД днем (на 24,1%) и ночью (на 13,4%), ДАД днем (на 20,5%) и ночью (на 16,8%), ИВ САД днем (на 57,2%) и ночью (на 51,8%), ИВ ДАД днем (на 55,2%) и ночью (на 50,4%). Полученные результаты свидетельствуют об адекватном контроле АД в обеих группах (табл. 5, 6). Целевое АД достигалось у 83% пациентов, получавших бисопролол и у 85% – соталол.

По данным СМ ЭКГ на фоне терапии с бисопрололом уменьшались средняя частота сердечных сокращений – ЧСС (на 19,6%), общее количество желудочковых экстрасистол за сутки (на 78,7%), количество эпизодов желудочковой аллоритмии (на 75,1%). В результате терапии с соталолом уменьшались средняя ЧСС (на 19,5%), общее количество желудочковых экстрасистол за сутки (на 82,3%), количество эпизодов желудочковой аллоритмии (на 78,3%). Целевой регресс ЖНПРС достигался у 88% пациентов, получавших бисопролол и у 83% – соталол. Полученные результаты свидетельствуют о сопоставимой антиаритмической эффективности комбинированной фармакотерапии в обеих группах.

По данным опросника КЖ пациентов с аритмией сумма негативных баллов уменьшалась на фоне терапии с бисопрололом на 29,4%, в результате терапии с соталолом – на 36,1%. Следовательно, обе схемы фармакотерапии в равной степени улучшали КЖ (табл. 7).

У пациентов с ГБ и ЖНПРС на фоне терапии с бисопрололом побочные эффекты возникали в 12% случаев: сухой кашель (n=1), эректильная дисфункция (n=1), сонливость (n=1). В результате терапии с соталолом побочные эффекты регистрировались в 16% случаев: сухой кашель (n=2), диспепсия (n=1), сонливость (n=1). Указанные проявления носили слабовыраженный и преходящий характер, не требовали отмены назначенного лечения и исключения из исследования.

Обсуждение

Очевидно, что современные β-АБ, обладая оптимальными гипотензивными, антиишемическими, антиаритмическими свойствами, имеют различную субъективную переносимость и неодинажное действие на РАС. Поэтому при выборе β-АБ у больных ГБ и ЖНПРС должны учитываться не только их гемодинамические и электрофизиологические эффекты, но и спектр влияния на функциональное состояние организма. Полученные в предыдущих клинических исследованиях данные подтвердили достаточную чувствительность метода оценки РАС в норме и при патологических состояниях. Его информативность оказалась сопоставимой с традиционными лабораторными и инструментальными диагностическими тестами [15–17].

Бисопролол – гидролипофильный кардиоселективный

β-АБ с мембраностабилизирующими свойствами. Благодаря избирательной блокаде потенциала действия кардиомиоцитов бисопролол подавляет возбудимость синусового узла и эктопических водителей ритма вследствие уменьшения их скорости спонтанной деполяризации. Кроме того, антиишемическое действие бисопролола способствует снижению пейсмекерного автоматизма и тормозит механизмы re-entr. В исследованиях BIMS, BISOMET, TIBBS, MIRSA бисопролол снижал общую смертность и частоту острых коронарных событий у больных ГБ и с ишемической болезнью сердца, уменьшал ремоделирование сердца при ХСН, обладал достаточными гипотензивным действием [18].

Соталол – гидрофильный некардиоселективный β-АБ, обладающий свойствами антиаритмических препаратов III класса. Антиаритмическое действие соталол сопряжено с удлинением фазы реполяризации и потенциала действия кардиомиоцитов. Он блокирует как β₁- так и β₂-адренорецепторы, подавляет функцию калиевых каналов. Как все β-АБ, соталол уменьшает потребность миокарда в кислороде. В проектах ESVEM, VT-MASS, Brazilian multicenter study of sotalol effectiveness in ventricular arrhythmias, AVID при отсутствии достоверного снижения риска ВСС у больных ГБ и с ишемической болезнью сердца, соталол предупреждал индукцию устойчивой желудочковой тахикардии, подавлял суправентрикулярные аритмии, эффективно контролировал АД [19].

В нашем исследовании бисопролол улучшал структуру и функцию сердца, повышал толерантность к физической нагрузке, обеспечивал целевые гипотензивные и антиаритмические эффекты, улучшал КЖ, но снижал РАС. Мы полагаем, что снижение РАС обусловлено односторонним (антиадренергическим) действием бисопролола на вегетативную нервную систему и способностью проникать через гематоэнцефалический барьер. Прием соталол оказывал сопоставимые клинические результаты, однако негативное действие на РАС было менее выраженным. Не исключено, что ингибирующие симпатотропные эффекты соталол частично нивелировались его дополнительными антиаритмическими свойствами и отсутствием прямого влияния на центральную нервную систему.

Выводы

1. Обе схемы комбинированной фармакотерапии (с бисопрололом или соталолом) оказывали сопоставимые органопротективные эффекты, в равной степени повышали толерантность к физической нагрузке, оказывали гипотензивное и антиаритмическое действие, улучшали КЖ.

2. В сравнении с бисопрололом назначение соталол приводило к меньшему снижению РАС.

3. Учитывая менее выраженное негативное влияние соталол на РАС у пациентов с ГБ и ЖНПРС, его применение может быть предпочтительней в сравнении с бисопрололом.

Литература/References

- James PA, Oparil S, Carter BL et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA 2014; 311 (5): 507–20.
- Bangalore S, Steg G, Deedwania P et al. b-Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. JAMA 2012; 308 (13): 1340–9.
- Недогода С.В., Ледяева А.А., Чумачок Е.Г. и др. β -Адреноблокатор небиволол с позиции решения проблем лечения артериальной гипертензии в условиях реальной клинической практики. Справ. поликлин. врача. 2012; 1: 10–4. / Nedogoda S.V., Lediaeva A.A., Chumachok E.G. i dr. β -Adrenoblokator nebivolol s pozitsii resheniia problem lecheniia arterial'noi gipertenzii v usloviakh real'noi klinicheskoi praktiki. Sprav. poliklin. vracha. 2012; 1: 10–4. [in Russian].
- Krause T, Lovibond K, Caulfield M et al. Management of hypertension: summary of NICE guidelines. BMJ 2011; 343: d4891.
- Houle SK, Padwal R, Tsuyuki RT. The 2012-2013 Canadian Hypertension Education Program (CHEP) guidelines for pharmacists: An update. Can Pharm J 2013; 146 (3): 146–50.
- Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Кардиологический вестник. 2015; 10 (1): 3–30. / Chazova I.E., Oshchepkova E.V., Zhernakova Yu.V. Klinicheskie rekomendatsii. Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertonii. Kardiologicheskii vestnik. 2015; 10 (1): 3–30. [in Russian].
- Тарасов А.В. Вопросы безопасности антиаритмической терапии. Consilium Medicum. 2014; 16 (10): 44–9. / Tarasov A.V. Voprosy bezopasnosti antiaritmicheskoi terapii. Consilium Medicum. 2014; 16 (10): 44–9. [in Russian].
- Трешкур Т.В., Тулинцева Т.Э., Пармон Е.В. и др. Консервативная терапия неиншемических желудочковых аритмий: опыт и перспектива. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2013; 6 (5): 58–66. / Treshkur T.V., Tulintseva T.E., Parmon E.V. i dr. Konservativnaia terapiia neishemicheskikh zheludochkovykh aritmii: opyt i perspektiva. Kardiologiya i serdechno-sosudistaiia khirurgiia. 2013; 6 (5): 58–66. [in Russian].
- Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers: the task force on beta-blockers of the European Society of cardiology. Eur Heart J 2004; 25 (15): 1341–62.
- Скибицкий В.В., Канорский С.Г. Желудочковые аритмии. Механизмы, прогнозирование, медикаментозное и немедикаментозное лечение. Краснодар: Весть, 2000. / Skibitskii V.V., Kanorskii S.G. Zheludochkovye aritmii. Mekhanizmy, prognozirovaniye, medikamentoznoye i nemedikamentoznoye lechenie. Krasnodar: Vest', 2000. [in Russian].
- Packer M, Coats A, Fowler M et al. Effect of Carvedilol on survival in severe chronic heart failure. NEJM 2001; 344 (22): 1651–8.
- Никонов В.В., Киношенко Е.И., Грушко Т.И. Осложнения антиаритмической терапии. Медицина неотложных состояний. 2009; 1 (20): 9–18. / Nikonov V.V., Kinoshenko E.I., Grushko T.I. Oslozhneniia antiaritmicheskoi terapii. Meditsina neotlozhnykh sostoiianii. 2009; 1 (20): 9–18. [in Russian].
- Покровский В.М., Пономарев В.В., Артюшков В.В. и др. Система для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека. Россия, 2009. Патент №86860. / Pokrovskii V.M., Ponomarev V.V., Artiushkov V.V. i dr. Sistema dlia opredeleniia serdechno-dykhatel'nogo sinkhronizma u cheloveka. Rossiia, 2009. Patent №86860. [in Russian].
- Покровский В.М. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивных возможностей организма. Краснодар: Кубань-Книга, 2010. / Pokrovskii V.M. Serdechno-dykhatel'nyi sinkhronizm v otsenke reguliarnno-adaptivnykh vozmozhnostei organizma. Krasnodar: Kuban'-Kniga, 2010. [in Russian].
- Трегубов В.Г., Покровский В.М., Канорский С.Г. Количественная оценка регуляторно-адаптивного статуса в определении тяжести хронической сердечной недостаточности. Клиническая медицина. 2012; 90 (8): 32–5. / Tregubov V.G., Pokrovskii V.M., Kanorskii S.G. Kolichestvennaia otsenka reguliarnno-adaptivnogo statusa v opredelenii tiazhesti khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti. Klin. meditsina. 2012; 90 (8): 32–5. [in Russian].
- Трегубов В.Г., Макухин В.В., Дурбанов С.А. Показатели сердечно-дыхательного синхронизма у пациентов с желудочковой экстрасистолью органической и функциональной природы. Кубанский науч. мед. вестн. 2005; 3 (4): 127–9. / Tregubov V.G., Makukhin V.V., Durbanov S.A. Pokazатели serdechno-dykhatel'nogo sinkhronizma u patsientov s zheludochkovoi ekstrastoliei organicheskoi i funktsional'noi prirody. Kubanskii nauch. med. vestn. 2005; 3 (4): 127–9. [in Russian].
- Либис Р.А., Прокофьев А.Б., Коц Я.И. Оценка качества жизни у больных с аритмиями. Кардиология. 1998; 38 (3): 49–51. / Libis R.A., Prokof'ev A.B., Kots Ia.I. Otsenka kachestva zhizni u bol'nykh s aritmiiami. Kardiologiya. 1998; 38 (3): 49–51. [in Russian].
- Минушкина Л.О. Бисопролол: возможности в лечении артериальной гипертензии. Кардиология. 2012; 52 (6): 80–5. / Minushkina L.O. Bisoprolol: vozmozhnosti v lechenii arterial'noi gipertonii. Kardiologiya. 2012; 52 (6): 80–5. [in Russian].
- Шубик Ю.В., Чирейкин Л.В. Соталол в лечении аритмий. Вестн. аритмологии. 1998; 10: 80–3. / Shubik Yu.V., Chireikin L.V. Sotalol v lechenii aritmii. Vestn. aritmologii. 1998; 10: 80–3. [in Russian].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шубитидзе Иосиф Зурабович – аспирант каф. нормальной физиологии ГБОУ ВПО КубГМУ. E-mail: iosif.shubitidze@mail.ru

Трегубов Виталий Германович – д-р мед. наук, проф., ассистент каф. терапии №2 фак-та повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО КубГМУ

Покровский Владимир Михайлович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. нормальной физиологии ГБОУ ВПО КубГМУ

Современные возможности радионуклидной диагностики при артериальной гипертензии

А.А.Аншелес[✉], В.Б.Сергиенко

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

В обзорной статье представлены современные возможности методов радионуклидной диагностики для оценки функционального состояния разных органов и биологических процессов при артериальной гипертензии.

Ключевые слова: радионуклидная диагностика, артериальная гипертензия.

[✉]a.ansheles@gmail.com

Для цитирования: Аншелес А.А., Сергиенко В.Б. Современные возможности радионуклидной диагностики при артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2016; 13 (1): 22–28.

Current possibilities of nuclear imaging in arterial hypertension

A.A.Ansheles[✉], V.B.Sergienko

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

The review represents current possibilities of nuclear imaging methods in assessment of the functional status of various organs and biological processes in arterial hypertension.

Key words: nuclear imaging, arterial hypertension.

[✉]a.ansheles@gmail.com

For citation: Ansheles A.A., Sergienko V.B. Current possibilities of nuclear imaging in arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2016; 13 (1): 22–28.

Артериальная гипертензия (АГ) остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем в Российской Федерации. Это обусловлено широкой распространенностью АГ в сочетании с недостаточным ответственным отношением населения к данной проблеме [1]. Учитывая тот факт, что АГ является важнейшим фактором риска ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда (ИМ), мозгового инсульта, т.е. заболеваний, которые имеют основной вклад в структуру смертности в нашей стране, своевременная диагностика АГ и ее последствий является крайне важной клинической задачей [2].

Методы радионуклидной диагностики – однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) и позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) – давно зарекомендовали себя в качестве надежного неинвазивного способа визуализации многих биологических процессов *in vivo*, по-прежнему недоступных для других видов лучевой диагностики, в том числе томографических [3]. Такая функциональная визуализация достигается использованием аналогов соединений, участвующих в биохимических процессах человека, меченных короткоживущим радионуклидом, с последующей визуализацией их распределения и динамики в организме человека. Высокая чувствительность разных радиофармпрепаратов (РФП) к специфичным патологическим процессам позволяет визуализировать перфузию, метаболизм, рецепторную функцию органов, воспалительные процессы, тромбозы и т.д. При АГ радионуклидные методы позволяют решить сразу несколько важных задач, основными из которых становятся выявление и оценка степени поражения органов-мишеней АГ (сердца, головного мозга – ГМ, почек, периферических сосудов), стратификация риска, дифференциальная диагностика АГ, оценка эффективности лечения.

Радионуклидная визуализация органов-мишеней при АГ

Одним из важных повреждающих механизмов АГ становится гемодинамический стресс, проявляющийся травмирующим действием потока крови под высоким давлением на стенки артерий. Возникающие при этом нарушения регуляции и дисфункция артериального эндотелия приводят к нарушению перфузии и как следствие – функ-

ции органов, кровоснабжаемых данными артериями. Основные органы-мишени при АГ, механизмы их повреждения и исходы приведены в табл. 1.

Исследования миокарда при АГ

Радионуклидные исследования сердца у пациентов с АГ предполагают оценку клеточной перфузии, резерва коронарного и миокардиального кровотока, жизнеспособности миокарда, сократительной функции (с целью выявления диастолической и систолической дисфункции), симпатической иннервации миокарда (табл. 2).

Необходимость выполнения радионуклидных исследований сердца при АГ определяется многими клиническими факторами.

Во-первых, АГ способна спровоцировать коронарную недостаточность при ангиографически неизмененных коронарных артериях – КА (гипертрофированное «гипертоническое сердце»), что обусловлено снижением коронарного резерва в зоне гипертрофии миокарда. В этих условиях радионуклидную визуализацию следует проводить с целью оценки систолической и диастолической функции сердца, а также для оценки резерва миокардиального кровотока.

Кроме того, АГ способствует развитию и усугубляет тяжесть течения коронарного атеросклероза и ИБС. Увеличение постнагрузки на левый желудочек (ЛЖ) и повышение давления в камерах сердца в сочетании с поражением микрососудистого русла вызывают появление в миокарде очагов фиброза. В этих условиях ОЭКТ миокарда является важнейшим методом диагностики ИБС у больных АГ, включая выявление стабильных и преходящих дефектов перфузии, оценку прогноза и эффективности терапии [4].

Наконец, отражением гемодинамических нарушений у пациентов с АГ на определенном этапе становится нарушение сократительной функции ЛЖ. В итоге АГ, особенно в сочетании с сахарным диабетом, дислипидемией, курением, ожирением, приводит к гипертрофии, гибели кардиомиоцитов, ремоделированию сердца и развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН). В этих условиях радионуклидные методы следует использовать для определения объема жизнеспособного миокарда, оценки сократительной функции, а также оценки прогноза и контроля эффективности терапии [5].

Таблица. 1. Органы-мишени при АГ

	Механизмы гипертонического повреждения	Исход
Сердце	Увеличение постнагрузки на ЛЖ → гипертрофия ЛЖ → нарушение диастолической, затем систолической функции	Гипертоническое сердце → ремоделирование ЛЖ → ХСН
	Травма эндотелия КА → атеросклероз	ИБС, ИМ
Головной мозг	Срыв ауторегуляции → гипоперфузия → отек	Гипертензивная энцефалопатия
	Повреждение сосудов мозга	Инсульты
Почки	Повреждение капилляров клубочков → некроз клубочков	Нефроангиосклероз, ХПН
Аорта	Гемодинамический стресс	Аневризма, расслоение
Периферические сосуды	Травма → дисфункция эндотелия	Облитерирующий атеросклероз → нарушения трофики конечностей
Сетчатка глаза	Травма сосудов → ангиоретинопатия → дегенерация сетчатки	Снижение зрения

Таблица. 2. Диагностические возможности радионуклидных исследований миокарда

	ЭКГ-синхронизированная перфузионная ОЭКТ	Перфузионная ПЭТ	Радионуклидная вентрикулография	Нейротропная скintiграфия и ПЭТ
Перфузия	+++	+++	–	–
Резерв кровотока	+	+++ (количественно)	–	–
Жизнеспособность миокарда	++ (по сопоставлению перфузии и сократимости)	+++ (сочетание ПЭТ с перфузионным РФП и ФДГ)	–	–
Систолическая и диастолическая функция	++	++ (при ЭКГ-синхронизации)	+++	–
Симпатическая иннервация	–	–	–	+++

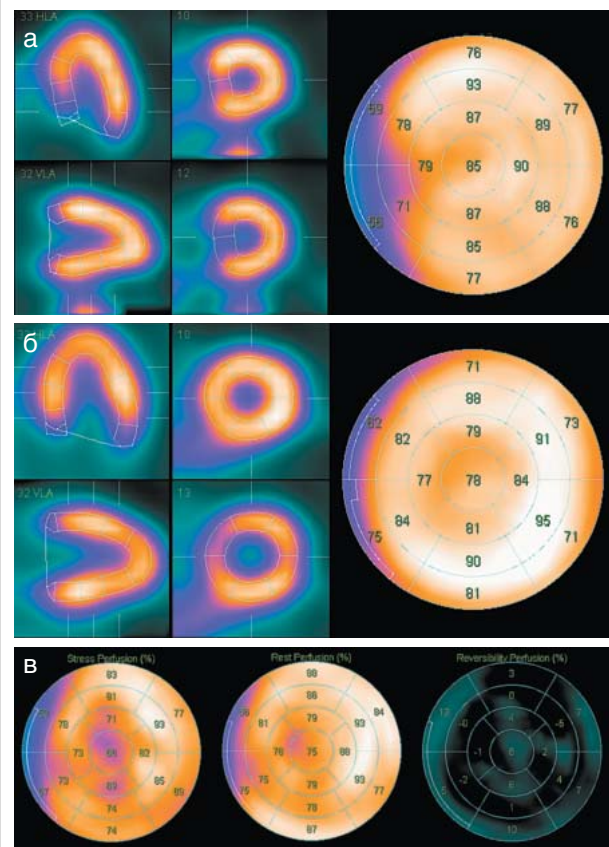
Таким образом, радионуклидные исследования сердца в алгоритме обследования при АГ играют важную роль уже на этапе ранних функциональных нарушений, которые могут возникать значительно раньше манифестации клинических проявлений, а также на более поздних сроках заболевания в целях оценки тяжести функционального состояния миокарда, прогноза и эффекта терапии.

Перфузионная ОЭКТ миокарда

Оценка клеточной перфузии миокарда при ОЭКТ и ПЭТ возможна благодаря использованию РФП, тропных к неповрежденным кардиомиоцитам [6]. Сцинтиграфическая картина по данным перфузионной ОЭКТ с ^{99m}Tc -МИБИ у больных АГ разнообразна. На начальных этапах заболевания распределение РФП в ЛЖ может быть нормальным (рис. 1, а). Косвенным сцинтиграфическим признаком гипертрофии ЛЖ является визуальное усиление включения РФП в миокард ЛЖ при исследовании в покое, причем это усиление может быть равномерным (рис. 1, б), но чаще отмечается в боковой стенке ЛЖ (рис. 1, в).

Увеличение кровотока в участках гипертрофии миокарда ЛЖ в покое приводит к тому, что резерв кровотока при нагрузочной пробе в этих зонах снижается. Одновременно происходит «обкрадывание» остальных участков миокарда ЛЖ. Такое перераспределение кровотока может происходить даже при неизмененных КА. Кроме того, вследствие утолщения кардиомиоцитов происходит сдавление мелких коронарных сосудов, уменьшение их плотности и просвета. В результате при проведении ОЭКТ миокарда с ^{99m}Tc -МИБИ по протоколу «покой + нагрузка» у больных АГ в покое могут визуализироваться диффузные мелкоочаговые дефекты перфузии, которые могут как соответствовать мелким участкам фиброза, так и являться результатом указанных особенностей перераспределения кровотока. При сопоставлении исследований в покое и после нагрузочной пробы часто визуализируются зоны преходящей ишемии миокарда ЛЖ, которые также чаще всего имеют мелкоочаговый, диффузный характер, без четкого соответствия бассейнам КА (см. рис. 1, в).

Рис. 1. Варианты распределения ^{99m}Tc -МИБИ в миокарде у пациентов с АГ: а – нормальное; б – с равномерным усилением включения РФП в стенки ЛЖ; в – с усилением включения РФП в боковую стенку ЛЖ в покое (среднее изображение), диффузным ухудшением перфузии при нагрузочной пробе (левое изображение), мелкоочаговой преходящей ишемией миокарда ЛЖ (правое изображение).



При этом на фоне адекватной медикаментозной терапии АГ может происходить улучшение перфузии миокарда, которое также фиксируется с помощью перфузионной ОЭКТ миокарда.

Таким образом, у больных АГ отмечаются признаки носительной коронарной недостаточности миокарда, которые выявляются приблизительно у 33% больных с умеренной и 65% пациентов с выраженной гипертрофией ЛЖ. По мере нарастания степени гипертрофии увеличиваются распространенность и тяжесть стойких и преходящих нарушений перфузии. При присоединении ишемических явлений, вызванных коронарным атеросклерозом, преходящие дефекты перфузии у пациентов с АГ увеличиваются по площади и начинают приобретать вид, характерный для ИБС, с локализацией, соответствующей бассейнам стенозированных КА [7].

Радионуклидная вентрикулография

В связи с увеличением числа пациентов с расстройством систолической и, особенно, диастолической функции сердца при АГ не менее важной является оценка параметров сократительной функции сердца. Выполнение методики перфузионной ОЭКТ с ^{99m}Tc -МИБИ с ЭКГ-синхронизацией (ЭКГ – электрокардиография) позволяет достоверно и с высокой степенью воспроизводимости оценить региональное движение стенок, систолическое утолщение, фракцию выброса, конечно-систолический и конечно-диастолический объемы ЛЖ. Нарушения диастолической функции миокарда при синхронизированной ОЭКТ оцениваются с помощью таких количественных параметров, как объемная пиковая скорость наполнения желудочков (PFR, КДО/с), средняя скорость наполнения желудочка в первую треть диастолы (MFR/3, КДО/с), максимальная скорость наполнения во время второго пика (PFR2, при его наличии), а также время максимального наполнения желудочков от момента начала диастолы (TTPF, мс). Поскольку в норме визуализация правого желудочка (ПЖ) при перфузионной ОЭКТ затруднена, оценка функции ПЖ данным методом не проводится. Однако важным преимуществом ЭКГ-синхронизированной ОЭКТ миокарда является одновременная оценка перфузии и функции ЛЖ, поскольку сопоставление этих данных лежит в основе диагностики жизнеспособного, в том числе гибернированного, миокарда ЛЖ, что крайне важно у пациентов на более поздних сроках заболевания, в том числе при ХСН.

Однако наиболее точным и стабильно воспроизводимым методом оценки сократительной активности миокарда является радионуклидная вентрикулография, которая позволяет оценивать указанные параметры как для ЛЖ, так и ПЖ [8]. В отличие от перфузионных методов при вентрикулографии выполняется радионуклидная метка пула эритроцитов с помощью последовательного введения ^{99m}Tc -ДТПА и ^{99m}Tc -пертехнетата. Полученные изображения желудочков сердца обрабатываются с получением фазовых полярных карт и гистограмм, на которых отражается последовательность сокращения сегментов желудочков (рис. 2).

Это позволяет визуализировать участки асинхронии разных отделов желудочков и межжелудочковой перегородки, отмечая таким образом наиболее тонкие процессы нарушения функции миокарда, которые имеют место у пациентов с АГ на разных стадиях заболевания.

Нейротропная сцинтиграфия и ОЭКТ миокарда

Немаловажную роль при АГ играет симпатическая нервная регуляция, при этом значительные нарушения адренергической иннервации определяются на миокардиальном уровне. Нарушения симпатической активности миокарда при АГ в основном связаны с повышенным высвобождением норадреналина из симпатических нервных окончаний. Длительно существующее повышение влияния симпатической нервной системы может приво-

дить к развитию гипертрофии миокарда, ишемии, фиброза, аритмий, а также индуцировать апоптоз, повышать риск внезапной смерти [9].

Оценку общей и региональной симпатической активности миокарда проводят с помощью сцинтиграфии и ОЭКТ миокарда с меченым мета-йод-бензил-гуанидином, который является структурным аналогом норадреналина, но не имеет его фармакологических эффектов [10]. У большинства больных АГ при исследовании с ^{123}I -МИБГ выявляются неспецифические региональные нарушения нейрональной функции миокарда ЛЖ, которые проявляются в снижении захвата РФП и ускорении его клиренса, по-видимому, отражающие степень гипертрофии миокарда независимо от причины ее развития (рис. 3).

При этом существует корреляция между распространенностью и выраженностью региональных нарушений симпатической активности миокарда, скоростью вымывания и фракцией выброса ЛЖ сердца.

Успешная антигипертензивная терапия, способствующая реверсии гипертрофии ЛЖ, может улучшать миокардиальную симпатическую активность и прогноз у этой категории пациентов. В этом плане сцинтиграфия с ^{123}I -МИБГ может быть полезной в оценке как нейронального повреждения миокарда, так и эффективности антигипертензивной терапии у больных АГ. В частности, полагают, что захват ^{123}I -МИБГ миокардом является достоверным предсказующим фактором в отношении эффективности β -адреноблокаторов.

Исследования головного мозга при АГ

Наиболее распространенными осложнениями АГ со стороны головного мозга (ГМ) являются гипертоническая энцефалопатия и цереброваскулярная болезнь с основными ее проявлениями – транзиторной ишемической атакой и инсультом. Для исследования перфузии ГМ методом ОЭКТ применяются *d,i*-изомеры гекса-метилпропилен-амин-оксима, меченные ^{99m}Tc (^{99m}Tc -ГМПАО). Этот РФП легко проникает через гематоэнцефалический барьер и захватывается мозговой тканью пропорционально региональному мозговому кровотоку, не подвергаясь дальнейшему перераспределению или выведению в течение 2 ч, что позволяет проводить исследование с функциональными пробами для определения резерва перфузии. Спектр его применения включает в себя любые ситуации, связанные с дисбалансом обмена веществ в кровотока, а также с заболеваниями, которые сопровождаются феноменом избыточного кровотока. ^{99m}Tc -ГМПАО рекомендуется использовать для оценки состояния перфузии ГМ при инсульте, транзиторной ишемии ГМ, эпилепсии, мигрени, травмах, деменции, болезни Альцгеймера, шизофрении, депрессивных состояниях, опухолях ГМ. Также возможны визуализации очагов воспаления различного происхождения и их локализация методом введения меченных *in vitro* лейкоцитов и гранулоцитов. Некоторым недостатком ГМПАО является быстрое превращение *in vitro* во вторичные соединения, не проникающие через гематоэнцефалический барьер, что требует оперативного приготовления препарата. Этого свойства лишен более новый препарат ^{99m}Tc -этилен-цистеин-димер (^{99m}Tc -ЭЦД). ^{99m}Tc -ЭЦД быстрее выводится из организма, а также имеет особенности метаболизма в ГМ, позволяющие с его помощью более корректно оценивать не только состояние микроциркуляции, но и метаболизм ткани ГМ. Оба ^{99m}Tc -соединения позволяют использовать математические модели количественного расчета параметров региональной церебральной перфузии (мл/мин/100 см³ для каждого полушария).

Одним из осложнений АГ является острое нарушение мозгового кровообращения (инсульт). В острой фазе заболевания при ОЭКТ выявляются области нарушенного кровоснабжения ГМ (дефекты перфузии), при этом они выявляются раньше, чем при КТ. В подострой фазе может наблюдаться восстановление кровоснабжения, именно в

этой фазе заболевания по данным ОЭКТ выявляется феномен избыточного кровотока и возможно прогнозирование исхода заболевания.

Хроническая цереброваскулярная болезнь характеризуется снижением перфузии в бассейне измененной артерии. При гипертонической энцефалопатии снижение перфузии определяется в разных отделах ГМ, но преимущественно в лобно-височно-теменных (рис. 4).

У больных с сочетанием АГ и сахарного диабета обнаруживаются наиболее выраженные нарушения ауторегуляции сосудов ГМ, о чем свидетельствовали результаты ОЭКТ, выполненной с функциональными тестами (ацетазоламид или гипервентиляция). Ацетазоламид обеспечивает вазодилатацию как крупных, так и мелких сосудов ГМ, не изменяя при этом скорости поглощения кислорода и глюкозы. Перфузионный резерв определяется при этом как способность сосудистого русла к увеличению кровотока через реакцию вазодилатации в соответствии с изменяющейся метаболической потребностью. На фоне лечения антигипертензивными препаратами отмечается повышение уровня перфузии ГМ в участках с исходно сниженным кровоснабжением [11].

Исследования почек при АГ

При АГ в патологический процесс зачастую вовлекаются почки, играющие здесь две роли: во-первых, как один из важных патогенетических звеньев в развитии АГ, во-вторых, как орган-мишень. АГ является одной из самых частых причин развития терминальной стадии почечной недостаточности (до 30% случаев). Динамическая сцинтиграфия позволяет обнаруживать нарушения секреторно-экскреторной и фильтрационной функции почек на ранних стадиях заболевания. Поражение почек при АГ может развиваться по типу гипертонической нефропатии с фокальным гломерулосклерозом, гипертоническим нефроангиосклерозом, приводящим к атрофии канальцев с исходом в хроническую почечную недостаточность (ХПН). На сегодняшний день функцию почек неинвазивным способом можно оценить только с помощью радионуклидных методов. Ранее для этого использовался метод ренографии без возможности визуализации, и о функции почек можно было судить только по получаемым кривым (ренограммам). В настоящее время основным методом исследования почек является динамическая нефросцинтиграфия, при которой ренограммы дополняются качественной визуализацией прохождения РФП через аорту и почечные артерии (сосудистая фаза), почки (секреторная фаза) и мочевыводящие пути (экскреторная фаза). Основными задачами динамической сцинтиграфии почек являются:

- Определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и эффективного почечного плазмотока (ЭПП).
- Оценка параметров секреторно-экскреторной способности почек, определение начальных проявлений почечной недостаточности.
- Оценка нарушений уродинамики, в том числе пассивных пузырно-мочеточниковых рефлюксов.
- Оценка функции почек перед инвазивными исследованиями и операциями с рентгеноконтрастной нагрузкой на почки, перед хирургическим вмешательством.

Для сцинтиграфии почек применяют следующие РФП (табл. 3):

- с канальцевым механизмом элиминации и возможностью определения ЭПП: ^{131}I -, ^{123}I -гипуран, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -бензоилмеркаптоацетилтриглицерин ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МАГЗ), $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -этилендицистеин ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ЕС);
- клубочковые РФП с возможностью определения СКФ: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -диэтилентриаминопентоацетат ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ДТПА), $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфаты (пирофосфат, метиленидифосфонат);
- РФП для статической сцинтиграфии и ОЭКТ, длительное время накапливающиеся в корковом слое почек: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -димеркаптоантарная кислота ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ДМСА), $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -глюкогептонат.

Перед исследованием рекомендуется провести гидратацию пациента (прием не менее 250 мл воды за 30 мин до исследования). Относительным противопоказанием к исследованию с ДТПА является выраженные нарушения выделительной функции почек (креатинин плазмы более 200 мкмоль/л), поскольку в этом случае РФП задерживается в кровеносной системе, увеличивая лучевую нагрузку на все тело. Учитывая влияние некоторых антигипертензивных препаратов на функцию почек, исследование желательно проводить до их назначения.

Проведение динамической нефросцинтиграфии является обязательным этапом обследования больных с повышенным артериальным давлением. При этом нормальный результат исключает необходимость последующих исследований, направленных на поиск реноваскулярных расстройств.

При эссенциальной гипертонии сцинтиграммы почек, как правило, имеют нормальную форму и количественные параметры. Корковый кровоток через нефроны симметрично снижается лишь на поздних стадиях и улучшается при назначении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ).

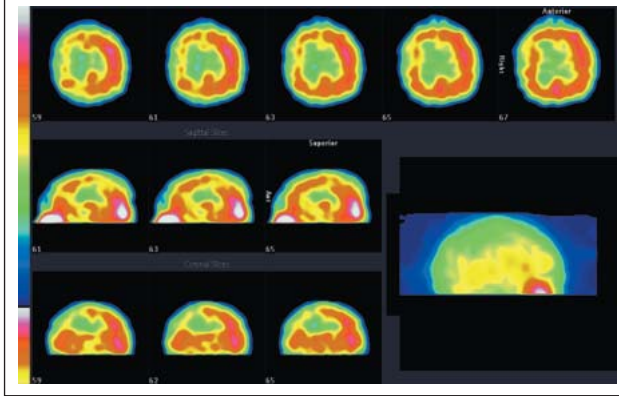
В то же время АГ является основным проявлением целого ряда заболеваний. Реноваскулярная гипертония обнаруживается в 1–2% всех случаев АГ и до 10% случаев резистентной АГ. В 75–90% случаев ее причиной является атеросклероз почечных артерий, в остальных случаях – фибромускулярная дисплазия. Среди других причин необходимо отметить аневризму почечной артерии, системные васкулиты (артериит Такаясу и др.), артериовенозные фистулы, подкапсульную гематому почки, экстравазальную компрессию, стенозы после трансплантаций и др.

В настоящее время существует множество разных методик, позволяющих выявлять реноваскулярную гипертонию. До настоящего времени «золотым стандартом» в установлении анатомических причин является рентгеноконтрастная ангиография, хотя в последние годы повышается роль магнитно-резонансно-томографической (МРТ) и КТ-ангиографии. Однако только радиоизотопное исследование почек в сочетании с ИАПФ каптоприлом позволяет оценить функциональную значимость стеноза почечной артерии.

За 3 дня до проведения каптоприловой пробы пациенту отменяют диуретические препараты, за 2 дня – каптоприл, за неделю – пролонгированные ИАПФ. Исследования проводят дважды – до приема каптоприла и через час после приема. ИАПФ участвуют в патофизиологических механизмах, влияющих на почечную гемодинамику при стенозе почечной артерии. Известно, что при гемодинамически значимом стенозе почечной артерии падают клубочковое фильтрационное давление и давление в афферентных артериолах клубочков пораженной почки. Это приводит к активации юкстагломерулярного аппарата, выбросу ренина и образованию ангиотензина II – мощного прессорного фактора, поддерживающего фильтрационное давление, в том числе с помощью избирательного воздействия на эфферентные артериолы ишемизированной почки. Введение каптоприла вызывает резкое падение концентрации ангиотензина II, что ведет к снижению тонуса выносящих артериол, уменьшению давления внутри клубочков и падению СКФ на стороне стеноза. В результате на ренограмме пораженной почки отмечается ухудшение временных показателей (независимо от того, были они изначально нормальными или патологическими) с задержкой поступления РФП и снижением его захвата в отличие от другой почки, где кривая не изменяется (рис. 5).

Следует отметить, что положительная проба с каптоприлом не является прямым указанием на наличие стеноза, а отражает активацию почечной ренин-ангиотензиновой системы. Эта проба может быть положительной при отсутствии значимого стеноза – у больных с гиповолемией, при резком падении артериального давления в ответ на введе-

Рис. 4. ОЭКТ ГМ с ^{99m}Tc -ГМПАО у пациента с АГ; отмечаются дефекты перфузии в височной и теменной областях.



клонидином. При достаточном клиническом и биохимическом основании выполняют визуализацию образования с помощью МРТ или КТ, ультразвукового исследования. Несмотря на бесспорную анатомическую ценность, ни один из этих методов не способен определить степень активности найденного образования. В ряде случаев феохромоцитомы локализуется вне надпочечников (параганглиомы), что крайне затрудняет ее топическую диагностику. Именно поэтому радиоизотопное исследование с ^{123}I -МИБГ является ключевым в этой ситуации, поскольку позволяет получать функциональные изображения всего тела (рис. 6).

^{123}I -МИБГ накапливается в адренергических тканях по всему телу, в том числе в метастазах. Стандартный протокол исследования включает сканирование всего тела через 4 ч после введения РФП и получение прицельных планарных сцинтиграмм через 24, 48 ч и при необходимости – через 72 ч (рис. 7).

В отдельных случаях в дополнение к сцинтиграфии через 48 ч целесообразно выполнение ОЭКТ/КТ целевой зоны для уточнения анатомического расположения почек и надпочечников. Ввиду сложности выполнения сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ необходимо четко определить показания к этому исследованию. Как правило, оно выполняется в качестве последнего, заключительного метода, после тщательного клинического, лабораторного и диагностического обследования. Можно выделить три группы пациентов, которым показано проведение сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ:

- Сочетание тяжелой АГ кризового течения, наличия новообразования в надпочечниках или вне их типичной локализации по данным КТ или МРТ, повышения уровня фракционированных метанефринов.
- То же, но без АГ.
- То же при наследственных нейроэндокринных синдромах.

Поглощение МИБГ первичной, функционирующей опухолью наблюдается более чем в 90% случаев и является патогномоничным процессом. Общая чувствительность сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ в обнаружении феохромоцитомы достигает 80–90%, при ОЭКТ – приближается к 100%. У пациентов с вненадпочечниковой локализацией образований, а также в детском возрасте имеется высокая вероятность злокачественного течения. Вследствие этого у них обязательна в дальнейшем оценка уровня катехоламинов, которая при повышении или сомнительных результатах должна быть дополнена сцинтиграфией с ^{123}I -МИБГ. Специфичность сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ составляет 95–100%, но чувствительность ниже, чем у КТ и МРТ – 80–100%, что в основном зависит от размера опухоли. Сцинтиграфия с ^{123}I -МИБГ обеспечивает дополнительный способ локализации паранглиом, эффективный даже при искажении анатомии из-за роста опухоли или предыдущих операций. МИБГ играет важную роль не только в диагностике, но и лучевой терапии: если опухоль

Рис. 5. Динамическая сцинтиграфия почек, положительная проба с каптоприлом (признаки стеноза правой почечной артерии): а – до введения каптоприла; б – после введения каптоприла.

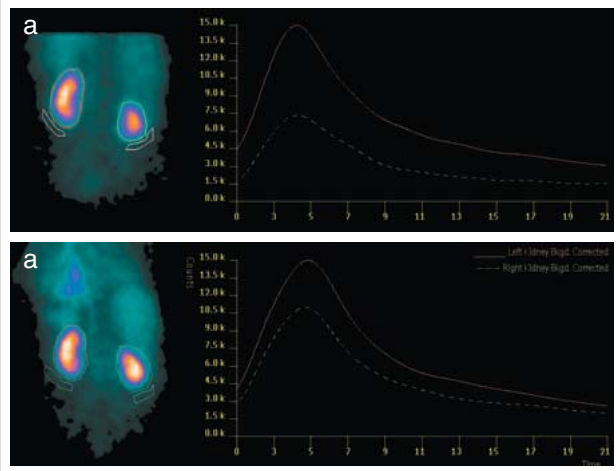


Рис. 6. Выявление паранглиомы при нейротропной ОЭКТ в сочетании с КТ. Слева направо – сцинтиграфия в режиме «все тело», ОЭКТ/КТ в объемных и мультипланарных режимах [12].

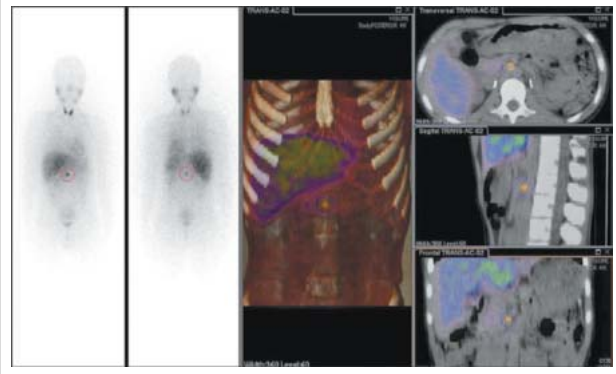
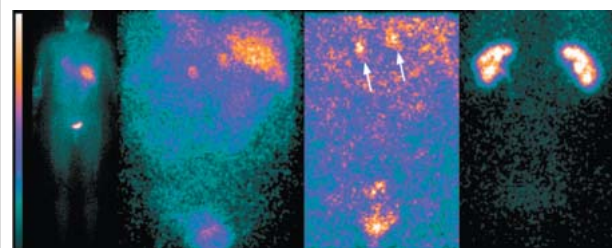


Рис. 7. Протокол исследования с ^{123}I -МИБГ для выявления феохромоцитомы включает сканирование всего тела через 4 ч после введения РФП, прицельную сцинтиграфию через 24 и 48 ч, контроль положения почек после завершения последнего исследования с помощью минимальной активности РФП ^{99m}Tc -ДТПА или ^{99m}Tc -МАГЗ. У данного пациента выявлено двустороннее образование надпочечников, продуцирующее катехоламины (стрелки).



накапливает МИБГ, то она поддается терапии эффективными дозами ^{131}I -МИБГ с обнадеживающими результатами, при этом накопление МИБГ при последующей повторной сцинтиграфии снижается.

Аналогичные возможности в визуализации феохромоцитомы имеет сцинтиграфия с ^{111}In -пентетреотидом, которая также имеет чувствительность 80–90% в диагностике феохромоцитомы и должна применяться при отсутствии МИБГ, или если его результаты отрицательные при наличии серьезных клинических подозрений.

Сцинтиграфия с ^{123}I -МИБГ является высокоинформативным методом для выявления феохромоцитомы и паранглиомы, однако в последнее время возрастает роль

ПЭТ, и особенно ПЭТ/КТ. ПЭТ с 18F-ФДГ (18 F-фтордезоксиглюкоза) представляет собой важный метод визуализации многих злокачественных образований, но он все еще не рекомендован в качестве методов первой значимости для локализации феохромоцитомы, хотя его чувствительность и специфичность приближается к 100%. Некоторые МИБГ-отрицательные феохромоцитомы накапливают ФДГ, показано преимущество ФДГ в оценке эффекта лучевой терапии с ^{131}I -МИБГ. Таким образом, если у пациента имеются серьезные подозрения на феохромоцитому, но КТ, МРТ или МИБГ не позволяют определить источник, следует выполнить ПЭТ с ФДГ. При ПЭТ большинство феохромоцитом также накапливают 11С-гидроксифед-

рин (11С-НED). Кроме того, нейроэндокринные опухоли, как правило, способны декарбоксилировать аминокислоты и их биогенные амины, что позволяет использование ПЭТ с 18F-диоксифенилаланином (18F-ДОФА) или 18F-фтордофамином (18F-ДОПА).

Таким образом, суммируя сказанное, необходимо подчеркнуть высокую клиническую ценность радионуклидной диагностики у больных АГ разной этиологии. Радионуклидная диагностика располагает целым спектром различных методов, предоставляющих ценную диагностическую и прогностическую информацию касательно органов-мишеней АГ, отражающую их перфузию, функцию и другие патологические процессы на клеточном и молекулярном уровне.

Литература/References

1. Шальнова С.А., Кукушкин С.К., Манюшкина Е.М. и др. Артериальная гипертензия и приверженность терапии. Врач. 2009; 12: 39–42. / Shal'nova S.A., Kukushkin S.K., Manoskshina E.M. i dr. Arterial'nai'a gipertenziia i priverzhennost' terapii. Vrach. 2009; 12: 39–42. [in Russian]
2. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные гипертензии. 2010; 7 (3): 5–26. / Chazova I.E., Ratova L.G., Boitsov S.A., Nebieridze D.V. Recommendations for the management of arterial hypertension Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation. Systemic Hypertension. 2010; 7 (3): 5–26. [in Russian]
3. Сергиенко В.Б., Аншелес А.А. Томографические методы в оценке перфузии миокарда. Вестн. рентгенологии и радиологии. 2010; 3: 10–4. / Sergienko V.B., Ansheles A.A. Tomograficheskie metody v otsenke perfuzii miokarda. Vestn. rentgenologii i radiologii. 2010; 3: 10–4. [in Russian]
4. Аншелес А.А., Сергиенко В.Б. Томографические методы диагностики при оценке перфузии миокарда у больных с ишемической болезнью сердца. Мед. радиология и радиационная безопасность. 2011; 3: 74–9. / Ansheles A.A., Sergienko V.B. Tomograficheskie metody diagnostiki pri otsenke perfuzii miokarda u bol'nykh s ishemicheskoi bolezni'u serdtsa. Med. radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost'. 2011; 3: 74–9. [in Russian]
5. Сатлыкова Д.Ф., Шашкова Н.В., Герасимова В.В. и др. Сравнительная оценка показателей ремоделирования, объемных скоростей гемодинамики систолы и диастолы левого желудочка у пациентов с сохраненной и сниженной его фракцией выброса по данным 4D-томографики. Сердечная недостаточность. 2013; 4: 171–80. / Satlykova D.F., Shashkova N.V., Gerasimova V.V. i dr. Sravnitel'naya otsenka pokazatelei remodelirovaniia, ob'emnykh skorostei gemodinamiki sistoly i diastoly levogo zheludochka u patsientov s sokhrannoi i snizhennoi ego fraktsiei vybrosa po dannym 4D-tomografii. Serdchnaya nedostatochnost'. 2013; 4: 171–80. [in Russian]
6. Сергиенко В.Б., Аншелес А.А., Шульгин Д.Н. и др. Методические рекомендации: перфузионная сцинтиграфия и ОЭКТ миокарда. Кардиол. вестн. 2015; 2: 6–21. / Sergienko V.B., Ansheles A.A., Shul'gin D.N. i dr. Metodicheskie rekomendatsii: perfuzionnaya stsintigrafia i OEKT miokarda. Kardiolog. vestn. 2015; 2: 6–21. [in Russian]
7. Аншелес А.А. Особенности интерпретации перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда с компьютерно-томографической коррекцией поглощения. Вестн. рентгенологии и радиологии. 2014; 2: 5–20. / Ansheles A.A. Osobennosti interpretatsii perfuzionnoi odnofotonnoi emissionnoi komp'yuternoi tomografii miokarda s komp'yuterno-tomograficheskoi korektsiei pogloshcheniia. Vestn. rentgenologii i radiologii. 2014; 2: 5–20. [in Russian]
8. Сергиенко В.Б., Бугрий М.Е. Роль радионуклидной 4D-томографии в диагностике нарушений насосной функции сердца. Радиология-практика. 2009; 4: 18–33. / Sergienko V.B., Bugrii M.E. Rol' radionuklidnoi 4D-tomografii v diagnostike narushenii nasosnoi funktsii serdtsa. Radiologiya-praktika. 2009; 4: 18–33. [in Russian]
9. Сергиенко В.Б., Аншелес А.А. Радионуклидная диагностика с нейротропными радиопрепаратами. М.: ИНФРА-М, 2014. / Sergienko V.B., Ansheles A.A. Radionuklidnaya diagnostika s neirotropnymi radiopreparatami. M.: INFRA-M, 2014. [in Russian]
10. Сергиенко В.Б., Аншелес А.А., Шульгин Д.Н. Применение радиофармпрепарата 123/131I-МИБГ для радионуклидной диагностики поражений сердца и гормонально активных опухолей (методические рекомендации). Радиационная онкология и ядерная медицина. 2012; 2: 46–62. / Sergienko V.B., Ansheles A.A., Shul'gin D.N. Primenenie radiofarmpreparata 123/131I-MIBG dlia radionuklidnoi diagnostiki porazhenii serdtsa i gormonal'no aktivnykh opukholei (metodicheskie rekomendatsii). Radiatsionnaya onkologiya i iadernaya meditsina. 2012; 2: 46–62. [in Russian]
11. Сергиенко В.Б., Горностаев В.В., Бугрий М.Е. и др. Состояние перфузии головного мозга и миокарда у пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом при лечении комбинированным препаратом нолипрел. Кардиология. 2006; 6: 28–36. / Sergienko V.B., Gornostaev V.V., Bugrii M.E. i dr. Sostoianie perfuzii golovnogo mozga i miokarda u patsientov s arterial'noi gipertoniei i metaboličeskim sindromom pri lechenii kombinirovannym preparatom noliprel. Kardiologiya. 2006; 6: 28–36. [in Russian]
12. Una-Gorospa JA, Munoz-Iglesias J, De Sequera-Rahola M et al. Usefulness of single photon emission computed tomography (SPECT)/computed tomography and radioguided surgery in a patient with recurrent pheochromocytoma. Indian J Nucl Med 2013; 28(1): 59–60. PMID: 3764702.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Аншелес Алексей Аркадьевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. радионуклидной диагностики и ПЭТ ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: a.ansheles@gmail.com
Сергиенко Владимир Борисович – д-р мед. наук, проф., рук. отд. радионуклидной диагностики и ПЭТ ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: vbsergienko@yandex.ru

Возможности периндоприла в ангиопротекции у пациентов с метаболическим синдромом после терапии тиазидсодержащей комбинацией

С.В. Недогода[✉], В.О. Смирнова, В.Ю. Хрипаева, Р.В. Палашкин, А.А. Ледяева, Е.В. Чумачок, А.С. Саласюк

ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России. 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1

Цель. Оценка возможности монотерапии периндоприлом после перевода с комбинированной терапии лозартаном и гидрохлоротиазидом (ГХТ) в отношении коррекции антропометрических, метаболических параметров, преждевременного сосудистого старения и сосудистой эластичности у пациентов с метаболическим синдромом (МС).

Материал и методы. Проведено открытое проспективное контролируемое исследование 50 пациентов с МС (International Diabetes Federation – IDF, 2005), достигших артериального давления (АД) < 140/90 мм рт. ст. на протяжении 3 мес на терапии лозартаном (50 мг) + ГХТ (12,5 мг) с переводом на монотерапию периндоприлом 10 мг в течение 12 нед. Пациенты имели одинаковые антропометрические и метаболические параметры, уровень адипокинов, показатели сосудистой эластичности и возраста на момент перевода с тиазидсодержащей комбинации на монотерапию периндоприлом и через 12 нед после этого.

Результаты. Результаты проведенного исследования продемонстрировали возможность перевода с комбинированной тиазидсодержащей антигипертензивной терапии на монотерапию периндоприлом пациентов с МС, что способствует замедлению сосудистого старения, улучшает эластичность сосудов, уменьшает воспаление и оказывает благоприятное влияние на адипокины.

Заключение. При достижении АД < 140/90 мм рт. ст. на комбинированной тиазидсодержащей антигипертензивной терапии возможен перевод пациентов с МС на монотерапию периндоприлом с последующим улучшением эластичности сосудов и адипокинов.

Ключевые слова: метаболический синдром, периндоприл, гидрохлоротиазид, адипокины, сосудистая эластичность.

[✉]nedogodasv@rambler.ru

Для цитирования: Недогода С.В., Смирнова В.О., Хрипаева В.Ю. и др. Возможности периндоприла в ангиопротекции у пациентов с метаболическим синдромом после терапии тиазидсодержащей комбинацией. Системные гипертензии. 2016; 13 (1): 30–33.

The possibility of perindopril in angioprotective in patients with metabolic syndrome after combination therapy with a thiazide diuretic

S.V.Nedogoda[✉], V.O.Smirnova, V.Yu.Khrapaeva, R.V.Palashkin, A.A.Ledyaeva, E.V.Chumachok, A.S.Salasyuk

Volgograd State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation. 400131, Russian Federation, Volgograd, pl. Pavshikh bortsov, d. 1

Aim. To assess the possibility of monotherapy with perindopril after transferring from combination therapy with losartan and hydrochlorothiazide with respect to correction of the anthropometric, metabolic parameters, premature vascular aging and vascular elasticity in patients with metabolic syndrome.

Material and methods. Held open prospective controlled study of 50 patients with metabolic syndrome (IDF, 2005), which reached BP < 140/90 mm Hg during three months of therapy with losartan (50 mg) + hydrochlorothiazide (12.5 mg) with conversion to monotherapy with perindopril 10 mg for 12 weeks. Patients were evaluated anthropometric and metabolic parameters, levels of adipokines, and indices of vascular elasticity and age was estimated on the date of the transfer with combination therapy monotherapy with perindopril and after 12 weeks thereafter.

Results. The results of the study demonstrated the possibility of a transfer with combination antihypertensive therapy monotherapy perindopril patients with metabolic syndrome that contributes to slow vascular aging, improve the elasticity of blood vessels, reduces inflammation and has a beneficial impact on adipokines.

Conclusion. When achieved BP < 140/90 mm Hg on combination with a thiazide diuretic possible in patients with MS monotherapy perindopril with consequent improvement in elasticity of blood vessels and of adipokines.

Key words: metabolic syndrome, perindopril, hydrochlorothiazide, adipokines, vascular elasticity.

[✉]nedogodasv@rambler.ru

For citation: Nedogoda S.V., Smirnova V.O., Khrapaeva V.Yu. et al. The possibility of perindopril in angioprotective in patients with metabolic syndrome after combination therapy with a thiazide diuretic. Systemic Hypertension. 2016; 13 (1): 30–33.

Известно, что при метаболическом синдроме (МС) и ожирении имеет место повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и уровня провоспалительных цитокинов (высокочувствительный С-реактивный белок – вчСРБ, интерлейкины) [1, 2]. вчСРБ и артериальное давление (АД) взаимосвязаны в отношении повышения риска сосудистых катастроф у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) [3, 4]. Более того, показано, что СРБ способен усиливать регуляцию рецепторов ангиотензина I. Блокаторы РААС снижают содержание биомаркеров воспаления в плазме и риск развития сахарного диабета типа 2 и рассматриваются как препараты выбора при лечении АГ у пациентов с МС [5], в то время как применение тиазидных диуретиков даже в малых дозах считается менее оправданным. При этом имеются данные, что тиазидсодержащие комбинации могут усиливать неинфекционное воспаление при АГ. Так, в рандомизированном исследовании Val-MARC (Valsartan Managing BP Aggressively and Evaluating Reductions in hsCRP) было выявлено, что монотерапия валсартаном обеспечивает значительное снижение плазменных уровней вчСРБ независимо от степени снижения АД, и этот эффект отсутствует у пациентов, получавших

комбинированную терапию валсартаном/гидрохлоротиазидом (ГХТ) [6].

В настоящее время становится все более популярной стратегия антигипертензивной терапии (АГТ) с ранним началом использования комбинированной терапии, особенно у больных из группы с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [5], и при этом удается достичь быстрого контроля АД. Однако дальнейшая тактика остается не вполне ясной, особенно возможность применения down-титрации препаратов после достижения стабильного контроля АД и его целевого уровня. В этой связи было проведено исследование, целью которого явилась как оценка самой возможности такого подхода, так и его последствий для эластичности сосудов и воспаления.

Материал и методы

В открытое проспективное исследование были включены 50 человек (27 женщин и 23 мужчины; средний возраст 48,1±4,7 года), у которых на этапе скрининга в соответствии с критериями International Diabetes Federation (IDF, 2005) было выявлено наличие МС, диагностирована АГ, и на гипотензивной терапии фиксированной комби-

нацией лозартан (50 мг) + ГХТ (12,5 мг) на протяжении последних 3 мес было достигнуто АД<140/90 мм рт. ст., и после этого они были переведены на монотерапию периндоприлом (Престариум А – оригинальный препарат) 10 мг в течение 12 нед.

Пациенты включались в исследование при соблюдении правил надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice – GCP) и условии подписания ими информированного согласия.

Из исследования исключались больные, имеющие непереносимость ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), ГХТ, лозартана, с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями (острый инфаркт миокарда, стенокардия напряжения III–IV функционального класса, нестабильная стенокардия, нарушение мозгового кровообращения, с клинически значимыми изменениями электрокардиограммы, требующими терапии); с заболеваниями, нарушающими кишечную проходимость и/или абсорбцию; сахарным диабетом типа 2; вторичными гипертензиями, хронической почечной недостаточностью, тяжелыми нарушениями функции печени.

В момент перевода с тиазидсодержащей комбинации на монотерапию периндоприлом (Престариум А – оригинальный препарат) и через 12 нед ее проведения проводилась оценка антропометрических показателей (рост, масса тела, индекс массы тела), окружности талии – ОТ, окружности бедер – ОБ, соотношение ОТ/ОБ), определение количества жировых отложений методом биоэлектрического импеданса (жироанализатор OMRONBF 508-E), измерение АД (аппарат OMRON 750 IT), регистрация электрокардиограммы (электрокардиограф Kenz-Cardico 1207). Для оценки сосудистой эластичности проводились исследование потокзависимой вазодилатации (ПЗВД), измерение скорости распространения пульсовой волны (СПВ) на каротидно-фemorальном сегменте с помощью компьютеризированного устройства SphygmoCor, уровня центрального АД, пульсового давления (ПД) и аугментационного индекса (Alx) в аорте методом апplanationной тонометрии.

Биохимический анализ крови проводился на биохимическом анализаторе Hitachi 912, использовались стандартные наборы фирмы Roche (Швейцария).

вЧСРБ определяли усиленным латексными частицами иммунотурбидиметрическим методом (высококочувствительный метод). Определение гомоцистеина в сыворотке проводили методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы «Axis-Shield Гомоцистеин». Определение адипоцитокинов в сыворотке проводили методом иммуноферментного анализа с применением наборов фирмы «Mediagnost Лептин» высококочувствительный (0,05–5 нг/мл) и «BCMDiagnostics Адипонектин».

Базальный уровень инсулина определяли методом радиоиммунологического анализа с помощью тест-систем «Immunotech RIA» (Чехия). Оценка резистентности к инсулину проводилась путем измерения базальной инсулинемии с последующим вычислением индекса HOMA-IR по формуле (D.Matthews, 1985):

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)}}{22,5}.$$

Значение индекса, превышавшее 2,27, рассматривалось как наличие инсулинорезистентности.

По модифицированной таблице SCORE для стран высокого сердечно-сосудистого риска проводилось вычисление сосудистого возраста (СВ) с учетом пола, возраста, статуса курения, уровня офисного систолического АД (САД) и общего холестерина (ОХС) сыворотки крови [6].

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью программного пакета Statistica SPSS 12.0 для Windows. Для оценки значимости межгрупповых различий применялся метод Пирсона. При проверке гипотез за критический уровень значимости p принято значение 0,05. Для оценки степени взаимосвязи количествен-

Таблица 1. Динамика антропометрических показателей

Показатель	Лозартан + ГХТ	Периндоприл
	Исходно	12 нед
Масса тела, кг	99,1±14,3	96,2±13,5*
ОТ, см	107,2±11,9	105,1±11,4
ОБ, см	108,2±9,9	106,4±9,3
Жировая масса, %	37,1±5,2	33,5±5,1*

Здесь и в табл. 2–4: * $p<0,05$ в сравнении с исходными значениями.

Таблица 2. Динамика биохимических показателей крови

Показатель	Лозартан + ГХТ	Периндоприл
	Исходно	12 нед
ЛПНП, ммоль/л	3,3±1,1	3,1±0,9
ЛПВП, ммоль/л	1,1±0,4	1,4±0,3*
ТГ, ммоль/л	1,7±0,7	1,3±0,5*
ОХС, ммоль/л	5,6±1,1	5,2±0,9
ГПН, ммоль/л	5,9±0,9	5,3±0,7
Индекс НОМА-IR	11,2±2,4	8,3±1,8*

Примечание. ГПН – глюкоза плазмы натощак.

Таблица 3. Динамика маркеров ожирения

Показатель	Лозартан + ГХТ	Периндоприл
	Исходно	12 нед
Лептин, нг/мл	56,6±18,1	41,4±14,7*
Адипонектин, мкг/мл	6,9±3,1	8,8±3,2*
Гомоцистеин, мкмоль/л	11,9±3,1	10,1±2,9
вЧСРБ, мг/л	3,1±0,11	1,6±0,11*

Таблица 4. Динамика показателей АД и эластичности сосудов

Показатель	Лозартан + ГХТ	Периндоприл
	Исходно	12 нед
САД, мм рт. ст. (СМАД)	139,8±4,1	137,1±4,1
ДАД, мм рт. ст. (СМАД)	87,3±3,3	85,1±3,1
ЧСС, мин	74,9±7,2	70,1±5,1*
СПВ, м/с	12,3±2,3	9,6±2,1*
Центральное САД, мм рт. ст.	139,9±8,8	122,9±7,4*
Центральное ПД, мм рт. ст.	47,3±6,7	37,8±5,8*
ПЗВД, %	5,1±1,6	6,5±1,4*
Alx	27,8±9,1	19,3±8,5*
СВ, годы	48,2±6,8	46,7±6,6*

Примечание. СМАД – суточное мониторирование АД.

ных признаков использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Исследование проведено в соответствии с принципами биоэтики, положительное заключение этической экспертизы принято на заседании Комиссии по экспертизе клинических исследований Регионального исследовательского этического комитета.

Результаты

Динамика антропометрических показателей отражена в табл. 1.

После перевода пациентов с тиазидсодержащей комбинации на периндоприл (Престариум А – оригинальный

препарат) через 12 нед терапии масса тела уменьшилась в среднем на 2,9% ($p<0,05$) на фоне тенденции к уменьшению ОТ и ОБ на 1,9 и 1,6% соответственно. При анализе данных импедансометрии обнаружено снижение процентного соотношения висцеральной жировой ткани на 9,7% ($p<0,05$) после 12 нед терапии периндоприлом (Престариум А – оригинальный препарат).

Наряду с улучшением антропометрических параметров через 12 нед после перевода пациентов с тиазидсодержащей комбинации на монотерапию периндоприлом (Престариум А – оригинальный препарат) были отмечены позитивные сдвиги в метаболическом профиле исследуемых групп больных (табл. 2).

Отмечено снижение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) на 6,1% и триглицеридов (ТГ), на 23,5% ($p<0,05$) на фоне повышения уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) на 27% ($p<0,05$).

Расчетный индекс НОМА-IR выявил присутствие резистентности к инсулину у пациентов на комбинированной тиазидсодержащей АГТ. Через 12 нед после перевода на периндоприл (Престариум А – оригинальный препарат) этот параметр достоверно снизился на 25,9% ($p<0,05$).

Оценка изменений уровней маркеров ожирения (табл. 3) обнаружила статистически значимое снижение уровней лептина, вЧСРБ после перехода на терапию периндоприлом (Престариум А – оригинальный препарат).

Уровень лептина, вЧСРБ снизился на 26,9 и 48,4% ($p<0,05$) соответственно. При этом были отмечены достоверное повышение адипонектина на 27,5% ($p<0,05$) и тенденция к снижению гомоцистеина на 15,1%.

Анализ изменений гемодинамических параметров (табл. 4) выявил отсутствие достоверных изменений САД и диастолического АД (ДАД) через 12 нед после перехода с комбинированной тиазидсодержащей терапии на монотерапию периндоприлом (Престариум А – оригинальный препарат).

При этом отмечалось достоверное уменьшение частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Среди показателей эластичности сосудов также произошли статистически значимые изменения. СПВ уменьшилась на 22%, центральное АД – на 12,5%, центральное ПД – на 20,1%, Alx – на 30,6%, а ПЗВД увеличилась на 27,5% (для всех показателей $p<0,05$).

Средний СВ пациентов через 12 нед после перехода на терапию периндоприлом (Престариум А – оригинальный препарат) снизился на 3,1% ($p<0,05$).

Обсуждение

Полученные результаты подтверждают возможность применения down-титрации препаратов после достижения стабильного контроля АД и его целевого уровня, что согласуется с рядом других российских исследований [7]. В исследовании Val-MARC установлен тот факт, что отсутствие снижения уровня вЧСРБ, наличие инсулинорезистентности, повышение уровня лептина на фоне снижения адипонектина у пациентов, получавших комбинированное лечение, свидетельствуют о том, что ГХТ оказывает негативное влияние на эти показатели, несмотря на достижение стабильного контроля АД. Ранее было показано, что у больных на ГХТ не наблюдалось снижения концентрации растворимой молекулы-1 адгезии к сосудистым клеткам или макрофагальному хемоаттрактантному протеину-1, тогда как прослеживалось значимое снижение указанных маркеров воспаления у пациентов на терапии блокаторами РААС [8, 9]. Все это свидетельствует о том, что у больных с МС и ожирением при определенных условиях любая терапия с использованием ГХТ может приводить к неблагоприятным метаболическим изменениям, повышению уровней ингибитора-1 активатора плазминогена, коррелирующим с возрастанием уровней вЧСРБ.

Необходимо отметить тот факт, что снижение уровня вЧСРБ не связано с изменениями АД, а это доказывает тот факт, что сосудистое воспаление в значительной мере ре-

гулируется активностью РААС независимо от уровня АД, а значит, блокада РААС может модулировать атеросклеротический процесс, что в проведенном исследовании подтверждается улучшением показателей эластичности крупных сосудов и уменьшением СВ. В исследовании все указанные нами положительные эффекты были получены на периндоприле (Престариум А – оригинальный препарат), что не позволяет их экстраполировать на другие ИАПФ [10–11].

Выводы

1. Перевод с комбинированной терапии лозартаном 50 мг и ГХТ 12,5 мг после достижения стабильного

контроля АД на периндоприл 10 мг (Престариум А – оригинальный препарат) не сопровождается повышением АД.

2. Перевод с комбинированной тиазидсодержащей АГТ на монотерапию ИАПФ периндоприлом (Престариум А – оригинальный препарат) приводит к уменьшению инсулинорезистентности, снижению уровня лептина и повышению уровня адипонектина.

3. Перевод с комбинированной тиазидсодержащей АГТ на монотерапию ИАПФ периндоприлом (Престариум А – оригинальный препарат) приводит к уменьшению уровня вЧСРБ, улучшению показателей эластичности крупных сосудов и снижению СВ.

Литература/References

1. Niskanen LDE, Nyssönen K, Punnonen et al. Inflammation, abdominal obesity, and smoking as predictors of hypertension. *Hypertension* 2004; 44 (6): 859–65.
2. Brasier AR, Recinos A, Mohsen SE. Vascular inflammation and the renin-angiotensin system. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2002; 22 (8): 1257–66.
3. Blake GJ, Rifai N, Buring JE et al. Blood pressure, C-reactive protein, and risk of future cardiovascular events. *Circulation* 2003; 108 (24): 2993–9.
4. Sesso HD, Buring JE, Rifai N et al. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA* 2003; 290 (22): 2945–51.
5. Giuseppe MG, Robert F, Narkiewicz K. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2013; 31: 1281–357.
6. Ridker PM, Danielson E, Rifai N et al. Valsartan, blood pressure reduction, and c-reactive protein primary report of the Val-MARC Trial. *Hypertension* 2006; 48 (1): 73–9.
7. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Рубанова А.А. Эффективность и переносимость стратегии «stepdown», основанной на телмисартане, в лечении больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом. Артериальная гипертензия. 2011; 17 (5). / Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V., Rubanova A.A. Effektivnost' i perenosimost' strategii «stepdown», osnovannoi na telmisartane, v lechenii bol'nykh arterial'noi gipertenziei s metabolicheskim sindromom. *Arterial'naya gipertenziia*. 2011; 17 (5). [in Russian]
8. Rahman ST, Lauten WB, Khan et al. Effects of eprosartan versus hydrochlorothiazide on markers of vascular oxidation and inflammation and blood pressure (renin-angiotensin system antagonists, oxidation, and inflammation). *Am J Cardiol* 2002; 89 (6): 686–90.
9. Fonseca FAH, Ihara SSM, Izar MCO et al. Hydrochlorothiazide abolishes the anti atherosclerotic effect of quinapril. *Clin Experim Pharmacol Physiol* 2003; 30 (10): 779–85.
10. Nedogoda SV, Ledyeva AA, Chumachok EV et al. Randomized trial of perindopril, enalapril, losartan and telmisartan in overweight or obese patients with hypertension. *Clin Drug Investig* 2013; 33 (8): 553–61.
11. Krysiak R, Sierant M, Marek B et al. The effect of perindopril and enalapril on plasma resistin levels in normotensive patients with coronary heart disease. *Endokrynol Pol* 2010; 61 (6): 683–90.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Недогода Сергей Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и эндокринологии фак-та усовершенствования врачей ГБОУ ВПО ВолгГМУ. E-mail: nedogodasv@rambler.ru

Смирнова Виктория Олеговна – аспирант каф. терапии и эндокринологии фак-та усовершенствования врачей ГБОУ ВПО ВолгГМУ

Хрипаева Виктория Юрьевна – аспирант каф. терапии и эндокринологии фак-та усовершенствования врачей ГБОУ ВПО ВолгГМУ

Палашкин Роман Витальевич – аспирант каф. терапии и эндокринологии фак-та усовершенствования врачей ГБОУ ВПО ВолгГМУ

Ледяева Алла Александровна – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии и эндокринологии фак-та усовершенствования врачей ГБОУ ВПО ВолгГМУ

Чумачок Елена Валерьевна – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии и эндокринологии фак-та усовершенствования врачей ГБОУ ВПО ВолгГМУ

Саласюк Алла Сергеевна – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии и эндокринологии фак-та усовершенствования врачей ГБОУ ВПО ВолгГМУ

Валидация опросника для ранней диагностики легочной артериальной гипертензии и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии

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

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

²ФГБНУ НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой. 115522, Россия, Москва, Каширское ш., д. 34а

Цель данного исследования – анализ разных форм легочной гипертензии (ЛГ), ранняя диагностика пациентов с ЛГ и выявление патогномических симптомов для разных групп ЛГ, а также анализ и оценка валидности опросника.

Материалы и методы. Опросник состоит из 6 разделов, включающих клинические симптомы, данные физикального осмотра, анамнестических сведений; наличие заболеваний, ассоциированных с ЛГ; наличие признаков ЛГ по данным электрокардиографии, рентгенографии органов грудной клетки, эхокардиографии. Все разделы опросника заполнялись врачом. Проводилась оценка клинических симптомов, анамнестических сведений, данных физикального осмотра, методов инструментального обследования 81 больного идиопатической ЛГ (ИЛГ) в сопоставлении с группами сравнения (29 больных легочной артериальной гипертензией при врожденных пороках сердца – ЛАГ-ВПС, 36 больных хронической тромбоэмболической ЛГ – ХТЭЛГ) и группой контроля – 48 больных с гипертонической болезнью. Кроме того, проводилась оценка валидности опросника: конструктивная, дискриминантная и критериальная валидность.

Результаты. На основе анализа клинических симптомов, данных физикального осмотра, сопутствующих состояний у групп больных ИЛГ, ЛАГ-ВПС и ХТЭЛГ был сделан вывод, что достоверно чаще у больных ИЛГ присутствуют синкопальные состояния; у больных ЛАГ-ВПС наиболее часто при физикальном осмотре выявлялся цианоз и при аускультации выслушивался акцент II тона над легочной артерией; у больных ХТЭЛГ чаще присутствовали жалобы на кашель, в анамнезе были указания на тромбозы вен нижних конечностей и дебют заболевания был связан с беременностью.

Заключение. Разработка и валидация скринингового опросника позволяет усовершенствовать подходы к ранней диагностике разных форм ЛГ, дает возможность выявить специфические симптомы, которые более характерны для определенных форм ЛГ.

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

✉v.zarina.v@gmail.com

Для цитирования: Валиева З.С., Глухова С.И., Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. Валидация опросника для ранней диагностики легочной артериальной гипертензии и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. Системные гипертензии. 2016; 13 (1): 34–38.

The validation of the questionnaire for the early detection of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Z.S.Valieva¹, S.I.Glukhova², T.V.Martyniuk¹, I.E.Chazova¹

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

²V.A.Nasonova Research Institute of Rheumatology. 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 34a

The objective: to identify pathognomonic symptoms and signs of different groups of pulmonary hypertension (PH), analyze the possibility of early diagnosis of patients with PH and the validity of the questionnaire.

Material and methods. The questionnaire consists of 6 sections: clinical symptoms, physical examination, anamnestic information; diseases associated with PH; signs of pulmonary arterial hypertension (PAH) according to electrocardiography, chest radiography, echocardiography. All sections of the questionnaire were filled by physician. Was held an analysis of clinical symptoms, medical history, physical examination, methods of instrumental examination of 81 patients with idiopathic PH in comparison with 29 patients with PAH due to congenital heart defects – PAH-CHD, 36 patients chronic thromboembolic PH – CTEPH and the control group – 48 patients with essential hypertension. In addition, the validity of the questionnaire was evaluated: structural, the criterion and discriminant validity.

Results. The leading complaint in IPAH patients was syncope; in patients with PAH-CHD the most often detected signs were cyanosis and accentuated pulmonary component of 2d heart sound; in patients with CTEPH – cough, they had a history of venous thrombosis of the lower limbs and the debut of the disease has been associated with pregnancy.

Conclusion. Development and validation of a screening questionnaire allows to improve approaches to early detection of various forms of PH, allows identify specific symptoms that more typical of definite forms of PH.

Key words: pulmonary arterial hypertension, idiopathic pulmonary hypertension, congenital heart defects, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, the questionnaire for pulmonary hypertension, validation of a questionnaire.

✉v.zarina.v@gmail.com

For citation: Valieva Z.S., Glukhova S.I., Martyniuk T.V., Chazova I.E. The validation of the questionnaire for the early detection of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Systemic Hypertension. 2016; 13 (1): 34–38.

Введение

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

В 2013 г. на V Мировом симпозиуме по ЛГ в качестве диагностических критериев ЛГ помимо величины среднего

ДЛА (ДЛАср) ≥ 25 мм рт. ст. и давления заклинивания в легочной артерии (ЛА) 15 мм рт. ст. и менее была также включена величина легочного сосудистого сопротивления 3 Ед по Вуду и более [1].

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – это клиническое состояние, характеризующееся наличием прекапиллярной ЛГ при отсутствии других причин повышения ДЛА.

Идиопатическая ЛГ (ИЛГ) представляет собой наиболее изученную форму ЛАГ – орфанного заболевания с рас-

пространенностью в общей популяции 15–50 случаев заболевания на 1 млн населения [1, 2]. Распространенность ИЛГ составляет не более 6 случаев на 1 млн населения, а заболеваемость – 1–2 случая на 1 млн населения в год [1]. В регистре Американского национального института здоровья в подгруппах больных первичной ЛГ наблюдались достоверные различия выживаемости в зависимости от исходного функционального класса – ФК (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация – NYHA), которая составила 6, 3, 1,8 года и 6 мес соответственно для ФК I, II, III и IV. Средний период от дебюта заболевания до момента установления диагноза составлял около 2 лет. Среди ассоциированных форм преобладают случаи ЛАГ вследствие врожденных пороков сердца (ЛАГ-ВПС) – 11,3%.

Хроническая тромбоэмболическая ЛГ (ХТЭЛГ) развивается после перенесенной острой тромбоэмболии ЛА (ТЭЛА) в 0,5–3,8% случаев. В наши дни ХТЭЛГ часто не диагностируют и не излечивают должным образом.

Разработка и валидация скринингового опросника позволяет усовершенствовать подходы к ранней диагностике разных форм ЛГ, дает возможность выявить специфические симптомы, которые более характерны для определенных форм ЛГ.

Материалы и методы

Нами был разработан опросник для скрининга не только больных ИЛГ (70 человек), но и больных ЛАГ-ВПС (29 человек) в сопоставлении с группой контроля – 48 больных с гипертонической болезнью (ГБ) [3]. В настоящей работе была добавлена группа с ХТЭЛГ – 36 больных и увеличена группа с ИЛГ до 81 больного.

Опросник состоит из 6 разделов, включающих в себя клинические симптомы, данные физикального осмотра, анамнестические сведения, наличие заболеваний, ассоциированных с ЛАГ, наличие признаков ЛГ по данным электрокардиографии (ЭКГ), рентгенографии органов грудной клетки, эхокардиографии (ЭхоКГ), и заполняет-

ся врачом. Наличие как минимум одного из перечисленных признаков указывало на необходимость дообследования, а наличие критериев возможного или высоковероятного диагноза по данным ЭхоКГ – на необходимость направления в экспертный центр.

Кроме того, проводилась оценка валидности опросника: конструктивная, дискриминантная и критериальная валидность.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 10 для Windows (StatSoft Inc., США). Количественные переменные описывались числом пациентов, $M \pm m$; 25 и 75-м процентилями, медианой. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (%). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Проверка соответствия распределения показателя нормальному закону проводилась по величине коэффициентов асимметрии и эксцесса и критерию Колмогорова–Смирнова. Использовались методы статистического анализа: χ^2 -критерий Пирсона (анализ таблиц сопряженности), t -критерий Стьюдента, критерий Шеффе множественных сравнений (сравнение более чем 2 групп), непараметрические тесты (критерий Вилкоксона, критерий Манна–Уитни, H -тест Краскела–Уоллиса). Для выявления взаимосвязи между отдельными показателями вычислялся ранговый коэффициент корреляции Спирмана. Также были использованы методы многомерного статистического анализа: дискриминантного, факторного.

Результаты

В настоящей работе мы увеличили число больных ИЛГ, добавили группу ХТЭЛГ. Цели данного исследования – анализ разных форм ЛГ, ранняя диагностика пациентов с ЛГ и выявление патогномичных симптомов для разных групп ЛГ, а также анализ и оценка валидности опросника.

Таблица 1. Сравнительный анализ групп больных ИЛГ, ЛАГ-ВПС и ХТЭЛГ

	Группа ИЛГ (n=81)		p (ИЛГ vs ВПС)	Группа ЛАГ-ВПС (n=29)		p (ВПС vs ХТЭЛГ)	Группа ХТЭЛГ (n=36)		p (ИЛГ vs ХТЭЛГ)
	абс.	%		абс.	%		абс.	%	
Женский пол	80	99	0,53	27	93	0,003	23	64	0,89
Одышка	80	99	0,47	29	100	0,10	35	97	0,12
Утомляемость	80	99	0,51	18	62	0,000001	30	83	0,000001
Сердцебиение	50	61	0,21	14	48	0,14	21	58	0,001
Синкопе	23	29	0,005	1	3	0,19	3	8	0,02
Кашель	22	27	0,96	8	28	0,0001	18	50	0,000001
Отеки	36	44	0,03	6	21	0,45	20	56	0,00009
Акцент II тона над ЛА	76	94	0,89	27	93	0,000001	33	92	0,000001
Цианоз	24	30	0,002	18	62	0,000001	8	22	0,004
Хрипы в легких	4	5	0,22	0	0	0,005	10	28	0,61
Тромбоз вен нижних конечностей	1	1	0,54	1	1	0,70	19	53	0,000001
Расширение вен нижних конечностей	4	5	0,73	4	5	0,11	2	6	0,06
Отеки	30	37	0,09	6	21	0,48	25	69	0,000001
Патология щитовидной железы	14	17	0,17	0	0	0,03	1	3	0,03
Смешанное заболевание соединительной ткани в анамнезе	0	0	0,45	0	0	0,0002	6	17	0,0002
Наследственность	4	5	0,31	3	10	0,02	5	14	0,005
Беременность	9	11	0,90	3	10	0,02	4	11	0,02
Острая респираторная вирусная инфекция	11	14	0,03	1	3	0,19	4	11	0,02
Стресс	38	47	0,01	6	21	0,001	3	8	0,03

Таблица 2. Сравнительная характеристика групп больных с ГБ и ИЛГ

	Группа ГБ (n=48)		Группа ИЛГ (n=81)		p
	абс.	%	абс.	%	
Женский пол	30	63	72	89	0,0003
Одышка	12	25	80	99	0,00001
Утомляемость	5	10	44	54	0,00001
Сердцебиение	15	31	50	62	0,0007
Синкопе	0	0	23	28	0,00005
Кашель	0	0	22	27	0,00007
Отеки	7	15	36	44	0,0005
Акцент II тона над ЛА	3	6	76	94	0,00001
Цианоз	1	2	24	30	0,0002
Хрипы в легких	11	23	4	5	0,0002
Отеки	5	10	36	44	0,0006
Беременность	0	0	9	11	0,003
Острая респираторная вирусная инфекция	0	0	11	14	0,0007
Стресс	0	0	38	46	0,000001
ЭКГ	0	0	81	100	0,00001
Рентгенография	0	0	81	100	0,00001
ЭхоКГ	1	2	81	100	0,00001

Рис. 1. Количество баллов по клиническим симптомам.

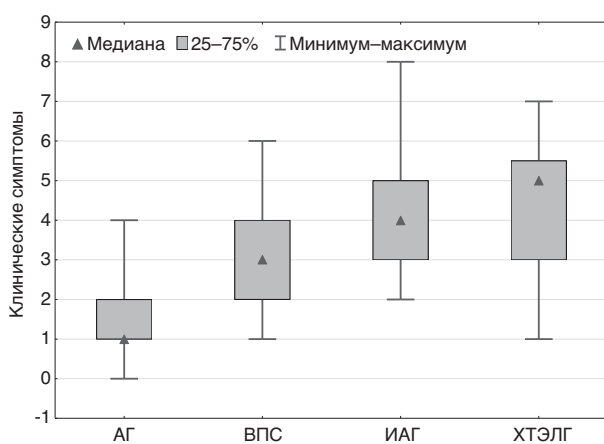


Рис. 2. Количество баллов по данным физикального осмотра.

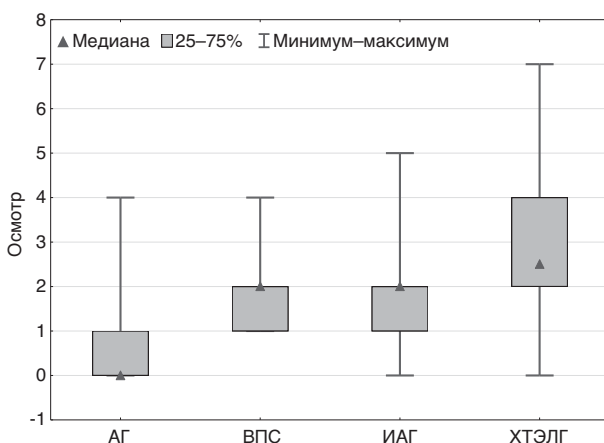
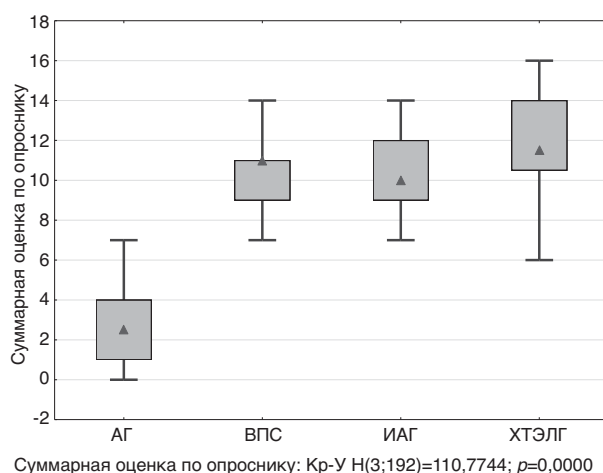


Рис. 3. Суммарное количество баллов по опроснику.



В исследование включены 194 больных: 81 больной ИЛГ, 29 больных ЛАГ-ВПС, 36 больных ХТЭЛГ и 48 больных с ГБ.

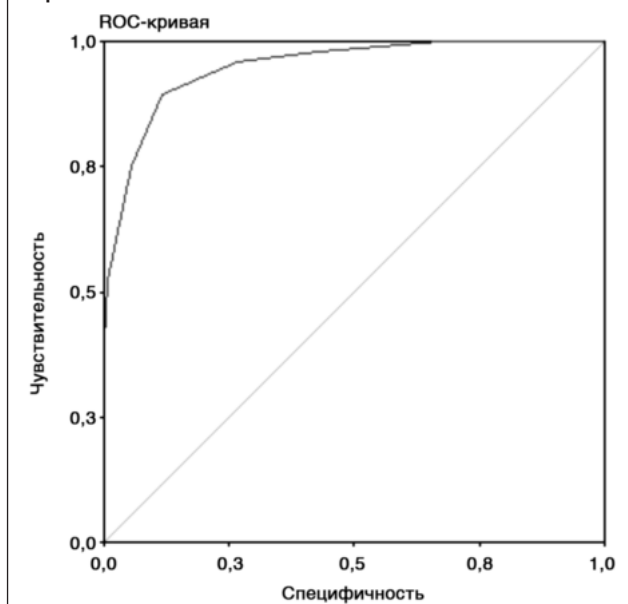
В исследуемых группах преобладали женщины, причем преимущественно в группах с ЛАГ (91%) и ХТЭЛГ (64%).

На основе анализа клинических симптомов, данных физикального осмотра, сопутствующих состояний в группах больных ИЛГ, ЛАГ-ВПС и ХТЭЛГ был сделан вывод, что достоверно чаще у больных ИЛГ присутствуют синкопальные состояния; у больных ЛАГ-ВПС наиболее часто при физикальном осмотре выявлялся цианоз и при аускультации выслушивался акцент II тона над ЛА; в группе больных ХТЭЛГ чаще присутствовали жалобы на кашель, в анамнезе были указания на тромбозы вен нижних конечностей и дебют заболевания был связан с беременностью (табл. 1).

При сравнительном анализе групп больных с ГБ и ИЛГ как наиболее изученной формой ЛАГ выявлено, что в группе ИЛГ достоверно чаще присутствуют жалобы, клинические симптомы, характерные для ЛГ, и в 100% случаев по данным инструментальных методов исследования

Таблица 3. Пороговый балл для направления в экспертный центр

<5 баллов	ЛГ отсутствует
Сумма баллов 5–10	Диагноз ЛГ вероятный, желательно направление в экспертный центр
Сумма баллов >11	Диагноз ЛГ высоковероятный, срочное направление в экспертный центр

Рис. 4. Оценка чувствительности и специфичности опросника.**Таблица 4. Оценка корреляционных шкал внутри групп**

	Симптомы (r)	Осмотр (r)	Сопутствующая патология (r)
ИЛГ: ФК	0,2	0,34*	0,1
ДЛАСр (КПОС)	0,08	0,12	0,27
ЛАГ-ВПС: ФК	0,4*	0,25	0,5*
ДЛАСр (КПОС)	0,29	0,45*	0,5*
ХТЭЛГ: ФК	0,1	0,6*	0,2
ДЛАСр (КПОС)	0,001	0,4*	0,03

* $p < 0,05$. КПОС – катетеризация правых отделов сердца.

(ЭКГ, рентгенография, ЭхоКГ) выявлялись признаки ЛГ (табл. 2).

В дальнейшем проводилась оценка по баллам в каждой из 4 групп. Оценка производилась как по сумме баллов, так и по отдельным шкалам: клинические симптомы, данные физикального осмотра.

По клиническим симптомам наибольшее количество баллов было при ХТЭЛГ – 5 [3;5], ИЛГ – 4 [3;5], наименьшее – у пациентов с ЛАГ-ВПС – 3 [2;4] (рис. 1).

Что касается данных физикального осмотра, то наибольшее количество баллов было у больных ХТЭЛГ – 2,5 [2;4], у больных ИЛГ и ЛАГ-ВПС было одинаковое количество баллов – 2 [1;2] (рис. 2).

Суммарное количество баллов в группе ИЛГ – 10 [9;12], ЛАГ-ВПС – 11 [9;11], ХТЭЛГ – 11,5 [10;5;14], ГБ – 2,5 [1;4] (рис. 3).

Таким образом, нами был сделан вывод, что пороговым баллом, при котором диагноз ЛГ высоковероятен и требует направления в экспертный центр, является значение более 11 (табл. 3).

Проводился анализ валидности опросника: конструктивная, дискриминантная и критериальная валидность.

Конструктивная валидность опросника изучалась методом «известных групп». Проводился сравнительный анализ данных пациентов, страдающих ГБ, ВПС, ХТЭЛГ. Дополнительно были вычислены интегральные показатели: данные клинического обследования, физикального осмотра, анамнестические сведения, данные о сопутствующих заболеваниях, результатах инструментального обследования. Также был введен общий суммарный коэффициент – объединение всех анализируемых шкал опросника, суммарный показатель первичного обследования не включал данных обследования по ЭКГ и ЭхоКГ.

Для оценки дискриминантной валидности опросника проводился корреляционный анализ для каждой из 4 анализируемых групп и факторный анализ по методу главных компонент, позволяющий сравнительно оценить структуру данных групп ГБ, ИЛГ, ЛАГ-ВПС, ХТЭЛГ. В процессе проведения корреляционного и факторного анализов проверяют, как пункты опросника распределяются по отношению к своим шкалам. Для оценки дискриминантной валидности опросника был выполнен ROC-анализ, позволяющий оценить чувствительность и специфичность опросника по суммарной оценке первичного обследования (не включая данные инструментального обследования); рис. 4. В качестве группы контроля была определена группа пациентов с артериальной гипертензией. Площадь под операционной кривой составила 0,949, доверительный интервал 0,9136–0,982, $p = 0,001$.

Критериальная валидность опросника (текущая) изучалась посредством оценки корреляций шкал с ФК, данными катетеризации внутри каждой из представленных в исследовании групп: ИЛГ, ЛАГ-ВПС, ХТЭЛГ (табл. 4).

Обсуждение

В нашей предыдущей работе [3] мы проанализировали жалобы, данные физикального осмотра, анамнестические данные, результаты инструментальных методов исследования у больных ИЛГ и ЛАГ-ВПС в сопоставлении с больными с ГБ. Было выявлено, что у больных ИЛГ и ЛАГ-ВПС суммарное количество баллов наибольшее – 11 по сравнению с ГБ – 3. Это позволило сделать вывод, что чем больше набрано баллов, тем более вероятно наличие ЛАГ и необходимо своевременно направить такого пациента в экспертный центр на дообследование.

В данной работе в анализ была включена группа больных ХТЭЛГ. ХТЭЛГ – достаточно редкое заболевание, частота встречаемости составляет 5–10 случаев на 1 млн населения в год. В ряде крупных исследований было установлено, что заболевание развивается только у 1,5 [4] и 3% больных, перенесших ТЭЛА [5], в остальных случаях происходит лизис тромбозов или изменения ЛА не достигают необходимого для развития заболевания уровня. Причиной ТЭЛА примерно в 90% случаев становится тромбоз вен нижних конечностей. И действительно, на основании данных по опроснику выявлено, что у больных в группе ХТЭЛГ достоверно чаще были в анамнезе эпизоды тромбоза глубоких и поверхностных вен. Это еще раз показывает ценность тщательного сбора анамнестических данных, возможность проведения скрининга с целью раннего выявления ЛГ.

При анализе как по сумме баллов, так и по отдельным шкалам (клинические симптомы, данные физикального осмотра) группа ХТЭЛГ набирала наибольшее количество баллов, что может свидетельствовать, возможно, о более тяжелом течении данной формы ЛГ.

Клинические проявления заболевания часто не соответствуют реальной тяжести состояния больного, что обусловлено значительными компенсаторными возможностями системы легочной циркуляции [6]. Со временем нарастание изменений микроциркуляторного русла приводит к тому, что состояние больного постепенно начинает ухудшаться [7].

По данным нашей работы наиболее частым симптомом в группе ХТЭЛГ был кашель по сравнению с ИЛГ и ЛАГ-ВПС. Это может быть связано как с нарастанием при-

знаков сердечной недостаточности, так и, возможно, тромбоэмболиями мелких ветвей ЛА.

Подробная характеристика групп больных ИЛГ и ЛАГ-ВПС была представлена в нашей предыдущей работе [3].

ЛАГ и синдром Эйзенменгера являются одними из самых тяжелых и самых частых осложнений при ВПС с патологическим шунтированием крови [6]. Со временем при прогрессировании заболевания появляется и нарастает цианоз вследствие гипоксического повреждения органов и систем. Также по мере прогрессирования заболевания усиливается акцент II тона, появляются шумы недостаточности трехстворчатого и легочного клапанов. И действительно, по нашим данным, при ЛАГ-ВПС наиболее достоверно частыми признаками были цианоз и акцент II тона над ЛА.

ИЛГ часто имеет быстро прогрессирующий и даже злокачественный характер течения [8, 9]. Для диагностики ИЛГ необходимо осуществить полный комплекс исследований, необходимых для верификации ЛГ, установления клинического класса и исключения всех возможных причин развития прекапиллярной ЛГ [8–10]. Клинические симптомы неспецифичны, обусловлены нарушением транспорта кислорода и снижением сердечного выброса [11]. При установлении диагноза в течение второго десятилетия больные в качестве первых симптомов заболевания чаще отмечали синкопе (26%). И при сравнительном анализе групп больных ИЛГ, ЛАГ-ВПС и ХТЭЛГ достоверно чаще в группе ИЛГ течение заболевания сопровождалось синкопальными состояниями, особенно на высоте нагрузок.

Таким образом, можно предположить, что на начальном этапе осмотра и обследования больного можно не только заподозрить ЛГ, но и предположить возможный тип ЛГ и направить своевременно на дообследование в экспертный центр. Статистический анализ результатов исследования подтвердил, что опросник обладает достаточной степенью надежности и валидности и, следовательно, может использоваться для скрининга разных форм ЛГ.

С марта 2016 г. скрининговый опросник будет доступен в виде мобильного приложения «Скрининг ЛГ» на всех мобильных устройствах: iPhone/iPad, Android, Windows Phone. С помощью мобильного приложения врач первичного звена сможет быстро рассчитать суммарный балл, определяющий вероятность наличия у пациента ЛГ, и обнаружить критерии вероятного и высоковероятного диагноза. Внедрение мобильного приложения со скрининговым опросником в клиническую практику на уровне первичного звена должно способствовать улучшению ранней диагностики ЛГ, что является залогом своевременного начала лечения и улучшения прогноза.

Заключение

По итогам проведенной работы показано, что данный опросник валиден и может быть предложен для широкого применения в рутинной медицинской практике и рекомендован для скрининга разных форм ЛГ.

Литература/References

1. Simonneau G, Gatzoulis MA, Ian Adatia I et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 25 (62, Suppl.): 34–41.
2. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the ECS and ERS, endorsed by the ISHLT. *Eur Heart J* 2009; 30: 2493–537.
3. Валиева З.С., Валеева Э.Г., Глухова С.И. и др. Разработка скринингового опросника для улучшения ранней диагностики легочной артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2014; 11 (4): 62–7. / Valieva Z.S., Valeeva E.G., Glukhova S.I. i dr. The development of a screening questionnaire to improve the early detection of pulmonary arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2014; 11 (4): 62–7. [in Russian]
4. Becattini C, Agnelli G, Pesavento R et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest* 2006; 130: 172–5.
5. Pengo V, Lensing AW, Prins MH et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257–64.
6. Легочная гипертензия. Под ред. И.Е.Чазовой, Т.В.Мартынюк. М.: Практика, 2015. / Legochnaia gipertenzia. Pod red. I.E.Chazovoi, T.V.Martyniuk. M.: Praktika, 2015. [in Russian]
7. Hoeper MM, Madani MM, Nakanishi N et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 573–82.
8. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е. Первичная легочная гипертензия. М.: Нолдиз, 1991. / Belenkov Ju.N., Chazova I.E. Pervichnaia legochnaia gipertenzia. M.: Nolidzh, 1991. [in Russian]
9. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевт. арх.* 2014; 9: 4–23. / Chazova I.E., Avdeev S.N., Tsareva N.A. i dr. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu legochnoi gipertenzii. *Terapevt. arkh.* 2014; 9: 4–23. [in Russian]
10. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53 (17): 1573–619. doi: 10.1016/j.jacc.2009.01.004.
11. Наконечников С.Н., Зыков К.А., Мартынюк Т.В. и др. Профиль провоспалительных маркеров у пациентов с различными формами легочной гипертензии. *Терапевт. арх.* 2010; 3: 61–7. / Nakonechnikov S.N., Zykov K.A., Martyniuk T.V. i dr. Profil' provospalitel'nykh markerov u patsientov s razlichnymi formami legochnoi gipertenzii. *Terapevt. arkh.* 2010; 3: 61–7. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

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

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

МикроРНК в диагностике хронической сердечной недостаточности: состояние проблемы и результаты пилотного исследования

И.В.Жиров^{1,2}, А.Г.Кочетов^{1,2}, А.В.Засеева¹, О.В.Лян², А.А.Скворцов¹, А.А.Абрамов³, Р.Р.Гимадиев¹, В.П.Масенко¹, С.Н.Терещенко¹

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

²ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов. 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6;

³ГБУЗ Научно-практический центр медицинской помощи детям с пороками развития черепно-лицевой области и врожденными заболеваниями нервной системы. 119620, Россия, Москва, ул. Авиаторов, д. 38

В статье приводятся данные о классе некодирующих РНК – микроРНК, их роли в диагностике хронической сердечной недостаточности, а также результаты пилотного исследования.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, микроРНК, экспрессия микроРНК, диагностика.

✉izhirov@mail.ru

Для цитирования: Жиров И.В., Кочетов А.Г., Засеева А.В. и др. МикроРНК в диагностике хронической сердечной недостаточности: состояние проблемы и результаты пилотного исследования. Системные гипертензии. 2016; 13 (1): 39–46.

MicroRNA in the diagnosis of chronic heart failure: state of the problem and the results of a pilot study

I.V.Zhirov^{1,2}, A.G.Kochetov^{1,2}, A.V.Zaseeva¹, O.V.Liang², A.A.Skvortsov¹, A.A.Abramov³, R.R.Gimadiev¹, V.P.Masenko¹, S.N.Tereshchenko¹

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

²People's Friendship University of Russia. 117198, Russian Federation, Moscow, ul. Miklukho-Maklaya, d. 6;

³Scientific and practical center of medical aid to children with congenital abnormality of craniofacial area and congenital diseases of the nervous system. 119620, Russian Federation, Moscow, ul. Aviatorov, d. 38

The article provides information about the class of non-coding RNA (microRNA), their role in the diagnosis of chronic heart failure and the results of a pilot study.

Key words: chronic heart failure, microRNA, microRNA expression, diagnostics.

✉izhirov@mail.ru

For citation: Zhirov I.V., Kochetov A.G., Zaseeva A.V. et al. MicroRNA in the diagnosis of chronic heart failure: state of the problem and the results of a pilot study. Systemic Hypertension. 2016; 13 (1): 39–46.

Введение

Более 10 лет прошло со времен открытия микроРНК Виктором Амбросом, Розалинд Ли и Рондой Феинбом во ходе исследования гена *lin-14* в развитии *Caenorhabditis elegans* [1]. Бурный всплеск интереса к этим молекулам привел к тому, что по последним подсчетам стало известно более чем о 1 тыс. микроРНК, регулирующих около 60% белок-кодирующих генов человека (<http://www.mirbase.org/>).

МикроРНК – это класс некодирующих РНК из 19–24 нуклеотидов, которые негативно регулируют экспрессию генов-мишеней. Из этого следует, что микроРНК участвуют в регуляции многочисленных и самых разнообразных клеточных функций и вовлечены в развитие многих заболеваний.

Действие микроРНК опосредовано их неполной гибридизацией с 3'-нетранслируемой областью целевой матричной РНК (мРНК), имеющей комплементарные сайты. При взаимодействии микроРНК и целевой мРНК основную роль играют 2–7 нуклеотидов, локализованных на 5'-конце микроРНК, названных Lewis «зерном микроРНК» [2]. В отличие от других известных эпигенетических механизмов регуляции биологических процессов, таких как метилирование ДНК, гистоновая модификация, АТФ-зависимое ремоделирование хроматина и др., микроРНК контролируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне. Приблизительно половина микроРНК-кодирующих генов представлена независимыми транскрипционными единицами, в то время как другая половина локализуется в интронах белок-кодирующих генов. Некоторые гены микроРНК формируют кластеры, с которых происходит транскрипция более чем одной микроРНК (полицистронные микроРНК). Большинство микроРНК транскрибируется с помощью РНК-полимера-

зы II с последующим полиаденилированием первичного транскрипта, подобным таковому у мРНК (при-микроРНК). Длина при-микроРНК составляет несколько тысяч пар нуклеотидов. На первом этапе процессинга РНК-нуклеаза (РНКаза III), названная Drosha, совместно с другими факторами рестрицирует при-микроРНК на более короткие фрагменты, длина которых составляет приблизительно 70 пар нуклеотидов. Полученные шпилькообразные фрагменты являются предшественниками микроРНК (пре-микроРНК). При помощи экспортина-5 шпилькообразная пре-микроРНК экспортируется в цитоплазму, где с участием РНКазы III, названной Dicer, происходит расщепление пре-микроРНК на короткие (18–24 п.н.) фрагменты. В результате образуются двуцепочечные РНК – дуплексы. В дальнейшем одна из цепей (ведущая цепь) инкорпорируется в ферментативный комплекс RISC (RNA-Induced Silencing Complex), в то время как другая подвергается деградации. Каждая микроРНК контролирует несколько сотен генов, при этом один и тот же ген может являться мишенью для нескольких микроРНК. Такая многофакторность воздействия значительно осложняет изучение механизма действия каждой микроРНК в отдельности и понимание взаимоотношений в сложных системах микроРНК-ген, микроРНК-мРНК.

Учитывая остающиеся невыясненные механизмы влияния всего класса некодирующих РНК, к которым относятся микроРНК, по-прежнему справедливо закрепившееся за ними название «темной материи биологии» [3]. Однако сегодня уже совершенно очевидно, что они играют критическую роль в регуляции множества биологических процессов, таких как контроль экспрессии генов, дифференциации, пролиферации и апоптоз клеток как при нормальном развитии организма, так и при патологии.

Это объясняет неуклонно растущий интерес и все большее число исследований, посвященных изучению микроРНК.

Первыми, кто обнаружил микроРНК в биологических жидкостях, были S.Chim и соавт., которые выявили плацентарные микроРНК в крови беременных женщин в концентрациях, легко поддающихся детекции [4]. В 2008 г. X.Chen и соавт. подтвердили присутствие микроРНК, устойчивых к нуклеазам, в крови и продемонстрировали, что их уровни воспроизводимы и одинаковы среди здоровых индивидумов [5]. Определение уровней внеклеточных микроРНК не ограничилось образцами крови. Серии работ посвящены обнаружению микроРНК во всех жидкостях человека, включая слюну, мочу, грудное молоко, слезную и семенную жидкость, бронхиальный лаваж, цереброспинальную жидкость, перитонеальный и плевральный выпот, в которых и общая концентрация микроРНК, и их соотношение значительно варьируют, вероятно, в зависимости от особенностей патологического или физиологического статуса организма [6]. Обладая большинством свойств идеальных биомаркеров, включая устойчивость к нуклеазам, уникальную последовательность нуклеотидов, тканеспецифичность, малоинвазивность и общедоступность получения проб, относительную стабильность при комнатной температуре и неоднократных циклах замораживания/размораживания образцов крови, микроРНК заслуженно рассматриваются в качестве перспективных биомаркеров. Однако до настоящего времени единое мнение о происхождении и биологических функциях внеклеточных микроРНК не сформировано. Это может быть связано с тем, что формы внеклеточного существования микроРНК негетерогенны и отличаются способом «упаковки» [7]. Требуется больше информации о механизмах и причинах высвобождения микроРНК из клеток, в раскрытии которой помогут, прежде всего, анализ корреляций циркулирующих и тканевых концентраций микроРНК.

Сердце взрослого человека – это орган, способный к значительному ремоделированию под воздействием патологических факторов. Гемодинамический стресс или нейроэндокринные влияния, как одни из основных факторов неблагоприятного воздействия, вызывают патологический ответ сердца в виде ремоделирования за счет активации внутриклеточных сигнальных путей и медиаторов транскрипции в кардиомиоцитах. Активация подобных молекулярных механизмов может приводить к увеличению размеров кардиомиоцитов, изменению синтеза белков и реэкспрессии фетальных генов. С одной стороны, подобное ремоделирование миокарда в ответ на остро возникший или хронический стресс направлено на адаптацию сердца к патологическим условиям и может на определенное время поддерживать его адекватную работу, обеспечивая достаточное кровоснабжение организма. С другой стороны, продолжительность патологического воздействия или чрезмерная выраженность адаптивных процессов, не всегда скооперированных, неизбежно влечет за собой развитие сердечной недостаточности (СН). Каждый из процессов, запускаемых в клетке под воздействием патологических факторов, невозможен без участия микроРНК. Обнаружение специфичных для конкретных нозологий микроРНК и создание эффективных и безопасных методов влияния на них открывает новые горизонты в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

МикроРНК-423

На сегодняшний день установлено, что микроРНК связаны с ремоделированием миокарда пациентов с СН и что специфические микроРНК могут экскретироваться из клеток сердца в кровь. По результатам многих работ некоторые микроРНК признаны достаточно чувствительными и специфичными биомаркерами инфаркта мио-

карда. Немало выполнено исследований, оценивавших прогностическую силу определенных микроРНК и при других разных повреждениях и патологических состояниях. Определение биомаркеров СН, например BNP, позволяет не только правильно и быстро установить диагноз, но и способствует успешному ведению пациентов. Тем не менее поиск новых маркеров, обладающих большей чувствительностью и специфичностью, продолжается. A.Tijssen и соавт., веря в перспективу использования микроРНК в качестве подобного маркера, одними из первых сравнили образцы крови пациентов с декомпенсацией СН и здоровых добровольцев [8]. Среди 16 микроРНК, уровень которых достоверно отличался между группами, особое внимание привлекла микроРНК-423-5р, которая оказалась серьезным предиктором диагноза СН в множественной логистической регрессионной модели. Уровень микроРНК-423-5р специфично повышался в крови пациентов с СН в отличие от здоровых добровольцев, а также группы пациентов с некардиальной одышкой. МикроРНК-423-5р отличала случаи СН от группы контроля с площадью под кривой (AUC) 0,91 (95% доверительный интервал – ДИ 0,84–0,98). Предсказующая сила микроРНК-423-5р оказалась столь же высокой при сравнении пациентов с одышкой, вызванной СН и другими причинами (AUC 0,83; 95% ДИ 0,71–0,94). Для уровней микроРНК-423-5р была обнаружена прямая взаимосвязь с NT-proBNP, фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и классом СН по New York Heart Association (NYHA). Экспрессия микроРНК-423-5р непосредственно в самом миокарде пациентов с СН оказалась в 3 раза выше по сравнению со здоровыми сердцами, исходя из чего авторы предположили, что локальная гиперэкспрессия микроРНК-423-5р в миокарде пораженного сердца и есть причина ее повышенного уровня в крови. Впрочем, сами исследователи сомневаются в справедливости этого предположения, так как некоторые другие микроРНК, для которых ранее была доказана гиперэкспрессия в миокарде, в данном исследовании обнаружены не были. Рассматривая недостатки этой работы, нельзя не указать на малый объем выборки и некорректность использования ROC-анализа в качестве статистического метода, а также на существенную возрастную разницу групп. Тем не менее, схожие результаты были воспроизведены через 2 года Y.Goren и соавт. при стабильном течении хронической СН (XCH) [9]. Хотя им не удалось выявить статистически значимой связи между отдельно взятой микроРНК-423-5р и BNP, но для панели микроРНК (суммы 4 микроРНК: микроРНК-423-5р, -320a, -22, 92b) была обнаружена даже более сильная корреляция с BNP ($R=0,63$ против 0,43 у A.Tijssen). Кроме того, уровень микроРНК-423-5р также сильно коррелировал с такими прогностически важными факторами СН, как ширина комплекса QRS, конечно-диастолический размер ЛЖ и левого предсердия. Исследование Y.Goren и соавт. положительно отличается большим объемом выборки и соответствием групп по возрасту, полу и национальности.

Возможность отдельных микроРНК регулировать сердечный фенотип позволяет предположить, что регулируемая экспрессия микроРНК есть скорее причина, нежели следствие ремоделирования сердца. Однако большая предсказующая сила панели микроРНК, как продемонстрировали Y.Goren и соавт., при том или ином фенотипе, в данном случае стабильной СН, отражает комбинированное совокупное действие нескольких микроРНК, а не эффективность лишь одной микроРНК.

В последующих исследованиях были получены аналогичные результаты, не только в целом для пациентов с систолической СН, но и при конкретной нозологии – дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) [10]. При этом следует отметить, что степень повышения микроРНК-423-5р у пациентов с ДКМП оказалась не столь высока, а диагностическая ценность заметно меньше, чем в более ранних

исследованиях, в которых в основном рассматривались пациенты с ишемической кардиопатией. О влиянии этиологии ХСН на уровень микроРНК упоминалось также в исследовании О.Тутарел и соавт. [11]. Согласно их результатам уровни микроРНК-423-5p оставались неизменными, несмотря на сниженную ФВ системного правого желудочка (ПЖ). Возможным объяснением могут служить существенные патофизиологические отличия право- и левожелудочковой недостаточности. Даже на анатомическом уровне преимущественно продольная ориентация кардиомиоцитов ПЖ отличается от циркулярной в ЛЖ. Кроме того, играют роль геометрия системного ПЖ, менее приспособленная к постоянно высокой постнагрузке, ишемия миокарда, частично обусловленная аномальными коронарными артериями, а также возможные аритмии. Соответственно для большинства пациентов с системным ПЖ характерна минимальная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – ключевого звена в патогенезе левожелудочковой СН.

Достоверно до настоящего времени не изучены не только причины повышения микроРНК-423 в крови, но и ее конкретная роль в развитии СН. Более того, в некоторых исследованиях отрицается значимое ее участие в ремоделировании миокарда. Так, С. Bauters и соавт., сравнивая уровни микроРНК-133a и 423-5p в крови пациентов в разные сроки после инфаркта миокарда, получили неожиданные результаты, не выявив их потенциал в оценке степени ремоделирования ЛЖ [12]. Одновременно с этим динамика изменения высокочувствительного тропонина, креатинфосфокиназы и NT-proBNP соответствовала и коррелировала с выраженностью ремоделирования миокарда, в отличие от уровней микроРНК. Пытаясь объяснить подобное несоответствие, авторы выдвигают гипотезу возможного вклада полноценной медикаментозной терапии. Предыдущие исследования в основном сравнивали уровни микроРНК у пациентов с СН и контрольной группы. Исследование С. Bauters и соавт. отличается тем, что все пациенты в обеих группах получали максимальную терапию антиагрегантами, статинами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и β -адреноблокатором. На сегодняшний день в литературе отсутствуют данные о характере изменения экспрессии микроРНК в зависимости от той или иной терапии, что затрудняет правильную трактовку подобных результатов.

МикроРНК-21

Известно, что микроРНК-21 высоко экспрессируется во всех клетках сердечно-сосудистой системы, включая гладкомышечные клетки [13], эндотелиальные клетки [14], кардиомиоциты [15], сердечные фибробласты [16]. К известным на сегодняшний день генам-мишеням микроРНК-21 относятся SPRY1, SFRS8, PPARA, TIMP3, NFIB, SPRY2, PDCD4, ARID1A, Bcl-2. Среди них гены PDCD4, PTEN, spry1 и spry2 ассоциированы с сердечно-сосудистыми заболеваниями. МикроРНК принимают участие в развитии сердца с первых месяцев жизни организма. Полагают, что она контролирует развитие клапанов сердца [17]. Экспрессия микроРНК-21 быстро меняется в зависимости от кровотока. Вазоконстрикция и возрастающее касательное напряжение приводят к ее эктопической экспрессии в магистральных сосудах и сердце. Потокзависимая экспрессия микроРНК-21, исследованная у рыб, определяет формирование клапанов путем изменения экспрессии тех же генов-мишеней, что и для мышечной/человеческой микроРНК-21 (sprouty, pdc4, ptenb) и индуцирует пролиферацию клеток эндокарда в местах констрикции сердечной трубки – там, где касательное напряжение наиболее выражено. Несмотря на важные открытия, связанные с этой микроРНК, остается множество вопросов, в том числе неопределенность преимущественной локализации микроРНК-21. Т. Thum и соавт. утверждают, что уровни микроРНК-21 в кардио-

миоцитах не максимальны [18], однако другие авторы настаивают на преимущественной ее активности именно в кардиомиоцитах [15, 19]. Одной из возможных причин столь противоположных взглядов может служить возрастная разница изучавшихся клеток. Известно, что экспрессия микроРНК-21 зависит от этапа развития клетки. Наибольший уровень экспрессии отмечен в кардиомиоцитах новорожденных крыс по сравнению со зрелыми клетками [18]. От типа клетки зависит и спектр генов-мишеней. Так Sry1 – является мишенью микроРНК-21 в сердечных фибробластах [18], но не в кардиомиоцитах [20].

МикроРНК-21 играет важную роль не только в процессах нормальной физиологии сердца. Уровни ее экспрессии отличаются при многих сердечно-сосудистых заболеваниях, в частности при СН. Согласно данным литературы в профилях микроРНК, так или иначе заинтересованных в СН, часто встречается микроРНК-21 [21, 22]. Т. Thum и соавт. пытались прояснить конкретные механизмы участия микроРНК-21 в развитии СН, обнаружили, что 87% гиперэкспрессированных микроРНК и 84% подавленных микроРНК аналогичны профилям микроРНК фетальных тканей сердца (включая микроРНК-21), что дает основание предполагать о запуске программы активации фетальных генов – отличительной патофизиологической черты при гипертрофии и СН, приводящей к ремоделированию ЛЖ. Т. Thum и соавт. удалось подтвердить эту концепцию, продемонстрировав активацию программы фетальных генов и изменения, подобные таковым при СН, при одновременной реэкспрессии трех микроРНК (микроРНК-21, -129, -212) [23]. Отмечено, что среди фетальных генов, регулируемых микроРНК, замечены гены ANP, BNP, B-МНС, α -актина и MEF2a. Это исследование пролило свет на важные аспекты реактивации фетальных генов в ходе СН и выявило возможных молекулярных участников патологического ремоделирования ЛЖ, послужив толчком к дальнейшим многочисленным исследованиям микроРНК-21 в моделях стрессовых условий для миокарда. Например, D. Sayed и соавт. определяли уровни экспрессии микроРНК в разные временные отрезки при гипертрофии миокарда вследствие констрикции аорты [24]. В результатах среди прочих привлекла внимание микроРНК-21, уровень которой постепенно повышался, начиная с 2-кратного увеличения на 7-й день и вплоть до 8-кратного к 14-му дню. Ранее, опираясь на исследования онкологических заболеваний, была установлена антиапоптотическая роль микроРНК-21. Применительно к сердечным заболеваниям эта роль имеет не меньшее значение. Избыточная постнагрузка, являясь состоянием стресса для сердца, индуцирует ту или иную степень апоптоза, которая, согласно данным D. Sayed и соавт., коррелирует с объемом и продолжительностью заданной нагрузки. На ранних стадиях сердце преодолевает это бремя за счет компенсаторных механизмов, включающих гипертрофию и активацию антиапоптотических путей. Благодаря способности микроРНК-21 регулировать множество проапоптотических генов, можно ожидать, что ее гиперэкспрессия в сердце открывает обширные антиапоптотические каналы.

Процессы ремоделирования при СН не ограничены контрактивными клетками сердца. Кардиомиоциты составляют не более 40% всего клеточного состава здорового сердца, в то время как большую половину занимают эндотелиоциты и сердечные фибробласты, причем доля последних составляет 90% от всех немиеоцитов сердца. В условиях стресса фибробласты под воздействием широкого спектра стимулов (например, трансформирующей фактор роста – ТФР- β) дифференцируются в активные миофибробласты, которые регулируют секрецию компонентов внеклеточного матрикса и разрушающих их ферментов (матриксных металлопротеиназ), а также склонны к пролиферации и миграции,

что в совокупности способствует ремоделированию интерстиция сердца. Этот процесс может завершиться сердечным фиброзом, важным патологическим процессом при гипертрофии и СН, который проявляется аномальной пролиферацией сердечных фибробластов и избыточным накоплением белков экстрацеллюлярного матрикса в интерстиции и периваскулярном пространстве миокарда, что в конечном счете нарушает сердечную функцию. Ряд исследований указывает на изменение профилей экспрессии микроРНК при СН не только в кардиомиоцитах, но и сердечных фибробластах, что приводит к развитию фиброза. В частности в исследовании T.Thum и соавт. было показано, что микроРНК-21 главным образом проявляет активность в фибробластах миокарда пациентов с СН [18]. Было установлено, что повышенная активность микроРНК-21 в ответ на стресс усиливает ERK-MAP-киназный сигнальный путь, приводя к пролиферации фибробластов и фиброзу. Подавление микроРНК-21 антагомиром в мышечной модели гипертрофии и СН привело к снижению активности ERK-MAP-киназы, ингибировало интерстициальный фиброз и ослабило дисфункцию миокарда. Примечательно, что ингибирование микроРНК-21 не только препятствует развитию гипертрофии, но даже способно инициировать обратное ремоделирование миокарда. Сходные эффекты микроРНК-21 по отношению к фиброзу были обнаружены S.Rou и соавт. в модели ишемии-реперфузии, причем ингибирование микроРНК-21 также приводило к уменьшению фиброза миокарда [16].

МикроРНК-21 участвует в межклеточной коммуникационной системе миокарда, описанной в детальной работе C.Bang и соавт. [25]. Их результаты подтверждают более ранние наблюдения о микроРНК-содержащих экзосомных ответах в других клеточных популяциях и микроРНК-опосредованное межклеточное «общение» в ткани сердца. В частности было выявлено, что микроРНК-21, которая обычно подвергается деградации в цитоплазме, специфичным образом упаковывается и переносится в экзосомах от сердечных фибробластов к кардиомиоцитам, в которых запускает гипертрофический ответ. Обращает на себя внимание, что, согласно результатам C.Bang, эти экзосомы селективно обогащены микроРНК-21, а поглощение экзосом кардиомиоцитами зависит от температуры и актина. Доставленные экзосомами микроРНК-21, оказавшись в кардиомиоците, запускают процессы, влекущие к значительному увеличению размера кардиомиоцитов. Не остановившись на найденном, C.Bang и соавт. выполнили протеомное профилирование, по результатам которого установили мишени микроРНК-21: саркоплазматический белок сорбин и SH3-домен содержащий белок 2 (SORBS2), а также PDZ и LIM домен 5 (PDLIM5). SORBS2 локализуется в области Z-дисков, где влияет на сократительную и эластические свойства саркомеров. Интересно, что высвобождение SORBS2 в кровотоки из поврежденной сердечной ткани недавно было описано при фатальном инфаркте миокарда [25]. PDLIM5, как и SORBS2, колокализуется в области Z-дисков и непосредственно связан с развитием ДКМП. В совокупности эти данные поднимают вопрос о роли микроРНК-21 в развитии СН в моделях с повреждением Z-дисков, в первую очередь, при ДКМП [26]. Помимо этого, C.Bang и соавт. удалось обнаружить микроРНК-21 в перикардимальной жидкости мышей с гипертрофией миокарда, вызванной констрикцией аорты, что *in vivo* подтвердило важную роль микроРНК-21 в регуляции секрета сердечных фибробластов и предопределении гипертрофического ответа.

МикроРНК-21 участвует также в вирусном воспалении миокарда. При этом наибольший интерес представляет вирус Коксаки В3, который является одной из основных причин воспаления и повреждения миокарда, приводящих к 20% внезапной сердечной смертности среди молодых людей и подростков. X.Ye и соавт. в результате мето-

дичного исследования изменений микроРНК-21 при инфекции вируса Коксаки продемонстрировали, что гиперэкспрессия микроРНК-21 снижает уровни компонентов межклеточных соединений как путем деградации белков, так и путем прямого подавления их синтеза [27]. МикроРНК-21, опосредованная дезорганизация десмосом и fascia adherens, по-видимому, одно из звеньев патогенеза вирусного миокардита. Ингибирование микроРНК-21 может уменьшить повреждение миокарда, вызванное вирусом Коксаки В3.

Определенное место микроРНК-21 занимает и в аритмологии, а именно при фибрилляции предсердий (ФП). Не углубляясь в детали участия микроРНК-21 в ФП, которые по-прежнему еще весьма призрачны, следует заметить, что одним из ключевых процессов вновь выступает фиброз, в данном случае – фиброз миокарда предсердий. Опубликованные в 2012 г. результаты исследования S.Cardin и соавт. указывают на то, что уровень микроРНК-21 повышается в предсердиях при ишемической СН, а подавление гиперэкспрессии микроРНК-21 предупреждает развитие фиброза предсердий и ФП [28]. Чтобы избежать косвенного протективного влияния после системного введения антимиРНК, авторы предпочли использовать инъекцию непосредственно в ткань предсердия. Обращает на себя внимание и то, что, несмотря на дилатацию ЛП, антимиРНК-21 удалось подавить развитие ФП. Позитивная взаимосвязь уровня микроРНК-21 и степени фиброза правого предсердия при ФП также была продемонстрирована H.Nishi и соавт., при этом экспрессия микроРНК-21 была наибольшей в группе пациентов с постоянной ФП или с неудачной операцией «лабиринт», снижаясь в группе с успешным оперативным лечением ФП и достигая минимума в группе с исходным синусовым ритмом [29]. Возможность предопределения степени фиброза по уровню микроРНК-21 в крови может дать дополнительную информацию хирургам для выбора показаний к оперативному лечению ФП.

МикроРНК-34a

МикроРНК-34a – важный регулятор клеточного цикла и апоптоза. Будучи элементом SIRT1-p53 сигнального пути, ассоциированного с механизмами онкогенеза [30], стала предметом изучения в многочисленных исследованиях в сфере онкологии. Немало работ посвящено проблеме старения и апоптоза кардиомиоцитов. Само по себе старение является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и предрасполагает к значительно худшим исходам у пациентов с острым инфарктом миокарда. Выдвинув гипотезу о влиянии нарушенной экспрессии микроРНК в ходе старения как причины возрастзависимого падения сердечной функции, R.Boon и соавт. установили, что микроРНК-34a участвует в процессах старения кардиомиоцитов, что было подтверждено *in vivo* [31]. Так, «замолкание» или генетическая делеция микроРНК-34a снижала возрастопосредованную смерть кардиомиоцитов. Следует отметить, что первая доза антагомира вводилась через 3 ч после индуцированного инфаркта миокарда, что заставляет усомниться в сформировавшемся ремоделировании миокарда. Этот недостаток был учтен в серии работ V.Bernardo и соавт. Первоначально они продемонстрировали терапевтический успех ингибирования всего семейства микроРНК-34 в двух моделях дисфункции и значительного ремоделирования ЛЖ – вызванной инфарктом миокарда и констрикцией аорты [32], а в своей следующей работе оценили самостоятельное влияние микроРНК-34a [33]. Оказалось, что ингибирование микроРНК-34a при умеренном ремоделировании миокарда сопровождалось повышением экспрессии SIRT1, который обладает защитными свойствами при старении и стрессе. Однако на модель тяжелой СН этот защитный эффект не распространялся. Таким образом авторы

пришли к выводу, что ингибирование микроРНК-34а может быть успешно либо в случае острого кардиального стресса, либо при умеренно выраженном патологическом ремоделировании, но не при хроническом или тяжелом поражении миокарда.

Y. Huang и соавт. продемонстрировали, что семейство микроРНК-34, а в наибольшей степени микроРНК-34а, играет важную роль в прогрессировании фиброза сердца [34]. Гиперэкспрессия микроРНК-34а сопровождалась активацией ТФР- β_1 в фибробластах сердца, подвергшихся инфаркту миокарда. Свое влияние микроРНК-34а, по мнению авторов, оказывает через Smad4. Авторы полагают, что микроРНК-34а может быть использована в будущем в качестве маркера прогрессирования фиброза. Более того, положительные результаты ингибирования микроРНК-34а *in vivo* в виде снижения степени фиброза в сердцах мышей дают надежду на успешное применение антагонистов микроРНК-34а в лечении фиброза миокарда [35]. Авторами также была открыта новая мишень микроРНК-34а – PNUMS (также известный как PPP1R10), эффект которого заключается в подавлении процесса укорочения теломера. Схожие результаты получены еще в трех исследованиях [32, 36, 37].

МикроРНК-208а, -499

Семейство микроРНК-208 (-а, -b, -с) и микроРНК-499 получили название мио-микроРНК за регуляцию синтеза тяжелых цепей α - и β -миозина [38]. МикроРНК-208 закодирована в интроне гена тяжелой цепи α -миозина (Myh6), в то время как микроРНК-208b – в интроне гена тяжелой цепи β -миозина (Myh7) [38, 39]. Повышенный уровень микроРНК-208а наблюдался при гипертрофии сердца [40] и повреждении миокарда [41]. Так, в ответ на перевязку аорты у мышей отмечалось развитие гипертрофии и фиброза, сопровождаемых изменением уровня микроРНК-208. В случае использования микроРНК-208-нокаутных мышей гипертрофия кардиомиоцитов и фиброз не были выражены, при этом повышения экспрессии Myh7 после перевязки аорты также не наблюдалось. Согласно данным, представленным T. Callis и соавт., трансгенной гиперэкспрессии микроРНК-208а было достаточно для индукции гипертрофии сердца у мышей, что отразилось на подавлении мишеней микроРНК-208, а именно тиреоидсвязанного протеина-1, миостатина, двух негативно регулирующих факторов мышечного роста и гипертрофии [40]. Кроме того, подкожное применение специфичного антагониста у крыс с декомпенсированным гипертоническим сердцем дозозависимо способствовало обратному ремоделированию миокарда, улучшению сердечной функции и повышению выживаемости [42].

В ряде исследований установлено, что повышенная экспрессия микроРНК-499 при гипертрофии сердца или кардиомиопатии способна спровоцировать развитие СН за счет ускорения дезадаптивных процессов в ответ на стресс [43]. Статистически значимое повышение микроРНК-499 у пациентов с острой СН и вирусным миокардитом было продемонстрировано в исследовании M. Costen и соавт. [43].

Цель исследования

Анализ экспрессии микроРНК-21-5р, микроРНК-423-5р, микроРНК-499-5р, микроРНК-208а-5р, микроРНК-34а у пациентов с СН, развившейся вследствие воспалительной кардиомиопатии (ВКМП) и СН другой этиологии.

Материал и методы

В работе использованы плазма крови 16 пациентов с СН, у 8 из которых диагностирована ВКМП, а также биопсийный материал 2 пациентов с ВКМП. В качестве контроля были исследованы образцы плазмы крови 10 здоровых добровольцев. С помощью ПЦР-анализа в режиме реального времени рассчитано количество копий микроРНК-21-5р, микроРНК-423-5р, микроРНК-499-5р, микроРНК-208а-5р, микроРНК-34а относительно синтетического аналога.

роРНК-21-5р, микроРНК-423-5р, микроРНК-499а-5р, микроРНК-208а-5р, микроРНК-34а-5р относительно синтетического аналога.

Результаты

В результате сравнения уровней экспрессии исследуемых микроРНК с группой контроля статистически значимые различия были получены для микроРНК-21-5р и микроРНК-34а-5р. Так, средний уровень экспрессии микроРНК-21-5р в группе СН составил 2 032 783 копий/мкл против 268 565 копий/мкл в группе контроля. В меньшей степени уровень данной микроРНК повышен в группе пациентов с ВКМП (1 932 978 копий/мкл), и достигает наибольшего своего значения непосредственно в 2 миокардиальных биоптатах пациентов с ВКМП (6 670 504 копий/мкл).

Экспрессия микроРНК-34а-5р в образцах крови пациентов с СН и ВКМП по сравнению с кровью добровольцев была в 150 и 100 раз выше соответственно, о чем судили по средним значениям экспрессии данной микроРНК.

Тенденция к более высоким значениям была отмечена для уровня микроРНК 423-5р в плазме крови у пациентов с ХСН и ВКМП по сравнению с контрольной группой, превосходя в 4 и 10 раз соответственно.

По другим микроРНК (микроРНК-499-5р, 208а-5р) статистически значимой разницы между средними уровнями экспрессии среди пациентов с СН, ВКМП и здоровыми добровольцами не отмечено.

Соотношение микроРНК биоптат/плазма у больных с ВКМП больше 1, за исключением микроРНК-423-5р, для которой это соотношение составило 0,54.

Обсуждение

В настоящей работе изучались профили микроРНК-21, микроРНК-34а, микроРНК-423, микроРНК-499, микроРНК-208а при ХСН. С учетом неопределенных к настоящему времени нормальных их уровней, сравнение проводилось с контрольной группой здоровых добровольцев.

Все нарастающий интерес к вопросу значимости феномена РНК-интерференции в развитии кардиальной патологии, а также данные литературы позволили нам рассматривать микроРНК-21, -34а, -423, -208а и -499 как наиболее перспективные в развитии СН.

Результаты многочисленных исследований, изучающих роль данных микроРНК, весьма противоречивы, а сравнение подобных исследований не всегда правомерно. В каждом конкретном случае необходимо учитывать целый ряд факторов, влияющих на конечный результат исследования. Нельзя не принимать в расчет преаналитические вариации, связанные с различиями в сборе и подготовке образцов, их хранении, степени гемолиза и эффективности экстракции. Сегодня по-прежнему нет единого мнения о предпочтительном использовании плазмы или цельной крови в качестве биоматериала. Известно, что в своей работе Wong и соавт. выполнили микроРНК-профилирование как в цельной крови, так и плазме, однако в заключительном отчете не представили сравнение двух методов и не указали, какой тип образцов более подходит для обнаружения и количественного определения микроРНК. В нашей работе мы предпочли использовать плазму с целью минимизации искажения результатов за счет присутствия всех фракций крови. Исследования могут отличаться и методом обнаружения микроРНК. Наиболее часто используются полимеразная цепная реакция (ПЦР) и анализ микрочипов. Последний обладает преимуществами в обнаружении большого числа микроРНК одновременно. В то же время количественная ПЦР является золотым стандартом для определения микроРНК и проверки предвзятых данных, полученных методом микрочипов. Ввиду низких значений некоторых микроРНК в плазме крови крайне важным представляется аккуратная нормализация полученных

уровней микроРНК. При этом следует помнить, что даже небольшого количества микроРНК (нескольких молекул на клетку) достаточно для полного «выключения» целевого гена, что указывает на существование каскадного механизма катализа и/или амплификации.

МикроРНК-423 – одна из наиболее излюбленных микроРНК при СН. Благодаря работе A.Tijssen и соавт., в последствии и исследованию Y.Goren и соавт., ей стали прочить место наравне с BNP за счет ее способности дифференцировать пациентов с одышкой кардиального и некардиального генеза, а также коррелировать с важными прогностическими факторами СН. Полученные нами результаты выявили лишь тенденцию к повышению уровня микроРНК-423 у пациентов с СН и ВКМП в сравнении с группой контроля. Возможно, это связано с воспалительным генезом кардиопатии. Подобное расхождение результатов наблюдали и K.Fan и соавт. при изучении микроРНК-423 у пациентов с ДКМП. Одно из главных отличий нашего исследования от работы K.Fan заключается в расовом отличии пациентов, а именно европеоидов и монголоидов. Разумеется, это не дает основания утверждать об отсутствии вариативности микроРНК среди представителей разных рас и/или национальностей, однако позволяет сконцентрироваться в первую очередь на вопросе генеза СН как основного фактора, определяющего профили микроРНК.

Неожиданными для нас оказались данные тканевых уровней микроРНК-423. Она оказалась единственной, для которой соотношение биоптат/плазма составило меньше 1, что противоречит логике повышения уровней микроРНК вследствие избыточной их экспрессии в той или иной ткани, но не отрицает ее, так как возможным объяснением может служить апрегуляция микроРНК не только в кардиомиоцитах, но и в эндотелиоцитах кровеносных сосудов, создающая дополнительный источник плазменного пула микроРНК. Принимая во внимание неотделимость эндотелиальной дисфункции и синдрома СН, вклад этого альтернативного источника микроРНК может оказаться существенным.

МикроРНК-21 – широко изученная микроРНК, представляющая интерес во многих сферах биологии медицины, таких как развитие организма, онкология, воспаление и сердечно-сосудистые заболевания. Несмотря на неоднозначные выводы множества исследований, посвященных ее роли при СН, ишемической болезни сердца, гипертрофии миокарда и аритмиях, неизменным остается положение о ее способности регулировать активность фибробластов. Как известно, изменение тканевого баланса в миокарде в сторону увеличения доли компонентов внеклеточного матрикса характерно для СН, вызванной любыми патологическими факторами – механическими, нейрогуморальными или цитокиновыми. В нашей работе уровень экспрессии микроРНК-21 значимо отличался от группы контроля. С учетом использования гомогенизата ткани сердца мы не можем судить о точном происхождении микроРНК-21, кардиомиоцитарном или фибробластном, тем не менее, полученные результаты согласуются с данными большинства исследований и также объясняются чрезмерным кардиальным фиброзом.

Важная роль в фиброзе, а также апоптозе отводится микроРНК-34. Дебаты относительно весомости отдельно взятого представителя этого семейства (микроРНК-34а) при СН продолжаются. При опоре на имеющиеся данные литературы создается впечатление о большей информативности при анализе уровней семейства в целом. Тем не менее важно убедительно очертить потенциал микроРНК-34а, поскольку в будущем идея микроРНК-ассоциированного лечения столкнется с трудностями, обусловленными многочисленностью мишеней микроРНК, и как следствие, потенциальными побочными эффектами. Так как семейство микроРНК-34 регулирует на 31–55% больше генов-мишеней, чем от-

дельно взятая микроРНК-34а, вмешательства, модулирующие все семейство, заведомо сопряжены с большим числом неожиданных последствий. В связи с этим терапевтическая состоятельность воздействия исключительно на одного представителя семейства позволит минимизировать нежелательные осложнения. Результаты нашей работы подтверждают значимое отклонение экспрессии микроРНК-34а при СН вследствие ВКМП, что, по-видимому, предопределяет чрезмерную готовность кардиомиоцитов к активации программы апоптоза и усугубляет ремоделирование миокарда.

МикроРНК-208а и микроРНК-499, являясь кардиоспецифичными, закономерно привлекают внимание исследователей в области острого повреждения миокарда. Вместе с тем обнаруженная связь микроРНК-208 не только с тропонином плазмы при остром инфаркте миокарда, но и с ФВ ЛЖ [44], а также связь микроРНК-208 и микроРНК-499 с риском смерти, в том числе от СН, после перенесенного инфаркта миокарда [45], послужили основанием рассматривать повреждение миокарда как составляющую СН, прежде всего ее тяжелых стадий. Однако согласно нашим результатам закономерностей в уровнях экспрессии микроРНК-499 или микроРНК-208а в сравнении с кровью здоровых доноров выявлено не было. По-видимому, потенциал дальнейшего изучения этих микроРНК сосредоточен в рамках острого повреждения миокарда, когда сразу после гибели кардиомиоцитов происходит их выход в общий кровоток в значительных концентрациях. Это определяет их перспективность в качестве маркеров острого инфаркта миокарда. Одновременно с этим существует противоположное мнение о непригодности микроРНК-208а в качестве биомаркера ввиду подозрений на ее короткий период полужизни. Именно этим O.Gidlöf и соавт. объясняют нерезультативность определения микроРНК-208а в крови пациентов через 12 ч и более после инфаркта миокарда [44] в противовес исследованию G.Wang и соавт., в котором образцы крови были взяты через 4 ч [46]. Однако надо понимать, что фактор времени – не единственная возможная причина различий уровней микроРНК. В представленных исследованиях не учтено присутствие гепарина в образцах крови, как известно, затрудняющего детекцию микроРНК. Надо полагать, что вероятность применения гепарина увеличивается со временем, прошедшим от диагностики инфаркта миокарда, что может быть истинной причиной неуспеха O.Gidlöf и соавт. в обнаружении микроРНК-208а. Таким образом, данный вопрос остается открытым и требует детального исследования.

Заключение

Частое несоответствие, а порой и противоречивые результаты исследований обусловлены сложностями определения функциональной причастности определенной микроРНК в развитии того или иного процесса из-за ее воздействия одновременно на несколько генов-мишеней. До момента установления точных взаимосвязей генов и микроРНК их применение в диагностических целях будет ограничено. Большие надежды связаны с созданием новых методов лечения на основе микроРНК. Однако прежде чем эти перспективные методы лечения могут быть успешно и безопасно применены у пациентов, необходимо преодолеть ряд ограничений, существующих сегодня. Во-первых, модуляция микроРНК, имеющей широкий спектр мишеней, с высокой долей вероятности может повлиять на другие, иногда неизвестные мРНК, приведя к непредвиденным побочным эффектам и патологическим последствиям. Во-вторых, терапевтические подходы с использованием микроРНК должны быть улучшены в плане фармакокинетики, биораспределения и тканевого проникновения для достижения целевой тканеспецифичности. Таким образом, диагностический и терапевтический потенциал каждой микроРНК еще предстоит изучить.

Литература/References

- Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004; 116 (2): 281–97. doi: 10.1016/S0092-8674(04)00045-5.
- Lewis BP, Burge CB, Bartel DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. *Cell* 2005; 120 (1): 15–20.
- Iaconetti C, Gareri C, Polimeni A, and Girolindolfi: Non-CodingRNAs. The “DarkMatter” of Cardiovascular Pathophysiology. *Int J Mol Sci* 2013; 14 (10): 19987–20018.
- Chim SS et al. Detection and characterization of placental microRNAs in maternal plasma. *Clin Chem* 2008; 54: 482–90.
- Chen X, Ba Y, Ma L et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res* 2008; 18: 997–1006.
- Weber JA, Baxter DH, Zhang S et al. The microRNA spectrum in 12 body fluids. *Clin Chem* 2010; 56: 1733–41.
- Turchinovich A, Weiz L, Burwinkel B. Extracellular miRNAs: the mystery of their origin and function. *Trends Biochem Sci* (2012) 37:460–5
- Tijssen AJ, Creemers EE, Moerland PD et al. MiR423-5p as a circulating biomarker for heart failure. *Circ Res* 2010; 106: 1035–9.
- Goren Y, Kushnir M, Zafir B et al. Serum levels of microRNAs in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 147–54.
- Fan KL, Zhang HF, Shen J et al. Circulating microRNAs levels in Chinese heart failure patients caused by dilated cardiomyopathy. *Indian Heart J* 2013; 65 (1): 12–6.
- Tutarel O, Dangwal S, Bretthauer J. Circulating miR-423-5p fails as a biomarker for systemic ventricular function in adults after atrial repair for transposition of the great arteries. *Int J Cardiol* 2013; 167 (1): 63–6.
- Bauters C, Kumarswamy R, Holzmann A et al. Circulating miR-133a and miR-423-5p fail as biomarkers for left ventricular remodeling after myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2013; 168: 1837–40.
- Ji R, Cheng Y, Yue J et al. MicroRNA expression signature and antisense-mediated depletion reveal an essential role of MicroRNA in vascular neointimal lesion formation. *Circ Res* 2007; 100: 1579–88.
- Suárez Y, Fernández-Hernando C, Pober JS, Sessa WC. Dicer dependent microRNAs regulate gene expression and functions in human endothelial cells. *Circ Res* 2007; 100: 1164–73.
- Cheng Y, Ji R, Yue J et al. Micro RNAs are aberrantly expressed in hypertrophic heart: do they play a role in cardiac hypertrophy? *Am J Pathol* 2007; 170: 1831–40.
- Roy S, Khanna S, Hussain SR et al. MicroRNA expression in response to murine myocardial infarction: miR-21 regulates fibroblast metalloproteinase-2 via phosphatase and tensin homologue. *Cardiovasc Res* 2009; 82: 21–9.
- Banjo T, Grajcarek J, Yoshino D et al. Haemodynamically dependent valvulogenesis of zebrafish heart is mediated by flow-dependent expression of miR-21. *Nat Commun* 2013; 4: 1978.
- Thum T, Gross C, Fiedler J et al. MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAP kinase signalling in fibroblasts. *Nature* 2008; 456 (7224): 980–4.
- Cheng Y, Liu X, Zhang S et al. MicroRNA-21 protects against the H(2)O(2)-induced injury on cardiac myocytes via its target gene PDCD4. *J Mol Cell Cardiol* 2009; 47 (1): 5–14.
- Sayed D, Rane S, Lypow J et al. MicroRNA-21 targets Sprouty2 and promotes cellular outgrowths. *Mol Biol Cell* 2008; 19 (8): 3272–82.
- Matkovich SJ, Van Booven DJ, Youker KA et al. Reciprocal regulation of myocardial microRNAs and messenger RNA in human cardiomyopathy and reversal of the microRNA signature by biomechanical support. *Circulation* 2009; 119 (9): 1263–71.
- Dong S, Cheng Y, Yang J et al. MicroRNA expression signature and the role of microRNA-21 in the early phase of acute myocardial infarction. *J Biol Chem* 2009; 284 (43): 29514–25.
- Thum T, Galuppo P, Wolf C et al. MicroRNAs in the human heart: a clue to fetal gene reprogramming in heart failure. *Circulation* 2007; 116 (3): 258–67.
- Sayed D, Hong C, Chen IY et al. MicroRNAs play an essential role in the development of cardiac hypertrophy. *Circ Res* 2007; 100 (3): 416–24.
- Bang C, Batkai S, Dangwal S et al. Cardiac fibroblast-derived microRNA passenger strand-enriched exosomes mediate cardiomyocyte hypertrophy. *J Clin Invest* 2014; 124 (5): 2136–46. doi: 10.1172/jci70577.
- Cheng H et al. Loss of enigma homolog protein results in dilated cardiomyopathy. *Circ Res* 2010; 107 (3): 348–6. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.218735.
- Ye X et al. Coxsackievirus-induced miR-21 disrupts cardiomyocyte interactions via the downregulation of intercalated disc components. *PLoS Pathog* 2014; 10: e1004070.
- Cardin S, Guasch E, Luo X et al. Role for microRNA-21 in atrial profibrillatory fibrotic remodeling associated with experimental postinfarction heart failure. *Circ Arrhythm J Electrophysiol* 2012; 5: 1027–35.
- Nishi, Hiroyuki et al. Impact of microRNA Expression in Human Atrial Tissue in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Cardiac Surgery. *PLoS ONE* 2013; 8 (9): e73397. PMC. Web.
- Yamakuchi M, Ferlito M, Lowenstein CJ. miR-34a repression of SIRT1 regulates apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105 (36): 13421–6.
- Boon RA, Iekushi K, Lechner S et al. MicroRNA-34a regulates cardiac ageing and function. *Nature* 2013; 495 (7439): 107–10.
- Bernardo BC, Gao XM, Winbanks CE et al. Therapeutic inhibition of the miR-34 family attenuates pathological cardiac remodeling and improves heart function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109 (43): 17615–20.
- Bernardo BC, Gao X-M, Tham YK et al. Silencing of miR-34a Attenuates Cardiac Dysfunction in a Setting of Moderate, but Not Severe, Hypertrophic Cardiomyopathy. *PLoS ONE* 2014; 9 (2): e90337. doi:10.1371/journal.pone.0090337.
- Huang Y, Qi Y, Du JQ, Zhang DF. MicroRNA-34a regulates cardiac fibrosis after myocardial infarction by targeting Smad4. *Exp Opin Ther Targets* 2014; 18 (12): 1355–65.
- Fan F, Sun A, Zhao H et al. MicroRNA-34a promotes cardiomyocyte apoptosis post myocardial infarction through down-regulating aldehyde dehydrogenase 2. *Curr Pharm Des* 2013; 19 (27): 4865–73.
- van Rooij E, Liu N, Olson EN. MicroRNAs flex their muscles. *Trends Genet* 2008; 24 (4): 159–66.
- Boon RA, Iekushi K, Fischer A et al. Inhibition of the Age-induced microRNA-34 Improves Recovery After AMI in Mice. *Circulation* 2010; 122: A14023.
- Matkovich SJ, Hu YX, Eschenbacher WH et al. Direct and indirect involvement of microRNA-499 in clinical and experimental cardiomyopathy. *Circ Res* 2012; 111: 521–31.
- Montgomery RL, Hullinger TG, Semus HM et al. Therapeutic Inhibition of miR-208a Improves Cardiac Function and Survival During Heart Failure. *Circulation* 2011; 124 (14): 1537–47.
- Callis TE, Pandya K, Seok HY et al. MicroRNA-208a is a regulator of cardiac hypertrophy and conduction in mice. *J Clin Invest* 2009; 119: 2772–86.
- Ji X, Takahashi R, Hiura Y et al. Plasma mir-208 as a biomarker of myocardial injury. *Clin Chem* 2009; 55: 1944–9.
- van Rooij E, Sutherland LB, Qi XX et al. Control of stress-dependent cardiac growth and gene expression by a microRNA. *Science* 2007; 316: 575–9.
- Corsten MF, Dennert R, Jochems S et al. Circulating MicroRNA-208b and MicroRNA-499 Reflect Myocardial Damage in Cardiovascular Disease. *Circulation Cardiovasc Gen* 2010; 3: 499–506.
- Gidlöf O, Smith JG, Miyazu K et al. Circulating cardio-enriched microRNAs are associated with long-term prognosis following myocardial infarction. *BMC Cardiovasc Dis* 2013; 13: 12. doi:10.1186/1471-2261-13-12.
- Gidlöf O, Andersson P, van der Pals J et al. Cardiospecific microRNA Plasma Levels Correlate with Troponin and Cardiac Function in Patients with ST Elevation Myocardial Infarction, Are Selectively Dependent on Renal Elimination, and Can Be Detected in Urine Samples. *Cardiology* 2011; 118: 217–6.
- Wang GK, Zhu JQ, Zhang JT et al. Circulating microRNA: a novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans. *Eur Heart J* 2010; 31: 659–66.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Жиров Игорь Витальевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: izhirov@mail.ru

Кочетов Анатолий Глебович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. нейрогуморальных и иммунологических исследований ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК, проф. каф. госпитальной терапии с курсом лабораторной диагностики ФГАУ ВО РУДН

Засеева Агунда Владимировна – аспирант отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Лянг Ольга Викторовна – доц. каф. госпитальной терапии с курсом лабораторной диагностики ФГАУ ВО РУДН

Скворцов Андрей Александрович – д-р. мед. наук, вед. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Абрамов Александр Андреевич – зав. генетической лабораторией ГБУЗ НПЦ медицинской помощи детям

Гимадиев Ринат Рашитович – мл. науч. сотр. отд. нейрогуморальных и иммунологических исследований ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Масенко Валерий Павлович – д-р. мед. наук, проф., рук. отд. нейрогуморальных и иммунологических исследований ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Терещенко Сергей Николаевич – засл. деятель науки РФ, д-р мед. наук, проф., рук. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Петлевые диуретики в лечении артериальной гипертензии и отеочного синдрома

А.А.Кириченко[✉]

ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Приведено сопоставление фармакологических свойств, клинической эффективности фуросемида и торасемида у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и при отеочном синдроме. Торасемид сходен с фуросемидом по механизму диуретического действия, но имеет более высокую биодоступность (>80%) и более длительный период полувыведения (3–4 ч). В недииуретических дозах (2,5–5 мг/сут) торасемид используется при лечении эссенциальной АГ, как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими антигипертензивными препаратами. При использовании в этих дозах торасемид снижает диастолическое артериальное давление (АД) до уровня ниже 90 мм рт. ст. у 70–80% больных. Антигипертензивная эффективность торасемида сходна с таковой тиазидных и тиазидоподобных диуретиков. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) торасемид в дозе от 5 до 20 мг/сут является эффективным диуретиком. Биодоступность торасемида при приеме внутрь у больных ХСН снижается лишь незначительно, диуретическое действие более плавное, он реже вызывает феномен «рикошета», его калиуретическое действие менее выражено. Общая и сердечно-сосудистая смертность в группе пациентов, принимавших торасемид, оказалась ниже (2,2% против 4,5% в группе сравнения; $p < 0,05$). Фармакокинетические параметры торасемида не меняются при III (скорость клубочковой фильтрации – СКФ 30–59 мл/мин) и IV (СКФ 15–29 мл/мин) стадиях хронической болезни почек. У больных с хронической почечной недостаточностью терапия торасемидом и фуросемидом сопровождается сопоставимым возрастанием натрийуреза и снижением АД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, торасемид, петлевой диуретик.

[✉]andrey.apollonovich@yandex.ru

Для цитирования: Кириченко А.А. Петлевые диуретики в лечении артериальной гипертензии и отеочного синдрома. Системные гипертензии. 2016; 13 (1): 47–51.

Loop diuretics in the treatment of hypertension and edema syndrome

A.A.Kirichenko[✉]

Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1

The comparison of the pharmacological properties, clinical efficacy of furosemide and torasemide in patients with hypertension and edema. Torasemide similar to furosemide mechanism of diuretic action but has a higher bioavailability (>80%) and a longer half-life (3–4 h). In non-diuretic doses (2.5–5 mg/day) torasemide used in the treatment of essential hypertension, both as monotherapy and in combination with other antihypertensive drugs. When used in these doses torasemide reduces diastolic blood pressure to below 90 mm Hg in 70–80% of patients. In patients with chronic heart failure torasemide in a dose of from 5 to 20 mg/day is an effective diuretic. The bioavailability of torasemide when administered in patients with CHF decreases only slightly, the diuretic action is smoother, it is less likely to cause the phenomenon of "rebound". Total and cardiovascular mortality in patients treated with torasemide, was lower (2.2% compared with 4.5% in the comparison group; $p < 0.05$). Pharmacokinetic parameters are not changed when torasemide III (GFR 30–59 ml/min) and IV (GFR 15–29 ml/min) CKD stages. In patients with chronic renal failure therapy furosemide torasemide and is accompanied by a comparable increase in natriuresis and blood pressure reduction.

Key words: arterial hypertension, torasemide, loop diuretic.

[✉]andrey.apollonovich@yandex.ru

For citation: Kirichenko A.A. Loop diuretics in the treatment of hypertension and edema syndrome. Systemic Hypertension. 2016; 13 (1): 47–51.

Клиническое использование синтетических диуретических препаратов насчитывает более 50 лет. Применение тиазидных диуретиков (хлоротиазид) начато в 1956 г. В 1963 г. впервые применен петлевой диуретик фуросемид. Последующие годы характеризовались активным применением мочегонных средств и разработкой новых классов диуретиков [1, 2].

Сегодня диуретики занимают важное место в лечении артериальной гипертензии (АГ), сердечной недостаточности (СН), хронической почечной недостаточности (ХПН). Без них практически невозможно представить повседневную работу терапевта.

Наиболее надежным и мощным диуретическим эффектом обладают петлевые диуретики. Препараты этой группы блокируют реабсорбцию Na, K и Cl из первичного фильтрата в толстом сегменте восходящего участка петли Генле. Вследствие увеличения выделения Na⁺ происходят вторичное (опосредованное осмотически связанной водой) усиленное выведение воды и увеличение секреции K⁺ в дистальной части почечного канальца.

Типичным представителем этого класса является фуросемид. Он вызывает быстро наступающий, сильный и кратковременный диурез. После приема внутрь действие фуросемида начинается через 30–60 мин, максимум действия – через 1–2 ч, продолжительность эффекта – 2–3 ч.

В период действия фуросемида выведение Na⁺ значительно возрастает, однако после его прекращения скорость выведения уменьшается ниже исходного уровня (синдром «рикошета», или «отмены»). Феномен обуслов-

лен активацией ренин-ангиотензинового и других анти-натрийуретических нейрогуморальных звеньев регуляции в ответ на массивный диурез; стимулирует аргинин-вазопрессивную и симпатическую системы. Уменьшает уровень предсердного натрийуретического фактора в плазме, вызывает вазоконстрикцию.

Препарат обычно назначают утром, до еды. Начальная доза в среднем составляет 20–80 мг. Вследствие феномена «рикошета» при приеме 1 раз в сутки может не оказать существенного влияния на суточное выведение Na⁺ и артериальное давление (АД).

В 2006 г. на российском рынке появился петлевой диуретик торасемид (Диувер, компании «PLIVA HRVATSKA, d.o.o.») [3].

При назначении перорально торасемид быстро практически полностью абсорбируется, пик концентрации в плазме достигается в течение первых 2 ч. Период полувыведения (T_{1/2}) препарата и продолжительность его действия по меньшей мере вдвое превышают значения, характерные для фуросемида. Сравнительные характеристики фуросемида и торасемида приведены в таблице.

При назначении препарата в дозе 2,5–100 мг/сут объем выделенной жидкости, а также экскреция натрия и хлоридов возрастают линейно, соответственно дозе.

По сравнению со стандартной дозой фуросемида 40 мг/сут дозы торасемида 10 и 20 мг/сут вызывают примерно одинаковую или даже чуть большую экскрецию натрия и значительно меньшую – калия. Пиковый диуретический эффект дозы 2,5 мг/сут выражен слабо, однако

Сравнительная характеристика фуросемида и торасемида

Показатели	Фуросемид	Торасемид
Биодоступность	60–70%	0–91%
$C_{\max}$ при приеме внутрь	1–2 ч	1–2 ч
Связывание с белками плазмы	95–99%	99%
$T_{1/2}$	0,5–1,5 ч	3–4 ч
Действие после приема внутрь:		
• начинается	30–60 мин	1 ч
• максимум	1–2 ч	2–3 ч
• продолжительность	2–3 ч	6–8 ч

Примечание. $C_{\max}$ – максимальная концентрация.

величина этого эффекта увеличивается линейно в зависимости от дозы [4].

Благодаря длительному натрий- и диуретическому действию торасемид можно назначать 1 раз в сутки, что имеет большое значение при его использовании для лечения АГ. В отличие от фуросемида «феномен рикошета» не характерен для торасемида. Это объясняется не только его длительным действием, но и присущей ему антиальдостероновой активностью [4], благодаря которой препарат оказывает косвенное калийсберегающее действие. В результате при терапии торасемидом в дозе до 10 мг/сут экскреция калия с мочой увеличивается лишь во время нескольких часов диуреза, однако общая суточная экскреция калия при этом практически не изменяется.

Петлевые диуретики обычно не рассматривают в качестве препаратов первого ряда для длительного лечения АГ, поскольку фуросемид как средство длительной медикаментозной профилактики менее эффективен, чем тиазидные диуретики. Среди аргументов против применения петлевых диуретиков у больных АГ называют также их способность вызывать существенное ухудшение качества жизни (КЖ) за счет увеличения диуреза и частоты мочеиспусканий.

Петлевые диуретики у пациентов с АГ рассматриваются в качестве препарата выбора:

- у больных резистентной АГ;
- при АГ, ассоциированной с хронической СН (ХСН);
- при стойком снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов с АГ;
- для купирования гипертонических кризов.

Торасемид характеризуется менее выраженным пиковым эффектом и большей, чем фуросемид, продолжительностью действия, что расширяет показания для применения препарата при АГ.

Антигипертензивный эффект торасемида был подтвержден в нескольких плацебо-контролируемых исследованиях. Рекомендованная начальная доза торасемида – 2,5 мг/сут. Гипотензивное действие начинается постепенно уже на 1-й неделе лечения и достигает максимума не позже 12-й недели непрерывного приема. Если в течение этого периода нормализация АД не достигнута – суточная доза торасемида может быть повышена до 5 мг. При недостаточной антигипертензивной эффективности низких доз торасемида повышение их до 10–15 мг/сут не вызывает дальнейшего снижения АД [5–13], можно сделать вывод, что доза торасемида 2,5 мг/сут для терапии АГ является оптимальной. У больных мягкой и умеренной АГ эта доза эффективна в 60–70% случаев, что сопоставимо с эффективностью наиболее часто назначаемых антигипертензивных препаратов. Среднее снижение систолического АД и диастолического АД при лечении торасемидом в низких дозах составляет 15–20/10–15 мм рт. ст., а у больных, чувствительных к диуретикам, – даже 25–30/20–25 мм рт. ст. При назначении 1 раз в день утром торасемид вызывает равномерное снижение АД в течение 24 ч, не нарушая при этом естественного суточного ритма колебаний АД [7, 12, 14].

Мягкий антигипертензивный эффект торасемида особенно важен у пожилых пациентов, у которых тиазидные

диуретики могут вызывать выраженные ортостатические реакции. При терапии АГ препарат можно успешно комбинировать с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, сартанами и β -адреноблокаторами [15, 16].

При развитии ХСН петлевые диуретики применяют значительно чаще других диуретиков, поскольку, действуя на всем протяжении петли Генле, где происходит основная реабсорбция натрия, они оказывают наиболее мощный диуретический эффект. Диуретики дают клиническое улучшение быстрее, чем любое другое лекарственное средство для лечения ХСН. В кратковременных контролируемых исследованиях диуретическая терапия вела к уменьшению центрального венозного давления (ЦВД), легочного застоя, периферических отеков и массы тела, все из которых наблюдались в первые дни терапии. В исследованиях со средними сроками наблюдения у пациентов с ХСН на фоне диуретической терапии показано улучшение кардиальной функции и толерантности к физической нагрузке.

Наиболее часто используемый петлевой диуретик для лечения ХСН – фуросемид, вызывающий быстрый, мощный, но непродолжительный диуретический эффект. Обычно препарат назначают внутрь по 20–240 мг/сут. При выраженном отежном синдроме из-за снижения биодоступности препарат вводят внутривенно. При внутривенном введении эффект наступает через 10–15 мин и продолжается 2–3 ч. Вместе с тем быстрое уменьшение объема циркулирующей крови под действием диуретиков может приводить к снижению ЦВД и притока крови к сердцу, минутного объема крови, ухудшению перфузии органов и тканей, что сопровождается активацией симпатической и ренин-ангиотензиновой систем.

Терапия торасемидом имеет ряд преимуществ по сравнению с лечением эталонным петлевым диуретиком фуросемидом: биодоступность торасемида при ХСН снижается лишь незначительно, диуретическое действие его более плавное; калийуретическое действие менее выражено, он реже вызывает феномен «рикошета» [17, 18]. Стандартные дозы торасемида при терапии ХСН составляют 10–20 мг/сут. Возможно увеличение дозы до 100 мг/сут.

В одном из первых плацебо-контролируемых исследований эффективности торасемида в дозах 5, 10 или 20 мг в течение 7 дней у пациентов с СН II–III функционального класса (ФК) [17] было показано, что в дозах 10 и 20 мг торасемид вызывал статистически значимое снижение массы тела по сравнению с плацебо (на 1,62 и 1,30 кг соответственно). Переносимость препарата была хорошей, частота нежелательных явлений при повышении дозы не увеличивалась.

К. Muller и соавт. [19] в проспективном рандомизированном исследовании сопоставили влияние торасемида и фуросемида на КЖ и частоту госпитализаций у 237 пациентов с ХСН. Лечение продолжалось 9 мес. Терапия торасемидом обеспечивала более значительное улучшение переносимости физических нагрузок и КЖ больных, хотя частота госпитализаций по поводу СН достоверно не различалась между группами.

В открытом исследовании у 234 больных с ХСН были сопоставлены результаты 12-месячной терапии торасемидом или фуросемидом [20]. Улучшение переносимости фи-

зических нагрузок наблюдалось у 62% пациентов, лечившихся торасемидом, и 55% больных, принимавших фуросемид. Была отмечена тенденция к большей эффективности в отношении клинических симптомов ХСН: периферические отеки, одышка, влажные хрипы в легких, никтурия и др. Лечение торасемидом сопровождалось более значительным уменьшением индексов одышки и утомляемости, хотя достоверная разница между группами была выявлена только при оценке утомляемости через 2, 8 и 12 мес. У пациентов, получавших торасемид, частота госпитализаций по поводу СН оказалась ниже, чем у больных группы фуросемида (17 и 39% соответственно); $p < 0,01$. Сходные результаты были получены при анализе частоты госпитализаций в связи с сердечно-сосудистыми причинами (44 и 59%; $p = 0,03$) и длительности пребывания пациентов в стационаре в связи с СН (106 и 296 дней); $p = 0,02$.

Результаты этого исследования были подтверждены при ретроспективном анализе 12-месячного опыта применения торасемида и фуросемида в Швейцарии и Германии более чем у 1200 пациентов с СН [21]. В обеих странах частота госпитализаций при лечении торасемидом была ниже (3,6 и 1,4% в Швейцарии и Германии, соответственно), чем при применении фуросемида (5,4 и 2,0%). Причинами более частых госпитализаций в швейцарском исследовании были пожилой возраст обследованных больных и длительность СН. Применение торасемида позволило снизить общие затраты на лечение пациентов примерно в 2 раза за счет сокращения среднего количества дней, проведенных ими в стационаре.

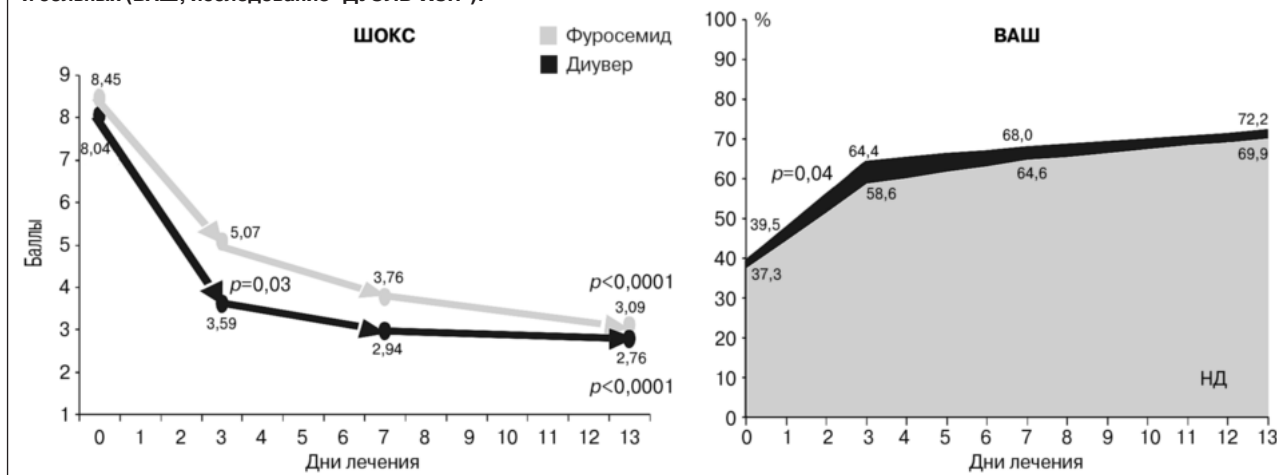
Изучению эффективности и безопасности неинтенсивного режима дегидратации торасемидом по сравнению с фуросемидом в терапии больных с декомпенсированной ХСН было посвящено многоцентровое рандомизированное сравнительное исследование «ДУЭЛЬ-ХСН» [22, 23]. В исследование были включены 470 пациентов с ХСН II–IV ФК с явлениями декомпенсации (гипергидратации). В исследовании приняли участие 30 клинических центров из 23 городов Российской Федерации. В качестве торасемида применялся препарат Диувер. Стартовая доза препарата составляла 20 мг/сут с возможностью титрования по необходимости и на усмотрение лечащих врачей. В итоге средняя доза торасемида в активной фазе составила 21,7 мг. Перед выпиской средняя доза составляла 14,5 мг/сут. В группе сравнения больным назначалась терапия фуросемидом, начиная с дозы 80,0 мг/сут, и возможностью ее коррекции по мере необходимости и на усмотрение лечащих врачей. В итоге средняя доза фуросемида составила 75,6 мг. Перед выпиской средняя доза торасемида составила 50,4 мг/сут.

Начиная с первого же дня лечения, потеря массы тела была большей в группе терапии торасемидом, причем, начиная со 2 сут лечения, эти различия приобретали достоверный характер. В итоге потеря массы тела около 4 кг, устранение симптомов гидрогидратации было достигнуто к 7-му дню в группе торасемида и к 12-му дню – в группе фуросемида, при разнице в скорости наступления компенсации в 5 дней.

На рисунке представлена динамика клинического состояния больных в процессе наступления компенсации. Как видно, объективная тяжесть состояния, выраженная в баллах по Шкале оценки клинического состояния (ШОКС), к концу лечения достоверно снижалась в обеих группах. Однако скорость наступления облегчения была большей в группе терапии торасемидом. Практически аналогично менялось восприятие больными симптомов заболевания по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Как и следовало ожидать, в обеих группах пациентов улучшение клинического состояния параллельно сопровождалось увеличением толерантности к нагрузкам. При лечении обоими мочегонными препаратами происходило достоверное снижение как АД, так и частоты сердечных сокращений.

При общей оценке достижения компенсации без осложнений и необходимости перевода больных на внутривен-

Динамика клинического состояния в процессе достижения компенсации в течение 14 дней лечения, по мнению врачей (ШОКС) и больных (ВАШ; исследование «ДУЭЛЬ-ХСН»).



ное введение мочегонных полная компенсация достигалась у 94,8% на терапии торасемидом и у 86,1% ($p<0,01$) при лечении фуросемидом. По факту сохранения III–IV ФК ХСН эффективность терапии торасемидом равнялась 83,7% против 72,1% в группе фуросемида ($p<0,01$).

Наиболее крупным сравнительным исследованием торасемида до настоящего времени является открытое рандомизированное исследование TORIC (TORasemide in Congestive heart failure), в котором сравнивали фиксированные дозы 40 мг/сут фуросемида и 10 мг/сут торасемида у 1377 пациентов с ХСН II–III ФК [18]. Торасемид по эффективности превосходил фуросемид и другие диуретики. Так, уменьшение ФК по NYHA (New York Heart Association) было отмечено у 45,8 и 37,2% больных двух групп, соответственно ($p=0,00017$). Кроме того, торасемид реже вызывал гипокалиемию, частота которой в конце исследования в двух группах составила 12,9 и 17,9% ($p=0,013$).

В процессе работы была доказана достоверно более низкая (2,2% против 4,5% в группе сравнения; $p<0,05$) общая и сердечно-сосудистая смертность в группе пациентов, принимавших торасемид. Таким образом, это крупное исследование продемонстрировало более высокую клиническую эффективность и безопасность торасемида по сравнению с таковыми фуросемида.

Таким образом, торасемид по результативности в лечении СН по крайней мере не уступает фуросемиду. Более того, в некоторых исследованиях он имел преимущества перед последним.

В ряде случаев, при тяжелой СН, сопровождающейся нарушением функции почек и абсорбции фуросемида в желудочно-кишечном тракте, фуросемид целесообразно заменять торасемидом, так как его биодоступность в этих случаях, по данным исследования D.Vargo и соавт. [24], не изменяется.

Торасемид включен в Рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов и в Руководство по диагностике и ведению хронической недостаточности кровообращения у взрослых Американской коллегии кардиологов [25, 26].

Петлевые диуретики являются средствами выбора в терапии отеков и АГ у больных с острой и хронической болезнью почек. Препараты этой группы сохраняют эффективность даже при терминальной ПН, в то время как диуретическое действие тиазидных диуретиков утрачивается при снижении СКФ <30 мл/мин. Поскольку при ХПН количество действующих нефронов уменьшается, для достижения необходимого диуреза используются значительно большие дозы петлевых диуретиков, чем у пациентов с нормальной функцией почек.

Важным преимуществом торасемида является то, что транспорт его к клеткам толстого восходящего сегмента

петли Генле во многом осуществляется с током крови. Именно поэтому его диуретическое и натрийуретическое действие меньше зависит от величины СКФ. Установлено, что фармакокинетические параметры торасемида не меняются при III (СКФ 30–59 мл/мин) и IV (СКФ 15–29 мл/мин) стадиях хронической болезни почек. $T_{1/2}$ и длительность действия торасемида не изменяется по сравнению с лицами, имеющими нормальную функцию почек, а кумуляции препарата при ПН не происходит [27]. Как и другие петлевые диуретики, торасемид при ПН назначают в более высоких дозах (100–200 мг/сут и более). Важным представляется и то, что у торасемида более, чем у фуросемида, выражена зависимость эффекта от дозы; следовательно, применение высоких доз торасемида, часто необходимое при лечении пациентов с ХПН, более перспективно, чем назначение высоких доз фуросемида. У больных с нарушенной функцией почек разница между эффективными дозами торасемида и фуросемида уменьшается за счет кумуляции последнего.

В исследовании, определявшем дозу торасемида, необходимую для сохранения диуретического ответа при замене фуросемида у больных с тяжелой ХПН пациентов, получавших фуросемид в дозе 500 мг, переводили на прием торасемида в дозах 100 или 200 мг или продолжали терапию фуросемидом в дозе 250 мг в течение 14 дней [28]. В дозе 100 мг торасемид несколько уступал фуросемиду по влиянию на диурез и экскрецию натрия с мочой, однако в дозе 200 мг препарат давал более выраженный эффект.

При сопоставлении диуретической и антигипертензивной эффективности торасемида и фуросемида у пациентов с ХПН [29] показано, что терапия в течение 3 нед обоими препаратами привела к сопоставимому возрастанию натрийуреза и снижению АД.

Таким образом, торасемид по эффективности и безопасности сопоставим с фуросемидом у больных с ПН. Следует учитывать, что такие пациенты нуждаются в более высоких дозах петлевых диуретиков (100–200 мг торасемида).

Помимо более длительного диуретического эффекта его эффективности при длительном применении у больных АГ на фоне снижения СКФ в проводившихся исследованиях отмечаются и ряд других важных свойств, выделяющих торасемид не только среди петлевых диуретиков, но и всего класса диуретических средств.

В экспериментальных и клинических исследованиях продемонстрировано торможение миокардиального фиброза при применении торасемида. Морфологическое исследование ткани миокарда межжелудочковой перегородки, полученной при биопсии у пациентов с ХСН II–IV ФК, выявило достоверное уменьшение экспрессии проколлагена I-го типа и коллагена I-го типа в группе, принимавшей торасемид; у тех, кому назначали фуросе-

мид, указанные изменения отсутствовали. Прием торасемида, но не фуросемида, сопровождается угнетением карбокситерминальной протеиназы проколлагена 1-го типа – фермента, обуславливающего внеклеточное накопление коллагена в миокарде, активируемое избытком альдостерона [23, 32].

Лечение торасемидом пациентов с ХСН не сопровождается ростом плазменной концентрации норадреналина, в то время как при применении азосемида наблюдалось достоверное увеличение этого показателя (370 ± 170 до 481 ± 247 пг/мл, $p < 0,05$). Таким образом, торасемид в отличие от большинства других петлевых диуретиков не усугубляет нежелательную у пациентов с ХСН и/или стойким снижением СКФ гиперактивацию симпатической нервной системы [33].

У торасемида значительно меньшее по сравнению с другими диуретиками влияние на экскрецию калия с мочой. В крупном исследовании TORIC частота гипокалиемии, отмеченная при применении торасемида, оказалась достоверно ниже, чем при использовании фуросеми-

да [18]. Минимальный риск возникновения гипокалиемии при назначении торасемида, отсутствие гиперактивации симпатической нервной системы, способность уменьшать выраженность миокардиального ремоделирования во многом позволяют объяснить положительное влияние торасемида на долгосрочный прогноз пациентов с ХСН.

Таким образом, торасемид является эффективным петлевым диуретиком. Высокая биодоступность и более длительная продолжительность действия делают применение торасемида при ряде патологических состояний более предпочтительным, чем использование традиционных диуретиков. Торасемид – перспективное средство для лечения АГ как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими антигипертензивными препаратами. Побочные эффекты торасемида количественно и качественно не отличаются от побочных эффектов других диуретиков. Препарат даже при длительном назначении в дозе до 10 мг/сут практически не влияет на уровень калия крови и метаболизм липидов [15]. Все эти свойства делают возможным его широкое применение в клинической практике.

Литература/References

- Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Дифференциальная медикаментозная терапия при артериальной гипертензии. Consilium Medicum. 2001; 3 (10): 83. / Preobrazhenskii D.V., Sidorenko B.A. Differentsial'nai medikamentoznaia terapiia pri arterial'noi gipertenzii. Consilium Medicum. 2001; 3 (10): 83. [in Russian]
- Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Шатунова И.М., Марьенич А.В. Место диуретиков в лечении АГ. М.: Индап, 2000. / Preobrazhenskii D.V., Sidorenko B.A., Shatunova I.M., Ma'nenich A.V. Mesto diuretikov v lechenii AG. M.: Indap, 2000. [in Russian]
- Горбунов В.М., Оганов Р.Г. Торасемид – петлевой диуретик с особыми свойствами. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2006; 5 (5). / Gorbunov V.M., Oganov R.G. Torasemid – petlevoi diuretik s osobymi svoistvami. Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2006; 5 (5). [in Russian]
- Dunn CJ, Fitton A, Brogden RN. Torasemide. Review of its pharmacology and therapeutic use. Drugs 1995; 49: 121–42.
- Brater DC. Torasemide. In: F.Messeri (ed.). Cardiovascular drug therapy. 2th edition. Philadelphia, 1996; p. 402–12.
- Achhammer I, Metz P. Low dose loop diuretics in essential hypertension: Experience with torasemide. Drugs 1991; 41 (Suppl. 3): 80–91.
- Porcellati C, Verdecchia P, Schillaci G et al. La torasemide, nuovo diuretico dell'ansa, nell trattamento dell'ipertensione arteriosa: Studio con trola to in doppla cecita. BasRazion Terapiia 1990; 20: 407–10.
- Baumgart P, Walger P, Von Eiff M, Achhammer I. Long-term efficacy and tolerance of torasemide in hypertension. In: Progress in pharmacology and Clinical Pharmacology. Stuttgart: Gustav-Fischer-Verlag, 1990; 8: 169–81.
- Spannbrucker N, Achhammer I, Metz P, Glocke M. Comparative study on the hypertensive efficacy of torasemide and indapamide in patients with essential hypertension. Drug Res 1988; 38 (1): 190–3.
- Reyes AJ, Chiesa PD, Santucci MR et al. Hydrochlorothiazide versus a nondiuretic dose of torasemide as once daily antihypertensive monopharmacotherapy in elderly patients: randomized and double-blind study. In: Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology. Stuttgart: Gustav-Fischer-Verlag, 1990; 8: 183–209.
- Boelke T, Piesche L. Influence of 2,5–5 mg torasemide o.d. versus 25–50 mg HCTZ/50–100 triamterene o.d. on serum parameters in elderly patients with mild to moderate hypertension. In: Diuretics IV: Chemistry, Pharmacology and clinical Applications. Amsterdam: Excerpta Medica, 1993; p. 279–82.
- Achhammer I, Eberhard R. Comparison of serum potassium levels during long-term treatment of hypertension patients with 2,5 mg torasemide o.d. or 50 mg triamterene/25 mg hydrochlorothiazide o.d. In: Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology. Stuttgart: Gustav-Fischer-Verlag, 1990; 8: 211–20.
- Boelke T, Achhammer I, Meyer-Sabellek W.A. Blutdrucksenkung und metabolische Veränderungen bei essentiellen Hypertonikern nach Langzeitgabe unterschiedlicher Diuretika. Hochdruck 1990; 9: 40–1.
- Fortuno A, Muniz P, Ravassa S et al. Torasemide inhibits angiotensin II-induced vasoconstriction and intracellular calcium increase in the aorta of spontaneously hypertensive rats. Hypertension 1999; 34: 138–43.
- Boelke T, Achhammer I. Torasemide: review of its pharmacology and therapeutic use. Drugs of today 1994; 8: 1–28.
- Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. 3-е изд. М., 2005. / Metelitsa V.I. Spravochnik po klinicheskoi farmakologii serdechno-sosudistykh lekarstvennykh sredstv. 3-e izd. M., 2005. [in Russian]
- Patterson J, Adams K, Applefeld M et al. Oral torsemide in patients with chronic congestive heart failure: effects on body weight, edema, and electrolyte excretion. Torasemide Investigators Group. Pharmacotherapy 1994; 14 (5): 514–21.
- Cosin J, Diez J and TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. Eur J Heart Fail 2002; 4 (4): 507–13.
- Muller K, Gamba G, Jaquet F, Hess B. Torasemide vs. furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV – efficacy and quality of life. Eur J Heart Fail 2003; 5 (6): 793–801.
- Murray M, Deer M, Ferguson J et al. Open-label randomized trial of torsemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure. Am J Med 2001; 111 (7): 513–20.
- Spannheimer A, Muller K, Falkenstein P et al. Long-term diuretic treatment in heart failure: are there differences between furosemide and torasemide? Schweiz Rundsch Med Prax 2002; 91 (37): 1467–75.
- Мареев В.Ю., Выгодин В.А., Беленков Ю.Н. Диуретическая терапия Эффективными дозами пероральных диуретиков торасемида (Диувер) и фуросемида в лечении больных с обострением Хронической Сердечной Недостаточности (ДУЭЛЬ-ХСН). Сердечная недостаточность. 2011; 1: 3–10. / Mareev V.Iu., Vygodin V.A., Belenkov Iu.N. Diureticheskaia terapiia Effektivnymi dozami peroral'nykh diuretikov torasemida (Diuver) i furosemda v lechenii bol'nykh s obostreniem Khronicheskoi Serdechnoi Nedostatochnosti (DUEL'-KhSN). Serdechnaia nedostatochnost'. 2011; 1: 3–10. [in Russian]
- Агеев Ф.Т., Жубрина Е.С., Середенникова Е.М. и др. Сравнительная эффективность и безопасность длительного применения торасемида и фуросемида у больных с компенсированной сердечной недостаточностью. Влияние на маркеры фиброза миокарда. Сердечная недостаточность. 2013; 14 (2). / Ageev F.T., Zhubrina E.S., Seredenina E.M. i dr. Sravnitel'naiia effektivnost' i bezopasnost' dlitel'nogo primeneniia torasemida i furosemda u bol'nykh s kompensirovannoi serdechnoi nedostatochnosti'u. Vlianie na markery fibroza miokarda. Serdechnaia nedostatochnost'. 2013; 14 (2). [in Russian]
- Vargo DL, Kramer WG, Black PK et al. Bioavailability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of torsemide and furosemide in patients with congestive heart failure. Clin Pharmacol Ther 1995; 57 (6): 601–9.
- Swedberg K, Cleland C, Dargie H et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure: full text (update 2005). The Task Force for the diagnosis and treatment of CHF of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2005. Doi: 10.1093/eurheartj/ehi 205.
- ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of chronic heart Failure in the Adult. Circulation. J Am Heart Assoc 2009.
- Risler T, Kramer B, Muller G. The efficacy of diuretics in acute and chronic renal failure. Focus on torasemide. Drugs 1991; 41 (Suppl. 3): 69–79.
- Kult J, Hacker J, Glocke M. Comparison of efficacy and tolerance of different oral doses of torasemide and furosemide in patients with advanced chronic renal failure. Arznt-Forsch/Drug Res 1998; 38: 212–4.
- Vasavada N, Saha C, Agarwal R. A double-blind randomized crossover trial of two loop diuretics in chronic kidney disease. Kidney Int 2003; 64 (2): 632–40.
- Gerbes A, Bertheau-Reitha U, Falkner C et al. Advantages of the new loop diuretic torasemide over furosemide in patients with cirrhosis and ascites. A randomized, double blind cross-over trial. J Hepatol 1993; 17 (3): 353–8.
- Fiaccadori F, Pedretti G, Pasetti G et al. Torasemide versus furosemide in cirrhosis: a long-term, double-blind, randomized clinical study. Clin Invest 1993; 71 (7): 579–84.
- Фомин В.В. Свойства антагониста альдостерона у петлевого диуретика: случайность или необходимость? Справ. поликли. врача. 2010; 4. / Fomin V.V. Svoistva antagonista al'dosterona u petlevogo diuretika: sluchainost' ili neobkhodimost'? Sprav. poliklin. vracha. 2010; 4. [in Russian]
- Моисеев С.В. Клиническая эффективность и безопасность применения петлевого диуретика торасемида. Кардиология. 2006; 4. / Moiseev S.V. Klinicheskaiia effektivnost' i bezopasnost' primeneniia petlevogo diuretika torasemida. Kardiologiya. 2006; 4. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Кириченко Андрей Аполлонович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии №2 ГБОУ ДПО РМАПО. E-mail: andrey.apollonovich@yandex.ru

Пульсурежающая фармакотерапия у пациентов с гипертонической болезнью и хронической сердечной недостаточностью: теория и проблемы применения в реальной клинической практике

А.И.Пономарева¹, О.Г.Компаниец², Р.М.Линчак², Г.С.Иванчура³

¹ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России. 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4;

²ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России. 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3;

³ГБУЗ Краевая клиническая больница №2 Минздрава Краснодарского края. 350012, Россия, Краснодар, ул. Красных партизан, д. 6/2

Цель исследования: выяснение спектра применяемых пульсурежающих лекарственных средств у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в реальной клинической практике и соответствия врачебных назначений современным клиническим рекомендациям.

Материалы и методы. Последовательно сформирована ретроспективная выборка из историй болезни пациентов с ГБ и ХСН. Использовались источники первичной медицинской документации за 2012–2015 гг. (320 пациентов). Оценивались объем и качество пульсурежающей терапии пациентов, имеющих ГБ и ХСН.

Результаты и обсуждение. β-Адреноблокаторы (β-АБ) выписаны для 72,5% пациентов. Антагонисты кальция недигидропиридинового ряда рекомендованы 13,1%. На фоне оптимальных доз β-АБ у пациентов с ГБ и ХСН с фракцией изгнания менее 40 и частотой сердечных сокращений более 70 уд/мин ивабрадин не назначен у 81,3% пациентов, хотя именно в этих ситуациях особую актуальность приобретает этот препарат с учетом его яркого положительного влияния на жесткие конечные точки, доказанного в международных многоцентровых исследованиях.

Ключевые слова: пульсурежающая терапия, β-адреноблокаторы, антагонисты кальция, ивабрадин.

✉olga_kompaniets1@yandex.ru

Для цитирования: Пономарева А.И., Компаниец О.Г., Линчак Р.М., Иванчура Г.С. Пульсурежающая фармакотерапия у пациентов с гипертонической болезнью и хронической сердечной недостаточностью: теория и проблемы применения в реальной клинической практике. Системные гипертензии. 2016; 13 (1): 52–57.

Pharmacological therapy, slows the heart rate, in patients with hypertension and chronic heart failure: theory and application in clinical practice

A.I.Ponomareva¹, O.G.Kompaniets², R.M.Linchak², G.S.Ivanchura³

¹Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 350063, Russian Federation, Krasnodar, ul. Sedina, d. 4;

²State Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation. 101990, Russian Federation, Moscow, Petroverigskii per., d. 10, str. 3;

³Regional clinical hospital №2 of the Ministry of Health of the Krasnodar Region. 350012, Russian Federation, Krasnodar, ul. Krasnykh partizan, d. 6/2

The purpose of the study is to determine the spectrum used drugs slows the heart rate in patients with arterial hypertension and chronic heart failure in clinical practice and compliance of prescribing with clinical guidelines.

Materials and methods. Consistently formed a retrospective sample of medical records of patients with arterial hypertension and chronic heart failure. Used sources of primary medical documentation for 2012–2015 (320 patients). Estimated the amount and quality therapy slows the heart rate in patients with arterial hypertension and chronic heart failure.

Results and discussion. β-blockers prescribed for 72.5% of patients. Calcium antagonists range recommended by 13.1%. On the background of optimal doses of β-blockers in patients with arterial hypertension and chronic heart failure with the ejection fraction of less than 40 and heart rate more than 70 BPM, ivabradine is not assigned in 81.3% of patients, although it is in these situations of particular urgency is the drug given its bright positive effect on hard end points, proved in international multicenter trials.

Key words: therapy slows the heart rate, β-blockers, calcium antagonists, ivabradine.

✉olga_kompaniets1@yandex.ru

For citation: Ponomareva A.I., Kompaniets O.G., Linchak R.M., Ivanchura G.S. Pharmacological therapy, slows the heart rate, in patients with hypertension and chronic heart failure: theory and application in clinical practice. Systemic Hypertension. 2016; 13 (1): 52–57.

Согласно современным клиническим рекомендациям ведущих профессиональных сообществ фармакотерапия хронической сердечной недостаточности (ХСН) проводится независимо от основного заболевания, инициирующего это состояние. Основными причинами ХСН, составляющими более половины всех случаев, являются гипертоническая болезнь (ГБ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) или сочетание этих заболеваний. Результаты Фрамингемского исследования показали увеличение как общей, так и сердечно-сосудистой смертности пациентов с артериальной гипертензией независимо от пола и возраста при увеличении частоты сердечных сокращений (ЧСС). Так, на каждые 40 уд/мин отношение шансов смерти от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний составляло 1,68 и 1,70, а смерти от любой причины – 2,14 и 2,18 соответственно для мужчин и женщин [1]. Факт

взаимосвязи высокой ЧСС со смертностью и другими сердечно-сосудистыми исходами доказан в ряде обсервационных и эпидемиологических исследований [2–6]. Дигоксин обладает отрицательным хронотропным эффектом, однако не применяется при ГБ, показан в ряде клинических ситуаций при ХСН [10, 11]. Антагонисты кальция недигидропиридинового ряда урежают ЧСС, имея значимый антигипертензивный эффект в купе с противопоказанием при высоких стадиях ХСН [10, 11]. Блокатор f-каналов синусного узла ивабрадин (Раеном®) не противопоказан при ГБ и имеет уверенную доказательную базу позитивного влияния на течение ХСН, что связывают прежде всего с его способностью урежать ЧСС [12–14].

Цель нашего исследования – выяснение спектра применяемых пульсурежающих лекарственных средств у пациентов с ГБ и ХСН в реальной клинической практике и

соответствия врачебных назначений современным клиническим рекомендациям.

Методы исследования

Последовательно была сформирована ретроспективная выборка из историй болезни и амбулаторных карт пациентов с ГБ и ХСН. Использовались источники первичной медицинской документации за 2012–2015 гг. (320 пациентов). В данной работе оценивались объем и качество пульсурежающей терапии пациентов, имеющих ГБ и ХСН. Данные получены при выкопировке данных методом сплошной выборки.

Результаты и обсуждение

Возраст пациентов от 36 до 82 лет (средний возраст $59,2 \pm 12,1$ года), из них 102 мужчины и 212 женщин. У 56,3% зарегистрирована ХСН II–IV функционального класса (ФК) по Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association – NYHA), средняя длительность анамнеза ГБ составила $12,4 \pm 0,8$ года, средняя длительность анамнеза ХСН составила $5,8 \pm 0,6$ года. В качестве коморбидной сердечно-сосудистой патологии выступали ишемическая болезнь сердца – ИБС (14,4%), фибрилляция предсердий (8,3%), клапанные пороки сердца (5,3%), перенесенный инфаркт (1,6%), атеросклероз периферических артерий (4,4%). У 83,4% имелась сопутствующая некардиальная патология.

β -АБ выписаны для 72,5% пациентов. Приоритеты выбора врачей – бисопролол (39,2%), метопролол (9,4%), карведилол (20,7%), небиволол (15,5%), атенолол (9,5%), бетаксолол (2,6%). Антагонисты кальция недигидропиридинового ряда рекомендованы 13,1%, из них верапамил – 80,9%, дилтиазем – 7,2%. Результаты фармакоэпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что для лечения ХСН и ГБ используется широкий арсенал лекарственных средств разных групп, однако контроль уровней ЧСС и артериального давления (АД) остается недостаточным вследствие отказа от назначения β -АБ или назначения их в низких дозах [2, 15–18].

В нашем исследовании у пациентов с ХСН I ФК β -АБ назначены в 55,7% случаев, у пациентов с II–IV ФК – 85,6%, целевая ЧСС по дневнику врача или ЭКГ зарегистрирована только у 42 (27,3%) пациентов, из них оптимальные дозы β -АБ рекомендованы 38,1%. На фоне оптимальных доз β -АБ у пациентов с ГБ и ХСН с фракцией изгнания менее 40 и ЧСС ≥ 70 уд/мин ивабрадин (Раеном®) не назначен у 81,3% пациентов, хотя именно в этих ситуациях особую актуальность приобретает данный препарат с учетом его яркого положительного влияния на жесткие конечные точки, доказанного в международных многоцентровых исследованиях [19, 21]. В отличие от недигидропиридиновых антагонистов кальция и β -АБ ивабрадин (Раеном®) не обладает отрицательным инотропным эффектом [10, 11]. В исследовании SHIFT изучали влияние ивабрадина на смертность у больных с ХСН с ЧСС ≥ 70 уд/мин [22]. В исследование были включены 6558 пациентов с ХСН II–III ФК (ФВ ЛЖ $< 35\%$ и синусовым ритмом с ЧСС ≥ 70 уд/мин). Применение ивабрадина приводило к достоверному (на 18%) снижению первичной конечной точки: сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу обострения ХСН. Снижение частоты развития первичной конечной точки происходило преимущественно за счет снижения риска смерти вследствие сердечной недостаточности, уменьшения госпитализаций в связи с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности и госпитализаций по всем причинам. Эффективность ивабрадина имела дозозависимый характер. При увеличении дозы препарата до 15 мг/сут наблюдали значимое снижение частоты госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН на 25–29% [23]. Европейское общество кардиологов использует в своих руководствах показатели, соответ-

ствующие критериям исследования SHIFT – ФВ $< 35\%$ и ЧСС ≥ 70 уд/мин. Однако в настоящее время мнения экспертов о старте назначения ивабрадина несколько разнятся. В Национальных рекомендациях (2012 г.) ивабрадин рекомендуют назначать пациентам с ХСН при ФВ ЛЖ $< 40\%$ и ЧСС ≥ 70 уд/мин. Европейское агентство по контролю за применением лекарственных препаратов, ориентируясь на данные субанализов, рекомендует назначать ивабрадин при ЧСС ≥ 75 уд/мин.

В субисследовании SHIFT в 2013 г. анализ эффективности и безопасности лечения ивабрадином пациентов с тяжелым течением ХСН. У пациентов с ФВ ЛЖ $< 20\%$ и ЧСС ≥ 75 уд/мин ивабрадин приводил к снижению на 25% ($p=0,045$) риска развития первичной конечной точки (смерть по сердечно-сосудистой причине и госпитализации по поводу обострения ХСН), риск сердечно-сосудистой смерти уменьшался на 32% ($p=0,034$) и частота госпитализаций по поводу ХСН – на 30% ($p=0,034$) [17]. Уменьшение индекса конечно-систолического объема ЛЖ на фоне ивабрадина не зависит от применения β -АБ, этиологии ХСН и величины ФВ ЛЖ. Эксперты зарубежных и отечественных профессиональных кардиологических сообществ в клинических рекомендациях по сердечной недостаточности рекомендуют включать ивабрадин в схему лечения ХСН независимо от ее этиологии, с целью дополнительного снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций, обусловленных декомпенсацией ХСН и уменьшением клинической симптоматики [8, 9]. β -АБ достоверно снижают риск смерти [24], поэтому, согласно отечественным и международным рекомендациям, терапию ХСН следует начинать с этой группы препаратов, увеличивая дозы до максимально переносимых, и при невозможности дальнейшей титрации доз β -АБ присоединять к лечению ивабрадин. Анализ зависимости величины урежения ЧСС от дозы ивабрадина проводился при постепенном увеличении дозы ивабрадина до 20 мг 2 раза в сутки и выявил тенденцию к достижению эффекта «плато» (отсутствие нарастания терапевтического эффекта при дальнейшем увеличении дозы препарата), это снижает риск развития выраженной брадикардии (ЧСС < 40 уд/мин), что отражено в инструкции к препарату [10].

В анализируемой выборке медицинской документации дигоксин назначен 17,8% пациентов, преимущественно с высокими степенями сердечной недостаточности, при этом у большинства лиц старше 65 лет – в дозе 1 таблетка 1 раз в сутки. Обращает на себя внимание низкий контроль содержания калия в плазме при сочетании дигоксина с диуретиками в амбулаторном звене медицинской помощи. Нет контроля калия в динамике у 2 пациентов с бронхиальной астмой, принимающих β -адреномиметики, не снижена доза у пациента, принимающего дигоксин и верапамил. Комбинацию дигоксина с амиодароном принимали 8 пациентов, у 6 из них не снижена доза дигоксина [8, 11].

Обращает на себя внимание выписка блокаторов ренин-ангиотензиновой системы, назначенных у 90% пациентов. Так, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) назначены в 67,5% случаев, преимущественно эналаприл (50,0%), лизиноприл (22,2%), периндоприл (16,7%) и рамиприл (11,1%). Сартаны применялись у 22,5% пациентов, лозартан, валсартан и телмисартан – у 52,2, 36,1 и 11,1% пациентов соответственно. Целевой уровень АД достигнут только у 42,5% пациентов. У пациентов с ГБ в условиях стойкой гиперактивации ренин-ангиотензиновой системы существенно возрастает активность альдостерона, обуславливающего задержку натрия и осмотически связанной воды. Помимо этого избыточная продукция альдостерона всегда обуславливает значительное увеличение скорости ремоделирования органов-мишеней и связанное с этим нарастание риска сердечно-сосудистых осложнений [25, 26]. Ингибиторы альдостерона (спиронолактон или эплеренон) рекомен-

дованы у 21,3% пациентов с ХСН II–IV ФК. Назначение блокаторов минералокортикоидных рецепторов пациентам с ГБ особенно рекомендуется экспертами ведущих кардиологических сообществ при наличии симптомной ХСН II–IV ФК на фоне перенесенного инфаркта миокарда со снижением ФВ $\leq 35\%$ или при сохранной систолической функции и неэффективности комбинированной терапии ИАПФ и β -АБ. В то же время одним из недостатков наиболее часто применяемого антиальдостеронового диуретика спиронолактона является его короткое действие, требующее дополнения препаратами, обеспечивающими суточный контроль АД, поэтому необходимо информировать врачей о приоритетности эплеренона.

В нашем исследовании не зафиксировано ни одного случая сочетания препаратов из одной клинико-фармакологической группы, а также β -АБ и недигидропиридинового антагониста кальция. В трех случаях ивабрадин назначен совместно с недигидропиридиновыми антагонистами кальция, у двух пациентов – с амиодароном. Четыре пациента получали ИАПФ в составе фиксированной комбинации и одномоментно сартан.

Результаты рандомизированного клинического исследования BEAUTIFUL [27] демонстрируют, что у больных с ИБС и дисфункцией ЛЖ повышение ЧСС >70 уд/мин по сравнению с пациентами с ЧСС <70 уд/мин ассоциируется с увеличением риска смерти по сердечно-сосудистой причине на 34% и госпитализациями в связи с обострением ХСН – на 53%. В отечественных и европейских рекомендациях по ведению стенокардии напряжения обозначено предпочтительным значение ЧСС 55–60 уд/мин [26]. В нашем исследовании анализ достижения целевой ЧСС у пациентов в отдельной выборке «ГБ+ИБС+ХСН» свидетельствует о регистрации таких цифр по дневнику врача и/или ЭКГ только у 36,9% пациентов, причем у большинства из них (72,4%) доза β -АБ не титрована до оптимальной, 2 пациента принимали пролонгированный верапамил без указания в медицинской документации о противопоказании и/или непереносимости β -АБ. В ряде случаев, несмотря на отсутствие целевой ЧСС, у пациентов с ИБС не назначен ивабрадин. Известно, что положительное действие ивабрадина (препарата Раеном®) проявляется удлинением диастолы, улучшением наполнения желудочков, увеличением ударного объема и времени коронарной перфузии, снижением потребности миокарда в кислороде [29, 30].

Первые же исследования ивабрадина в дозе 10 мг 2 раза в сутки показали дозозависимое снижение ЧСС в покое и на фоне физической нагрузки на 15 и 14 уд/мин соответственно в сравнении с плацебо. Зарегистрировано увеличение времени до появления 1 мм депрессии сегмента ST по данным ЭКГ и времени до возникновения лимитирующей стенокардии при физической нагрузке на фоне минимального уровня концентрации ивабрадина в крови. Увеличилось время до возникновения приступа стенокардии, общее увеличение объема выполненной работы или снижение величины двойного произведения (ДП) = ЧСС $\times$ АД.

Необходимо отметить, что ивабрадин не снижает значимо АД, являясь по сути единственным препаратом с отрицательным хронотропным эффектом, позволяющим достичь целевой ЧСС при ИБС или ХСН вне рисков гипотензии. Этот факт, вероятно, послужит предметом дальнейшего изучения деталей действия этого препарата. Отсутствие снижения АД у ивабрадина, несмотря на сопоставимое с другими группами препаратов, урежение пульса требует дополнительного изучения, так как не может быть объяснено с позиций закономерностей взаимосвязей ЧСС и АД. Общеизвестно, что среди факторов, формирующих уровень артериального давления, наиболее значимыми являются общее периферическое сопротивление и минутный объем крови, в свою очередь детерминирующийся инотропной характеристикой сердца, ЧСС и объемом циркулирующей

крови. Из закономерностей, определяющих уровень АД, логично вытекает, что клинико-фармакологические группы препаратов с отрицательным хронотропным эффектом должны снижать систолическое артериальное давление. Так, β -АБ за счет пульсурежающего действия снижают АД, даже несмотря на повышение общего периферического сопротивления [10, 11]. Недигидропиридиновые антагонисты кальция снижают и ЧСС, и АД [10, 11]. Отсутствие снижения давления на дигоксине логично объясняется как его слишком слабым пульсурежающим влиянием на синусный узел, так и усилением сокращения сердца, что компенсаторно поддерживает минутный объем крови и уровень АД [10, 11]. Почему ивабрадин не снижает АД при достаточно выраженном отрицательном хронотропном влиянии, остается загадкой. В отношении ивабрадина в доступной нам литературе фактов целенаправленного изучения и осмысления отсутствия его гипотензивного действия не найдено. Помимо вышеизложенного, представляется, что изучение ивабрадина может продвигаться еще в двух направлениях: поиск тех механизмов действия, которые помимо пульсурежения обеспечивают лучшую выживаемость при ХСН, а также попытки изучения возможностей применения препарата при других сердечно-сосудистых заболеваниях. В частности, нельзя до проведения проспективно спланированных исследований исключить возможность позитивного влияния ивабрадина на прогноз неосложненной ГБ при длительном приеме, несмотря на отсутствие у этого препарата антигипертензивного действия. В настоящее время нет полной уверенности в том, что β -АБ при ГБ без ХСН улучшают прогноз только за счет урежения ЧСС и снижения АД. Проведя параллель с недигидропиридиновыми антагонистами кальция понимаем, что яркое урежение ЧСС и снижение АД блокадой кальциевых каналов не привело к столь существенному снижению смертности и осложнений, как применение β -АБ, при этом логично предположить низкую значимость отрицательного инотропного эффекта антагонистов кальция у пациентов с ГБ без ХСН. Следовательно, самые значимые эффекты пульсурежающей терапии при ГБ определяются не только уменьшением количества потенциалов действия в синусном узле, но и другими механизмами. Какими? Общеизвестно, что при ХСН β -АБ влияют, в частности, на нейрогуморальную составляющую патологического процесса. А при ГБ без ХСН? Возможно, нейрогуморальная модель β -АБ срабатывает «на опережение» до развития признаков ХСН, позволяющих верифицировать клинический диагноз? Не исключены также плейотропные негемодинамические эффекты и у ивабрадина, что требует дальнейшего изучения.

Предположительно, аналогично ГБ самые значимые эффекты пульсурежающей терапии на конечные точки при ХСН также определяются не только самим уменьшением количества потенциалов действия в синусном узле, но и другими механизмами. В частности, дигоксин урежает ЧСС, но не продлевает жизнь, что показано в исследовании DIG [31]. Результаты исследования AFFIRM свидетельствовали о том, что прием дигоксина сопровождался статистически значимым увеличением риска смерти от любой причины (рассчитанное отношение риска – ОР 1,41 при 95% доверительном интервале – ДИ от 1,19 до 1,67; $p < 0,001$), а также риска смерти от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (рассчитанное ОР 1,35 при 95% ДИ от 1,06 до 1,71; $p = 0,016$) и риска смерти от аритмий (рассчитанное ОР 1,61 при 95% ДИ от 1,12 до 2,30; $p = 0,009$); причем общая смертность увеличивалась как у больных без сердечной недостаточности, так и у больных с сердечной недостаточностью. При использовании дигоксина по сравнению с его отсутствием общая смертность увеличивалась на 41% [32]. Таким образом, представляется, что сам факт фармако-

логического пульсурежения, в частности, урежения желудочковых сокращений при фибрилляции предсердий, не является гарантией оптимального влияния на конечные точки. Крайне важно в лекарственных препаратах наличие дополнительных механизмов, улучшающих прогноз и/или отсутствие в фармакодинамике негативных патофизиологических составляющих, сглаживающих позитивный эффект.

Интересно отметить, что при ИБС и ГБ в арсенале врача имеются лекарственные средства, улучшающие прогноз, не влияя непосредственно на целевые параметры-мишени гемодинамики. Так, при ИБС это статины, антитромботические препараты, триметазидин. Ведение пациентов с ХСН любой этиологии также предусматривает обязательное назначение блокаторов альдостерона, ренин-ангиотензиновой и симпатoadrenalовой систем, причем приемлемо в дозах, не изменяющих гемодинамические показатели. В фармакотерапии неосложненной ГБ, в отличие от ИБС и ХСН, в настоящее время нет лекарственного средства, улучшающего прогноз без влияния на гемодинамический целевой показатель – уровень АД. Если у пациента нет ХСН и имеется только неосложненная ГБ, будет ли ивабрадин снижать смертность? Известно, что ЧСС является не только маркером тяжести заболевания, но и независимым предиктором фатальных событий при АГ [1, 32, 33], а также у лиц с предгипертонией [1, 34–37].

Факты пульсурежающего действия ивабрадина [10, 11, 38, 39], изменение показателя LF/HF, указывающего на оптимизацию симпато-парасимпатического баланса [40], повышение сократительной способности миокарда при длительном применении благодаря прямому воздействию на кардиомиоциты желудочков и предсердий (длительная адаптация связывания кальция в связи с повышением экспрессии FKBP12/12,6, недостаток которого является потенциальным триггером дисфункции желудочков) [41–43], замедление миокардиального фиброза и увеличение васкуляризации миокарда [44], снижение С-реактивного белка и уровня мозгового натрийуретического пептида [45], способность ивабрадина снижать скорость распространения пульсовой волны [46], возможно, обеспечат влияние на конечные точки и/или отсрочат появление ХСН при длительном приеме у пациентов с неосложненной ГБ, что требует дальнейшего изучения.

В нашем исследовании наряду с достаточно активным назначением ИАПФ и сартанов отмечена инертность врачей в использовании препаратов пульсурежающего действия, прежде всего β -АБ и ивабрадина. Фармакоэкономическая доступность препаратов обеспечивается появлением новых дженериков, в частности, ивабрадина с торговым названием Раеном® в отношении прямой стоимости является доминирующей альтернативой в сравнении с оригинальным. В нашем исследовании не зафиксировано ни одного случая сочетания препаратов из одной клинико-фармакологической группы, а также β -АБ и недигидропиридинового антагониста кальция. В трех случаях ивабрадин назначен совместно с недигидропиридиновыми антагонистами кальция, у двух пациентов с амиодароном. Четыре пациента получали ИАПФ в составе фиксированной комбинации и одновременно сартан. Таким образом, с точки зрения клинической фармакологии необходима фокусировка внимания врачей практического здравоохранения на параметре ЧСС и назначении лекарственных средств с отрицательным хронотропным эффектом в соответствии с результатами доказательной медицины, клиническими рекомендациями ведущих профессиональных сообществ и актуальными инструкциями к лекарственным средствам, в частности, к информации о взаимодействии с другими группами клинико-фармакологических средств, сроках и методах контроля безопасности их применения.

Литература/References

- Gillman M, Kannel W, Belanger A et al. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: The Framingham study. *Am Heart J* 1993; 125: 1148–54.
- Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC et al. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005; 26 (10): 967–74.
- Gillum R, Makuc D, Feldman J. Pulse rate, coronary heart disease, and death: The NHANES I epidemiologic follow-up study. *Am Heart J* 1991; 121: 172–7.
- Оганов Р.Г., Константинов В.В., Капустина А.В. и др. Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования. *Кардиология*. 2005; 45 (10): 45–50. / Oganov R.G., Konstantinov V.V., Kapustina A.V. i dr. Chastota pul'sa i smertnost' ot serdechno-sosudistykh zabolevaniy u rossiiskikh muzhchin i zhenshchin. Rezul'taty epidemiologicheskogo issledovaniya. *Kardiologiya*. 2005; 45 (10): 45–50. [in Russian]
- Bramah N, Singh Morbidity and Mortality in Cardiovascular Disorders: Impact of Reduced Heart Rate. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2001; 6 (4): 313–31.
- Benetos A, Thomas F, Bean K et al. Resting heart rate in older people: a predictor of survival to 85. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 284–5.
- Green SJ, Vaduganathan M, Wilcox JE et al. The prognostic significance of heart rate in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction in sinus rhythm. *Heart Failure* 2013; 6: 488–96.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2013 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *Eur Heart J*. Doi:10.1093/eurheartj/ehf151 (inpress)
- 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. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787–847.
- Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Сердечная недостаточность. 2013; 14 (7): 379–472. / Natsional'nye rekomendatsii OSSN, RKO i RNMOT po diagnostike i lecheniiu KhSN (chetvertyy peresmotr). *Serdechnaia nedostatochnost'*. 2013; 14 (7): 379–472. [in Russian]
- Государственный реестр лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru/> / Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. <http://grls.rosminzdrav.ru/> [in Russian]
- Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. XVII. М.: Видокс, 2016. / Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formuliarnaya sistema). Vyp. XVII. M.: Vidoks, 2016. [in Russian]
- Лопатин Ю.М. Ингибитор If-каналов ивабрадин в лечении больных хронической сердечной недостаточностью: время дебатов прошло, пора действовать. *Рос. кардиол. журн.* 2012; 4 (96): 6–11. / Lopatin Yu.M. Ingibitor If-kanalov ivabradin v lechenii bol'nykh khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti'u: vremya debatov proshlo, pora deistvovat'. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2012; 4 (96): 6–11. [in Russian]
- Белоусов Ю.Б., Манешина О.А., Ерофеева С.Б. Новый взгляд на контроль частоты сердечных сокращений в снижении смертности пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: возможности ивабрадина, нового ингибитора If тока. *Кардиоваск. терапия и профилактика*. 2007; 6 (6): 58–68. / Belousov Yu.B., Maneshina O.A., Erofeeva S.B. Novyy vzgliad na kontrol' chastoty serdechnykh sokrashchenii v snizhenii smertnosti patsientov s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami: vozmozhnosti ivabradina, novogo ingibitora If toka. *Kardiolog. terapiya i profilaktika*. 2007; 6 (6): 58–68. [in Russian]
- Шалаев С.В., Кремнева Л.В., Абатурова О.В. Пульсурежающая терапия в лечении хронической сердечной недостаточности. Рацион. фармакотерапия в кардиологии. 2015; 11 (1): 79–84. / Shalaev S.V., Kremneva L.V., Abaturova O.V. Pul'surezhaushchaya terapiya v lechenii khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti. *Ratsion. farmakoterapiya v kardiologii*. 2015; 11 (1): 79–84. [in Russian]
- Daly C, De Stavola B, Sendon J et al. Euro Heart Survey Investigators. Predicting prognosis in stable angina – results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. *BMJ* 2006; 332 (7536): 262–7.
- Swedberg K, Komajda M, Bihl M et al. On behalf of the SHIFT investigators ivabradine and outcomes in chronic failure (SHIFT): a randomized placebo-controlled study. *Lancet*. 2010; 275: 875–85.
- Фомин И.В., Поляков Д.С. β-Адреноблокаторы: нереализованность задач или неготовность врачей в Российской Федерации к оптимизации лечения? Системные гипертензии. 2014; 10 (1): 56–63. / Fomin I.V., Polyakov D.S. β-Blockers: the lack of taskimplementation or the unwillingness of doctors in the Russian Federation to optimize the treatment? *Systemic Hypertension*. 2014; 10 (1): 56–63. [in Russian]
- Валикулова Ф.Ю., Фомин И.В., Поляков Д.С. и др. Анализ контроля частоты сердечных сокращений у пациентов с сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями в реальной амбулаторной практике. *Сердце*. 2016; 15 (2): 111–6. / Valikulova F.Yu., Fomin I.V., Polyakov D.S. i dr. Analiz kontrolya chastoty serdechnykh sokrashchenii u patsientov s sakharным диабетом i serdechno-sosudistymi zabolevaniyami v real'noi ambulatornoi praktike. *Serdtshe*. 2016; 15 (2): 111–6. [in Russian]
- Согласованное мнение экспертов Общества специалистов по сердечной недостаточности. Результаты исследования SHIFT и рекомендации по включению Кораксана в схему лечения пациентов с ХСН и синусовым ритмом. Сердечная недостаточность. 2011; 12 (2): 117–8. / Soglasovannoe mnenie ekspertov Obshchestva spetsialistov po serdechnoi nedostatochnosti. Rezul'taty issledovaniya SHIFT i rekomendatsii po vklucheniiu Koraksana v skhemu lecheniya patsientov s KhSN i sinusovym ritmom. *Serdechnaia nedostatochnost'*. 2011; 12 (2): 117–8. [in Russian]
- Ekman I, Chassany O, Komajda M et al. Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure: results from the SHIFT study. *Eur Heart J*. doi:10.1093/eurheartj/ehf343
- Tardif J-C, O'Meara E, Komajda M et al. On behalf of the SHIFT Investigators. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodeling and function: results from the SHIFT echocardiography substudy. *Eur Heart J*. doi:10.1093/eurheartj/ehf311
- Borer JS, Bohm M, Ford I et al. Effect of ivabradine on recurrent hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic systole heart failure: the SHIFT Study. *Eur Heart J* 2012; 33 (22): 2813–20.
- Bohm M, Borer S, Ford I et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol* 2013; 102 (1): 11–22.
- McAlister FA. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med* 2009; 150: 784–94.
- Барышникова Г.А., Аверин Е.Е. Альдостерон при артериальной гипертензии: новые терапевтические возможности. *Consilium Medicum*. 2013; 15 (10): 18–23. / Baryshnikova G.A., Averin E.E. Aldosteron pri arterial'noi gipertenzii: novyye terapevticheskie vozmozhnosti. *Consilium Medicum*. 2013; 15 (10): 18–23. [in Russian]
- Guichard JL, Clark D 3rd, Calhoun DA, Ahmed MI. Aldosterone receptor antagonists: current perspectives and therapies. *Vasc Health Risk Manag* 2013; 9: 321–31.
- Fox K, Ford I, Steg PG et al. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 817–21.
- Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC 2013. *Рос. кардиол. журн.* 2014; 7 (111): 7–79. / Rekomendatsii po lecheniiu stabil'noi ishemicheskoi bolezni serdtsa. ESC 2013. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2014; 7 (111): 7–79. [in Russian]
- Колчин Ю.Н., Капранова Ю.С. Клиническая эффективность и влияние ивабрадина на показатели систолической функции и ремоделирования левого желудочка у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом в сочетании с ожирением и артериальной гипертензией, сохраненной фракцией выброса левого желудочка при жестком контроле ЧСС: результаты 12-месячного наблюдения. *Сердце и сосуды*. 2013; 2 (42): 55–60. / Kolchin Yu.N., Kapranova Yu.S. Klinicheskaya effektivnost' i vlianie ivabradina na pokazateli sistolicheskoi funktsii i remodelirovaniya levogo zheludochka u patsientov s postinfarktym kardiosklerozom v sochetanii s ozhireniem i arterial'noi gipertenziei, sokhranennoi fraktsiei vybrosa levogo zheludochka pri zhestkom kontrole ChSS: rezul'taty 12-mesiachnogo nabludeniya. *Serdtshe i sosudy*. 2013; 2 (42): 55–60. [in Russian]
- Коселева Н.А., Ребров А.П. Особенности процессов ремоделирования сердца и сосудов у больных стабильной стенокардией и хронической сердечной недостаточностью на фоне 6-месячной терапии ивабрадином. *Фарматека*. 2012; 13: 96–102. / Kosheleva N.A., Rebrov A.P. Osobennosti protsessov remodelirovaniya serdtsa i sosudov u bol'nykh stabil'noi stenokardiei i khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti na fone 6-mesiachnoi terapii ivabradinom. *Farmateka*. 2012; 13: 96–102. [in Russian]
- The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 525–33.
- Whitebeck MG, Charnigo RJ, Khairy P et al. Increased mortality among patients taking digoxin-analysis from the AFFIRM study. *Eur Heart J* 2012, Nov 27.
- Julius S, Palatini P, Kjeldsen S et al. Tachycardia predicts cardiovascular events in the VALUE trial. American Society of Hypertension 2010 Scientific Meeting; May 1–4, 2010. New York, NY. Abstract LB-OR-01.
- Palatini P. Role of elevated heart rate in the development of cardiovascular disease in hypertension. *Hypertens* 2011; 58: 745–50.

36. King DE, Everett CJ, Mainous AG, Liszka HA. Long-term prognostic value of resting heart rate in subjects with prehypertension. *Am J Hypertens* 2006; 19: 796–800.
37. Palatini P, Thijs L, Staessen JA et al. Predictive value of clinic and ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension. *Arch Intern Med* 2002; 162 (20): 2313–21.
38. Rambihar S, Gao P, Teo K et al. Heart rate is associated with increased risk of major cardiovascular events, cardiovascular and all-cause death in patients with stable chronic cardiovascular disease: an analysis of ONTARGET / TRANSCEND. *Circulation* 2010; 122: A12667.
39. Абатурова О.В., Кремнева Л.В. Позиции блокатора if-каналов синусового узла – ивабрадина в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. *Уральский мед. журн.* 2015; 3 (126): 5–10. / Abaturova O.V., Kremneva L.V. Pozitsii blokatora if-kanalov sinusovogo uzla – ivabradina v lechenii serdechno-sosudistyx zabolevaniy. *Ural'skii med. zhurn.* 2015; 3 (126): 5–10. [in Russian]
40. Чичканов Г.Г., Цорин И.Б. Уменьшение частоты сокращений сердца за счет селективного специфического ингибирования if тока открывает новые возможности в лечении основных сердечно-сосудистых заболеваний. *Эксперим. и клин. фармакология.* 2013; 76 (2). / Chichkanov G.G., Tsorin I.B. Umen'shenie chastoty sokrashchenii serdtsa za schet selektivnogo spetsificheskogo ingibirovaniya if toka otkryvaet novye vozmozhnosti v lechenii osnovnykh serdechno-sosudistyx zabolevaniy. *Ekspirim. i klin. farmakologiya.* 2013; 76 (2). [in Russian]
41. Травникова Е.О., Загидуллин Н.Ш., Зулкарнеев Р.Х., Загидуллин Ш.З. Сравнение ивабрадина с метопрололом по влиянию на вариабельность ритма сердца в рандомизированном контролируемом исследовании с острой фармакологической пробой у больных с ишемической болезнью сердца. *Кардиоваск. терапия и профилактика.* 2014; 13 (S2): 115. / Travnikova E.O., Zagidullin N.Sh., Zulkarneev R.Kh., Zagidullin Sh.Z. Sravnenie ivabradina s metoprololom po vlianiyu na variabel'nost' ritma serdtsa v randomizirovannom kontroliruемом issledovanii s ostroy farmakologicheskoy probой u bol'nykh s ishemicheskoy boleznью serdtsa. *Kardiovask. terapiya i profilaktika.* 2014; 13 (S2): 115. / Travnikova E.O., Zagidullin N.Sh., Zulkarneev R.Kh., Zagidullin Sh.Z. Sravnenie ivabradina s metoprololom po vlianiyu na variabel'nost' ritma serdtsa v randomizirovannom kontroliruемом issledovanii s ostroy farmakologicheskoy probой u bol'nykh s ishemicheskoy boleznью serdtsa. *Kardiovask. terapiya i profilaktika.* 2014; 13 (S2): 115. [in Russian]
42. DiFrancesco D. Cardiac pacemaker I (f) current and its inhibition by heart rate reducing agents. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1115–22.
43. Cerbai E, Sartiani L, DePaoli P et al. The properties of the pacemaker current I(F) in human ventricular myocytes are modulated by cardiac disease. *J Mol Cell Cardiol* 2001; 33: 441–8.
44. Michels G, Brandt MC, Zagidullin N et al. Direct evidence for calcium conductance of hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels and human native If at physiological calcium concentrations. *Cardiovasc Res* 2008; 78: 466–75.
45. Schulz R, Rose J, Skyschally A, Heusch G. Bradycardic agent UL-FS 49 attenuates ischemic regional dysfunction and reduces infarct size in swine: comparison with the beta-blocker atenolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 25: 216–28.
46. Адамьян К.Г., Тумасян Л.Р., Чилингарян А.Л. Оценка влияния ивабрадина на функциональные параметры правых отделов сердца и прогноз больных с тяжелой систолической хронической сердечной недостаточностью. *Евразийский кардиол. журн.* 2012; 2: 65–72. / Adamian K.G., Tumasian L.R., Chilingarian A.L. Otsenka vliianiya ivabradina na funktsional'nye parametry pravyykh otdelov serdtsa i prognoz bol'nykh s tiazheloy sistolicheskoy khronicheskoy serdechnoy nedostatochnostью. *Evraziiskii kardiolog. zhurn.* 2012; 2: 65–72. [in Russian]
47. Шаваров А.А., Киякбаев Г.К., Кобалава Ж.Д. Центральное давление и артериальная жесткость у больных стабильной стенокардией и артериальной гипертензией без систолической дисфункции левого желудочка: эффекты атенолола и ивабрадина. *Сердечная недостаточность.* 2015; 16 (3): 179–86. / Shavarov A.A., Kiyakbaev G.K., Kobalava Zh.D. Tsentral'noe davlenie i arterial'naia zhestkost' u bol'nykh stabil'noi stenokardiei i arterial'noi gipertoniei bez sistolicheskoy disfunktsii levogo zheludochka: efekty atenolola i ivabradina. *Serdechnaia nedostatochnost'.* 2015; 16 (3): 179–86. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пономарева Ася Игоревна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии и функциональной диагностики фак-та повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО КубГМУ

Компаниец Ольга Геннадьевна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии и функциональной диагностики фак-та повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО КубГМУ

Линчак Руслан Михайлович – д-р мед. наук, доц., зам. дир. по научной и амбулаторно-поликлинической работе ФГБУ ГНИЦПМ

Иванчура Галина Сергеевна – Краевая клиническая больница №2