

Системные Гипертензии

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ



Арчибалд Торберн

Том 13 | №2 | 2016

В номере

Комбинированная антигипертензивная терапия

Сосудистая жесткость у больных артериальной гипертензией

Стратегия медикаментозного лечения легочной артериальной гипертензии: зарубежные рекомендации

Особенности ремоделирования сердца у пациентов с гипертонической болезнью

Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с системной склеродермией

Нефропротекция у больных с метаболическим синдромом



Системные Гипертензии

2016, Том 13, №2

**Sistemnye Gipertenzii =
Systemic Hypertension**

2016, Vol. 13, No. 2

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

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



**объединённая
редакция**

«Объединённая редакция»

«Ob'edinyonnaya redaktsia»

Телефон/факс: +7 (499) 500-38-83

E-mail: or@hmp.ru

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

Научные редакторы:

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

Арт-директор:
Э.А. Шадзевский



MEDIAMEDICA

ММА «МедиаМедика»

ММА «MediaMedica»

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

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7(495) 926-29-83

E-mail: media@con-med.ru

Электронная версия: www.con-med.ru

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

Менеджер по работе с ключевыми
клиентами:

Н.А. Зуева (nelly@con-med.ru)

Директор по рекламе: Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе:

Т.А. Романовская, С.Ю. Шульгина,

Е.Д. Кандина, А.С. Барина

Работа с подписчиками:

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

E-mail: subscribe@con-med.ru

Журнал зарегистрирован в 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.hmp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов. В статьях представлена точка
зрения авторов, которая может не совпадать с мнением
редакции журнала. Полное или частичное
воспроизведение материалов, опубликованных
в журнале, допускается только с письменного
разрешения редакции. Все права защищены. 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
Галвич 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

Диуретики в составе комбинированной антигипертензивной терапии: фокус на прогноз

И.Е.Чазова, Т.В.Мартынюк

6

Состояние крупных артерий и сосудов микроциркуляторного русла кожи у больных артериальной гипертензией высокого и очень высокого риска и влияние на них антигипертензивной терапии

Е.В.Мордвинова, Е.В.Ощепкова, А.А.Федорович, А.Р.Заирова, О.А.Погорелова, М.И.Трипотень, А.Н.Рогоза

11

Сосудистая жесткость у больных артериальной гипертензией: возможности антигипертензивной терапии

О.Д.Остроумова, А.И.Кочетков, М.В.Лопухина

17

Оценка эффективности и безопасности применения воспроизведенного препарата розувастатина Мертенил® по данным МСКТ-коронарографии

А.А.Малов, Л.И.Фейсханова

24

Особенности ремоделирования сердца у пациентов с гипертонической болезнью разных этнических групп

Е.А.Абрамов, В.А.Невзорова, Н.И.Репина

28

Гипертонические кризы во время аномальной жары 2010 г.: прогностические факторы развития (когортное наблюдательное исследование)

М.Д.Смирнова, Т.В.Фофанова, Ф.Т.Агеев

33

Изучение возможностей хронотерапии при назначении фиксированной комбинации периндоприла 10 мг и индапамида 2,5 мг (Нолипрел А Би-форте) у пациентов с недостаточной степенью снижения артериального давления в ночное время

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

37

■ КАРДИОПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Стратегия медикаментозного лечения легочной артериальной гипертензии в свете современных зарубежных рекомендаций

Т.В.Мартынюк, И.Е.Чазова

46

Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с системной склеродермией, и идиопатическая легочная гипертензия: сравнительный анализ клинико-демографических особенностей и выживаемости по данным Российского национального регистра

Н.Н.Юдкина, Э.Г.Валеева, И.Н.Таран, Е.В.Николаева, В.М.Парамонов, И.А.Курмуков, З.С.Валиева, О.А.Архипова, Т.В.Мартынюк, А.В.Волков, Е.Л.Насонов, И.Е.Чазова

65

«Серая зона» вазореактивности при проведении острых фармакологических проб у пациентов с легочной гипертензией

О.В.Сагайдак, Н.М.Данилов, Ю.Г.Матчин, Т.В.Мартынюк, И.Е.Чазова

73

■ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Нефропротекция у больных с метаболическим синдромом: подходы к назначению антигипертензивных препаратов

О.Д.Остроумова, А.А.Зыкова, М.Л.Максимов

77

■ ОБЗОРЫ

Антагонисты кальция в фармакотерапии у пациентов с сочетанной кардиальной патологией: приоритеты рекомендаций в реальной клинической практике

О.Г.Компаниец, Р.М.Линчак, Г.Г.Кетова

84

■ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Оценка эффективности воспроизведенного селективного β_1 -адреноблокатора без внутренней симпатомиметической активности Бидоп® у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией

Л.И.Фейсханова, А.А.Малов

88

CONTENTS

CARDIOLOGY

Diuretics in combination antihypertensive therapy: focus on forecast

I.E.Chazova, T.V.Martyniuk

6

The major arteries and skin microcirculatory vessels status and antihypertensive therapy effect on them in hypertensive patients with high and very high cardiovascular risk

E.V.Mordvinova, E.V.Oshchepkova, A.A.Fedorovich, A.R.Zairova, O.A.Pogorelova, M.I.Tripoten, A.N.Rogoza

11

Vascular stiffness in patients with arterial hypertension: possible antihypertensive therapy

O.D.Ostroumova, A.I.Kochetkov, M.V.Lopukhina

17

Assessment of efficiency and safety of application of the reproduced drug of Mertenil® according to MSCT-coronary angiography

A.A.Malov, L.I.Feiskhanova

24

Features of cardiac remodeling in patients with hypertension of different ethnic groups

E.A.Abramov, V.A.Nevzorova, N.I.Repina

28

Prognostic factors of cardiovascular complications during the heatwave of 2010 (cohort observational study)

M.D.Smirnova, T.V.Fofanova, F.T.Ageev

33

Chronotherapy's opportunities of a fixed combination of perindopril 10 mg/indapamide 2.5 mg in patients with a lack of night reduction in blood pressure

A.V.Aksenova, E.M.El'fimova, A.Yu.Litvin, I.E.Chazova

37

CARDIOPULMONOLOGY

Strategy of medical treatment of pulmonary arterial hypertension in the current international recommendations

T.V.Martyniuk, I.E.Chazova

46

Demographic and clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary arterial hypertension: Russian National Registry analysis

N.N.Yudkina, E.G.Valeeva, I.N.Taran, E.V.Nikolaeva, V.M.Paramonov, I.A.Kurmukov, Z.S.Valieva, O.A.Arkipova, T.V.Martynyuk, A.V.Volkov, E.L.Nasonov, I.E.Chazova

65

"Grey zone" of vasoreactivity during acute vasodilator testing in patients with pulmonary hypertension

O.V.Sagaydak, N.M.Danilov, Yu.G. Matchin, T.V.Martynyuk, I.E.Chazova

73

METABOLIC DISTURBANCES

Nephroprotective in patients with metabolic syndrome: approaches to the appointment of antihypertensive drugs

O.D.Ostroumova, A.A.Zykova, M.L.Maksimov

77

REVIEWS

Calcium antagonists in pharmacotherapy in patients with concomitant cardiac pathology: priorities of the recommendations in clinical practice

O.G.Kompaniets, R.M.Linchak, G.G.Ketova

84

RESULTS OF STUDIES

Evaluating of the effectiveness and safety of the reproduced selective β_1 -blocker without intrinsic sympathomimetic activity Bidop® in patients with hypertrophic cardiomyopathy

L.I.Feiskhanova, A.A.Malov

88

Диуретики в составе комбинированной антигипертензивной терапии: фокус на прогноз

И.Е.Чазова[✉], Т.В.Мартынюк

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 современной терапии артериальной гипертензии (АГ) тиазидные диуретики наряду с β -адреноблокаторами, антагонистами кальция, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и блокаторами рецепторов ангиотензина рассматриваются для начальной и поддерживающей антигипертензивной терапии в виде моно- или комбинированной терапии. Пять указанных классов препаратов обладают сопоставимой антигипертензивной эффективностью и доказанным влиянием на прогноз в соответствии с результатами рандомизированных контролируемых клинических исследований. Наибольшее распространение в широкой клинической практике для лечения больных АГ получили тиазидные (тиазидоподобные) диуретики. Наиболее мощной доказательной базой среди диуретиков в отношении влияния на прогноз имеет хлорталидон (ХТД). В статье представлены данные рандомизированных плацебо-контролируемых и сравнительных исследований ХТД и гидрохлоротиазида при АГ. Показано, что диуретики являются наиболее оправданным компонентом комбинированной терапии. Применение новой фиксированной комбинации ХТД в сочетании с азилсартаном медоксомилом в нашей стране позволит улучшить возможности эффективного лечения этой категории больных.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, диуретики, хлорталидон, гидрохлоротиазид, азилсартан, монотерапия, комбинированная терапия.

[✉]chazova@hotmail.com

Для цитирования: Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Диуретики в составе комбинированной антигипертензивной терапии: фокус на прогноз. Системные гипертензии. 2016; 13 (2): 6–10.

Diuretics in combination antihypertensive therapy: focus on forecast

I.E.Chazova[✉], T.V.Martyniuk

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

In the modern therapy of arterial hypertension (AH) along with thiazide diuretics β -blockers, calcium antagonists, angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers are considered for initial and maintenance of antihypertensive therapy in the form of mono- or combination therapy. Five of these classes of drugs have comparable antihypertensive effectiveness and proven impact on prognosis in accordance with the results of randomized controlled clinical trials. The most widely used in clinical practice for the treatment of patients with AH received thiazide diuretics. The most powerful evidence base among the diuretics in regards to the effect on prognosis is chlortalidone. The article presents data from a randomized, placebo-controlled and comparative studies chlortalidone and hydrochlorothiazide in AH. It is shown that diuretics are the most effective component of combination therapy. The application of a new fixed combination chlortalidone in combination with azilsartan medoxomil in our country will improve opportunities for effective treatment of this category of patients.

Key words: arterial hypertension, diuretics, chlortalidone, hydrochlorothiazide, azilsartan, monotherapy, combination therapy.

[✉]chazova@hotmail.com

For citation: Chazova I.E., Martyniuk T.V. Diuretics in combination antihypertensive therapy: focus on forecast. Systemic Hypertension. 2016; 13 (2): 6–10.

Артериальная гипертензия (АГ) как независимый фактор развития грозных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) – острого инфаркта миокарда, мозгового инсульта, сердечной недостаточности – остается важнейшей медико-социальной проблемой как в нашей стране, так и за рубежом. Современная антигипертензивная терапия (АГТ) направлена на максимальное снижение риска развития ССО, в том числе фатальных [1]. Эта главная цель лечения АГ реализуется при надежном достижении целевых уровней артериального давления (АД). Согласно зарубежным и российским рекомендациям по лечению АГ в общей популяции пациентов показано снижение АД до уровня менее 140/90 мм рт. ст. [1, 2].

Для начальной и поддерживающей АГТ в виде моно- или комбинированной терапии рекомендуется применение пяти классов антигипертензивных препаратов (АГП) – диуретиков, β -адреноблокаторов (β -АБ), антагонистов кальция (АК), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) [2]. Все они обладают сопоставимой антигипертензивной эффективностью с достижением целевого уровня АД у 30–50% больных АГ 1–2-й степени при назначении в режиме монотерапии, а также доказанным влиянием на прогноз в соответствии с результатами рандомизированных контролируемых клинических исследований [1].

Чаще всего монотерапия представлена ИАПФ (46,4%) и БРА (41,3%), реже всего – диуретиками (11,8%). Вторым препаратом чаще всего назначают диуретики (59,3%), третьим – АК (34,2%).

В российской практике, как показали данные фармакоэпидемиологического исследования по оценке приверженности российских врачей различным классам АГП

Рис. 1. Сравнение частоты назначения различных классов АГП по данным исследований ПИФАГОР III и ПИФАГОР IV (доли, %).

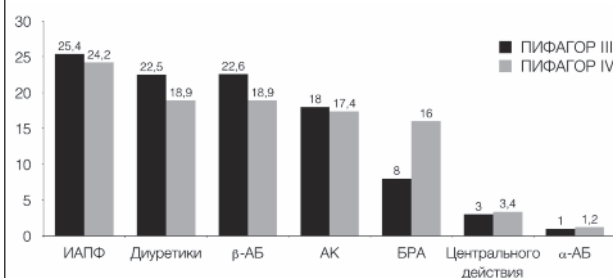
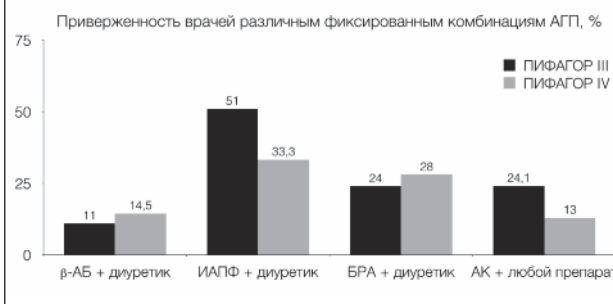


Рис. 2. Сравнение частоты назначения различных фиксированных комбинаций АГП по данным исследований ПИФАГОР III и ПИФАГОР IV (доли, %).



ПИФАГОР IV в 2015 г., частота назначения диуретиков за последние годы несколько снизилась с 22,5% в 2009 г. до 18,9% – в 2015 г. (рис. 1) [3, 4]. Наряду с ИАПФ и β -АБ они остаются в лидирующей тройке АГП.

Для достижения целевого АД у большинства пациентов требуется применение комбинированной АГТ, включающей использование двух и более препаратов. Среди наиболее часто применяемых фиксированных комбинаций, по данным исследования ПИФАГОР IV, диуретик особенно часто сочетается с β -АБ, ИАПФ или БРА (рис. 2). По данным фармакоэпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, российские врачи часто выбирают режим монотерапии (54%) с выбором ИАПФ (46,4%) или БРА (41,3%), реже всего – диуретика (11,8%) [5]. Двойную или тройную АГТ получают 35 и 11% больных соответственно. При выборе второго препарата чаще всего больным АГ назначаются диуретики (59,3%), а третьего – АК (34,2%).

Диуретики представлены значительным числом препаратов, которые различаются по физико-химическим свойствам, механизмам, силе и продолжительности действия. В широкой клинической практике при АГ наибольшее распространение получили тиазидные (тиазидоподобные) диуретики, которые имеют более чем полувековую историю применения для лечения пациентов с АГ. Именно в результате применения диуретиков в ходе рандомизированных клинических исследований (РКИ) были получены первые доказательства в пользу необходимости постоянного контроля АД и возможности эффективного снижения риска развития мозговых инсультов, ишемической болезни сердца (ИБС), застойной сердечной недостаточности. Так, в конце 1960-х годов 5-летнее ветеранское кооперативное исследование с назначением диуретиков в высоких дозах (более 50 мг для гидрохлоротиазида – ГХТ и хлорталидона – ХТД) у больных АГ средних возрастных групп продемонстрировало преимущества в снижении заболеваемости и смертности, особенно в от-

ношении мозговых инсультов и сердечной недостаточности [6]. Вехой в лечении пожилых пациентов с изолированной систолической АГ явилось исследование SHEP. 4736 пациентов в возрасте старше 60 лет с изолированной систолической АГ были рандомизированы для лечения ХТД 12,5 мг или плацебо с использованием ступенчатой тактики (удвоение дозы ХТД и добавление атенолола при отсутствии снижения систолического АД – САД < 160 мм рт. ст. или на 20 мм рт. ст. и более от исходного). За первые 5 лет наблюдения САД в группе лечения ХТД было на 26 мм рт. ст. меньше, чем в группе плацебо. Лечение низкими дозами ХТД 12,5–25 мг привело к значительному снижению риска развития инсульта и ССО [7]. На фоне назначения диуретика значительно снизилась частота развития хронической сердечной недостаточности (ХСН), особенно у больных с ранее перенесенным инфарктом миокарда. В начале 2000-х годов РКИ ALLHAT стало поистине триумфом диуретиков. В 5-летнее исследование были включены более 40 тыс. пациентов в возрасте старше 55 лет с АГ и факторами риска ССО (инфаркт миокарда, инсульт, гипертрофия левого желудочка, сахарный диабет типа 2, курение, атеросклероз, снижение уровня липопротеинов высокой плотности) [8]. Данное крупномасштабное исследование было спланировано для того, чтобы выявить возможные преимущества более новых АГП (ИАПФ, длительно действующий дигидропиридиновый АК, α -АБ) по сравнению с тиазидным диуретиком с точки зрения влияния на прогноз. При изучении первичной конечной точки (фатальная ИБС + нефатальный инфаркт миокарда) различий между группами лечения ХТД, амлодипином и лизиноприлом выявлено не было. α -АБ в сравнении с диуретиком вызывал достоверное увеличение числа новых случаев ХСН, что потребовало преждевременного прекращения лечения в этой группе больных [8]. Однако при межгрупповых сравнениях были выявлены важные различия по ряду сердечно-сосу-

дистых исходов (вторичные конечные точки: общая смертность; фатальный + нефатальный инсульт; осложнения ИБС: смерть от ИБС + нефатальный инфаркт миокарда + реваскуляризация миокарда + госпитализация по поводу ИБС; все сердечно-сосудистые заболевания – все случаи ИБС + все инсульты + ХСН). В группе пациентов, получавших ХТД, риск развития ХСН был существенно ниже, чем в группе пациентов, получавших амлодипин (снижение относительного риска – ОР на 38%). В группе пациентов, получавших ХТД, по сравнению с группой лизиноприла был существенно ниже риск инсульта (снижение ОР на 15%), всех случаев ИБС (снижение ОР на 10%), ХСН (снижение ОР на 19%). При этом ХТД вызывал большее снижение САД – на 1 мм рт. ст. по сравнению с амлодипином и 2 мм рт. ст. – по сравнению с лизиноприлом. Позитивное влияние ХТД на прогноз больных не зависело от расы [9].

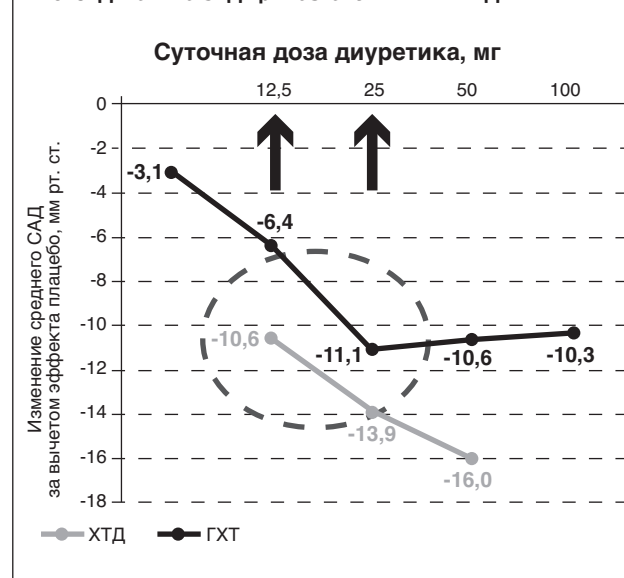
Таким образом, исследование ALLHAT показало, что применение тиазидоподобного диуретика эквивалентно по эффективности ИАПФ и АК в профилактике осложнений ИБС и общей смертности. Низкодозовые диуретики являются препаратами 1-й линии у больных АГ из-за убедительных преимуществ в профилактике осложнений АГ и, что важно, меньшей стоимости.

Эти выводы в значительной степени согласуются с итогами других РКИ и метаанализов. Так, по данным сетевого метаанализа, включавшего почти 50 крупных РКИ, В.Psaty и соавт. выявили, что тиазидные диуретики при длительности лечения более 1 года значительно уменьшают риск возникновения мозгового инсульта и ИБС, а также снижают смертность от ССО у пациентов с АГ [10]. Вероятность развития мозгового инсульта и ХСН наиболее значительно снижается при длительном применении сравнимых суточных доз тиазидных и тиазидоподобных диуретиков – более 50 мг ГХТ или ХТД. Риск развития ИБС достоверно снижается при применении тиазидных диуретиков в низких дозах (менее 50 мг ГХТ или ХТД). В недавнем метаанализе С.Thomopoulos и соавт. была поставлена задача оценить влияние терапии различными классами АГП на прогноз больных АГ [11]. В первичный анализ вошло 12 РКИ с применением диуретиков (48 989 пациентов): рандомизация в группу лечения диуретиком осуществлялась в виде монотерапии по сравнению с плацебо (или отсутствие терапии, или обычная терапия), либо проводилась рандомизация в группу лечения двумя АГП из разных классов, одним из которых являлся диуретик, в комбинации против одного из этих препаратов в виде монотерапии. Вторичный анализ включал 9 РКИ с применением диуретиков (66 788 пациентов), в которых рандомизация в активной группе лечения предполагала выбор между препаратами двух разных классов (например, β -АБ или диуретики) или рандомизация проводилась в группы комбинации АГП по сравнению с АГП + плацебо. При первичном анализе достоверные различия в динамике САД/диастолическое АД (ДАД) на -13/-5 мм рт. ст. между группами диуретиков и плацебо приводили к значительному снижению частоты сердечно-сосудистых событий. Наиболее заметно снизился ОР развития инсульта и ХСН [-37% (95% ДИ -28, -45%)] для инсульта, -49% (-34, -61%) для ХСН, а также ИБС [-18% (-6, -27%)], смертности от сердечно-сосудистых причин [-18% (-10, -25%)] и всех причин [-11% (-5, -17%)] [11]. В контрольной группе смертность от сердечно-сосудистых причин составила в среднем 4,4% в течение 5 лет. Диуретики в течение 5 лет лечения предотвращали 15 инсультов, 24 основных сердечно-сосудистых события и 8 фатальных исходов на каждые 1 тыс. пациентов, получавших данные препараты в течение 5 лет. Поскольку лечебные режимы диуретиков изменились за последние годы в пользу применения низких доз, в ходе метаанализа С.Thomopoulos и соавт. проводился сравнительный анализ результатов лечения при назначении менее и более 50 мг ГХТ или ХТД и менее 5 мг и более для бендрофлуметиази-

да или индапамида. Низкие дозы изучались в 8 РКИ, высокие – в 4. По всем конечным точкам результаты применения низких доз диуретиков были аналогичны таковым в группе диуретиков в целом [11]. Риск развития инсульта значительно уменьшался при назначении высоких доз диуретиков, в то время как снижение риска ИБС или смертности от всех сердечно-сосудистых причин не достигало статистической достоверности. Общий риск ССО был значительно ниже при назначении высоких доз в сравнении с низкими дозами мочегонных препаратов (риск смерти от сердечно-сосудистых причин составил 4,8 и 17,6% соответственно в течение 10 лет). Интересно, что при изучении результатов лечения разными тиазидными диуретиками оказалось: назначение ХТД и индапамида в низких дозах приводит к достоверному снижению риска развития инсульта и таких комбинированных точек, как инсульт + ИБС; ИБС + ХСН + смерть от сердечно-сосудистых причин [11].

Ретроспективный анализ результатов исследования MRFIT показал, что назначение ХТД или ГХТ привело к снижению риска развития ССО на 49 и 35% соответственно ($p=0,001$) [12]. Таким образом, сравнение оказалось в пользу ХТД. При сопоставлении мощности антигипертензивного эффекта этих двух препаратов оказалось, что для ГХТ он в значительной степени вариабельный, и эта вариабельность тем больше, чем выше исходный уровень АД [13]. При повышении дозы более 25 мг достигается относительно сглаженный гипотензивный

Рис. 3. Динамика САД при назначении ГХТ и ХТД.



Сравнительная характеристика ГХТ и ХТД

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики		
Свойства	ГХТ	ХТД
Молекулярная структура		
Биодоступность	70%	65%
Начало эффекта	2 ч	2,5 ч
Длительность действия	6–12 ч	40–72 ч
Период полувыведения	6–14 ч	40–60 ч

ответ. Суточная доза ХТД 12,5 мг приводила к снижению АД на 10,6 мм рт. ст., а ГХТ 12,5 мг – на 6,4 мм рт. ст. [12]. Вместе с тем доза ГХТ 50 мг с точки зрения гипотензивного эффекта практически эквивалентна дозам ХТД 25–37,5 мг [9] (рис. 3).

ХТД и ГХТ принадлежат к группе сульфонамидных диуретиков, влияющих на активность карбоангидразы (см. таблицу) [14]. Различия в структуре каркасной молекулы вносят вклад в разную эффективность этих препаратов в ингибировании изоферментов. ХТД оказался более мощным в подавлении большинства изоферментов карбоангидразы. Так, в отношении одного из изоферментов карбоангидразы (VII) он обладает значительно большей мощностью ингибирования – более чем в 1 тыс. выше, чем у ГХТ. Эти различия в профиле активности в отношении различных изоферментов карбоангидразы могут приводить к разному влиянию двух препаратов на механизмы регуляции АД и, следовательно, более мощному эффекту ХТД. Длительный период полувыведения ХТД обусловлен тем, что он быстро концентрируется в эритроцитах (концентрация в 7–10 раз выше, чем в плазме), а затем медленно высвобождается из эритроцитарного пула [13]. Время до начала действия при сравнении ГХТ и ХТД составляет 2 и 2–3 ч соответственно, время до максимального действия – 4–6 и 2–6 ч, период полувыведения после разового приема – 6–9 и 40 ч, период полувыведения после длительного приема препарата – 8–15 и 45–60 ч, период дозирования при приеме разовой дозы – 12 и 24–48 ч, период дозирования при длительном приеме – 16–24 и 48–72 ч [13].

Наиболее тревожными нежелательными явлениями при применении тиазидных диуретиков остаются электролитные и метаболические нарушения. В свое время они способствовали изменению стратегии диуретической терапии от применения высоких к назначению сверхнизких дозировок, что часто сказывается на эффективности лечения. Снижение концентрации калия в сыворотке крови и метаболические расстройства в подавляющем большинстве случаев отмечаются при применении ХТД или ГХТ в дозах 50–100 мг/сут, что значительно превышает рекомендованные в настоящее время для моно- и комбинированной терапии. По данным РКИ частота индуцированной тиазидными диуретиками гипокалиемии невелика и не превышает 8% [15]. Учитывая, что риск гипокалиемии при назначении как ГХТ, так и ХТД является отчетливо дозозависимым, суточная доза ХТД 12,5–25 мг, безусловно, обеспечивает наилучшую антигипертензивную эффективность при минимальном риске развития побочных эффектов [13]. В двойном слепом исследовании 100 пациентов с эссенциальной АГ были рандомизированы в группы для приема ХТД в суточной дозе 12,5, 25, 50 или 75 мг либо плацебо в течение 12 нед [16]. Величина снижения АД в группах с приемом ХТД в дозах 25, 50 и 75 мг достоверно не различалась, но была более выраженной, чем в группе плацебо ($p < 0,05$). Различия между группами приема ХТД 12,5 мг/25 мг и группой плацебо были достоверными в отличие от групп 50 и 75 мг.

В небольшом исследовании у 19 пациентов, получавших ГХТ и не достигших контроля АД, осуществлялась замена препарата на эквивалентную дозировку ХТД. В течение 6–8 нед лечения ХТД среднее снижение САД составило 7 мм рт. ст., причем 6 из 19 пациентов достигли контроля АД. Уровень калия сыворотки крови при этом существенно не изменился [17].

В кохрановском метаанализе по изучению влияния разных тиазидных диуретиков на уровень АД ХТД в дозе 12,5–15 мг приводил к среднему снижению САД на 10,1 мм рт. ст, что оказалось достоверно лучше в сравнении с -6,3 и -7,4 мм рт. ст. при назначении ГХТ 12,5 мг и индапамида 1,25 мг соответственно [18]. Повышение дозы ХТД до 25 мг обеспечивало снижение САД на 13,6 мм рт. ст., в то время как для ГХТ 25 и индапамида 2,5 мг – на

-8 и -11,9 мм рт. ст. соответственно. В данном метаанализе также оценивалось влияние диуретиков на уровень калия. ХТД в дозе 12,5–15 мг приводил к среднему снижению на 0,26 ммоль/л, в то время как ГХТ 12,5 мг и индапамид 1,25 мг – на -0,16 и -0,3 ммоль/л соответственно. Динамика уровня калия была сопоставимой при назначении ХТД 25 мг (-0,4 ммоль/л), ГХТ 25 мг и индапамида 2,5 мг (на -0,3 и -0,41 ммоль/л соответственно) [18].

Риск возможной гипокалиемии на фоне применения ХТД или ГХТ возможно снизить при использовании диеты с повышенным потреблением калия или назначении калийсодержащих препаратов. Наиболее важным инструментом профилактики является совместное применение с ИАПФ или БРА. Интерес представляет новая фиксированная комбинация ХТД в сочетании с высокоэффективным БРА длительного действия азилсартана меadoxомилом (АЗИЛ-М) [19]. В РКИ с применением этой комбинации была убедительно доказана, с одной стороны, возможность снижения риска гипокалиемии, а с другой – большая эффективность диуретика ХТД в такой комбинации.

В двойном слепом РКИ у 609 больных с АГ 2-й степени сравнивались эффективность и безопасность фиксированной комбинации АЗИЛ-М и ХТД или АЗИЛ-М и ГХТ [20]. После «отмывочного» периода в течение 14–21 дней начинался пилотный период, когда на протяжении 14 дней все пациенты получали АЗИЛ-М 40 мг, а затем были рандомизированы в группы приема АЗИЛ-М + ХТД или АЗИЛ-М + ГХТ после проведения суточного мониторингирования АД (СМАД). В течение последующих 3–6 нед пациенты получали дополнительно ХТД 12,5 мг или ГХТ 12,5 мг. В течение 7–10 нед диуретик назначался в повышенной дозе (до 25 мг), если не достигалось целевое АД <140/90 мм рт. ст. или <130/80 мм рт. ст. у пациентов с сахарным диабетом или хронической болезнью почек. Первичной конечной точкой было изменение клинического САД через 6 и через 10 нед; вторичные конечные точки включали изменение клинического ДАД, САД и ДАД по данным СМАД, а также уровень достижения целевого АД. К 6-й неделе различия в динамике АД между группами составили -5,6/-3,7 мм рт. ст. ($p < 0,001$) в пользу группы АЗИЛ-М + ХТД по сравнению с группой АЗИЛ-М + ГХТ. В начале 7-й недели титрование дозы диуретика потребовалось у 30,8% пациентов в группе ХТД и 45,9% – в группе ГХТ ($p < 0,001$). В конце 10-й недели различия по клиническому АД вновь были в пользу группы АЗИЛ-М + ХТД по сравнению с группой АЗИЛ-М + ГХТ (на -5,0/-2,7 мм рт. ст.; $p < 0,001$). Средняя разница в среднесуточном АД по данным СМАД к 6-й неделе была -5,8 мм рт. ст. в пользу группы АЗИЛ-М. Процент больных с достижением целевого АД к 6-й неделе был больше при назначении АЗИЛ-М, чем АЗИЛ-М + ГХТ (64,1% против 45,9%; $p = 0,001$). Гипокалиемия отмечалась крайне редко в обеих группах. Таким образом, выбор диуретика в пользу ХТД при назначении АЗИЛ-М оказался значительно более эффективным при равной безопасности терапии.

В соответствии с рекомендациями Американской ассоциации кардиологов по лечению резистентной АГ при выборе тиазидного диуретика подчеркивается, что следует отдавать предпочтение ХТД, учитывая благоприятное влияние на прогноз и его более высокую эффективность по сравнению с ГХТ [21]. В США ХТД является стандартным тиазидоподобным диуретиком, который применялся в большинстве РКИ с оценкой исходов. В Британских рекомендациях NICE подчеркивается, что тиазидоподобные диуретики, такие как ХТД или индапамид, более предпочтительны по сравнению с традиционным тиазидным диуретиком ГХТ [20]. Внедрение в клиническую практику новой фиксированной комбинации, включающей мощный БРА АЗИЛ-М в сочетании с ХТД, в нашей стране позволит значительно улучшить возможности эффективного лечения больных АГ.

Литература/References

1. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. 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. Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii (Rekomendatsii Rossiiskogo meditsinskogo obshchestva po arterial'noi gipertonii i Vserossiiskogo nauchnogo obshchestva kardiologov). Systemic Hypertension. 2010; 7 (3): 5–26. [in Russian]
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2013; 31: 1281–357.
3. Леонова М.В., Штейнберг Л.Л., Белоусов Д.Ю. и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР IV: приверженность врачей. РМЖ. 2015; 1 (117): 59–66. / Leonova M.V., Shteinberg L.L., Belousov D.Iu. i dr. Rezultaty farmakoepidemiologicheskogo issledovaniia arterial'noi gipertonii PIFAGOR IV: priverzhennost' vrachei. RMZh. 2015; 1 (117): 59–66. [in Russian]
4. Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., Штейнберг Л.Л. и др. Анализ врачебной практики проведения антигипертензивной терапии в России (по данным исследования ПИФАГОР III). Фарматека. 2009; 2: 98–103. / Leonova M.V., Belousov D.Iu., Shteinberg L.L. i dr. Analiz vrachebnoi praktiki provedeniia antigipertenzivnoi terapii v Rosii (po dannym issledovaniia PIFAGOR III). Farmateka. 2009; 2: 98–103. [in Russian]
5. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. Кардиология. 2014; 10: 4–12. / Chazova I.E., Zhernakova Iu.V., Oshchepkova E.V. i dr. Rasprostranennost' faktorov riska serdechno-sosudistykh zabolevanii v rossiiskoi populiatsii bol'nykh arterial'noi gipertoniei. Kardiologiya. 2014; 10: 4–12. [in Russian]
6. Veterans Administration Cooperative Study on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. JAMA 1967; 202: 116–22.
7. SHEP Cooperative Research Study Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. JAMA 1991; 265: 3255–64.
8. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium-channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive an Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002; 288: 2981–97.
9. Peterzan MA, Hardy R, Chaturvedi N, Hughes AD. Meta-analysis of dose-response relationships for hydrochlorothiazide, chlorthalidone, and bendroflumethiazide on blood pressure, serum potassium, and urate. Hypertension 2012; 59: 1104–9.
10. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. JAMA 2003; 289: 2534–44.
11. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: Effects of various classes of antihypertensive drugs—overview and meta-analyses. J Hypertens 2015; 33 (2): 195–211.
12. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple risk factor intervention trial: Risk factor changes and mortality results. JAMA 1982; 248: 1465–77.
13. Carter BL, Ernst ME, Cohen JD. Hydrochlorothiazide versus chlorthalidone: evidence supporting their interchangeability. Hypertension 2004; 43: 4–9.
14. Kurtz TW. Chlorthalidone: don't call it "thiazide-like" anymore. Hypertension 2010; 56: 335–7.
15. Liebson PR, Grandits GA, Dianzumba S et al. Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). Circulation 1995; 91 (3): 698–706.
16. Materson BJ, Oster JR, Michael UF et al. Dose response to chlorthalidone in patients with mild hypertension, efficacy of a lower dose. Clin Pharmacol Ther 1978; 24: 192–8.
17. Khosla N, Chua DY, Elliott WJ, Bakris GL. Are chlorthalidone and hydrochlorothiazide equivalent blood-pressure-lowering medications? J Clin Hypertens (Greenwich) 2005; 7 (6): 354–6.
18. Musini V, Nazer M, Bassett K et al. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2014; 5: CD003824; doi: 10.1002/14651858.CD003824.pub2.
19. Недогода С.В. Азилсартан: расширит ли он возможности лечения артериальной гипертензии? Кардиология. 2015; 4: 97–100. / Nedogoda S.V. Azilsartan: ras-shirit li on vozmozhnosti lecheniia arterial'noi gipertenzii? Kardiologiya. 2015; 4: 97–100. [in Russian]
20. Bakris G, Sica D, White WB et al. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide vs chlorthalidone combined with azilsartan medoxomil. Am J Med 2012; 125: 1229.e1–1229.e10.
21. Calhoun DA, Jones D, Textor S et al. Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation, and Treatment A Scientific Statement From the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. Circulation 2008; 117: e510–e526.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чазова Ирина Евгеньевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., и.о. ген. дир. ФГБУ РКНПК, дир. ИКК им. А.Л.Мясникова, рук. отд. гипертензии ФГБУ РКНПК. E-mail: chazova@hotmail.com
Мартынюк Тамара Витальевна – д-р мед. наук, рук. лаб. легочной гипертензии отд. гипертензии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: trukhiniv@mail.ru

Состояние крупных артерий и сосудов микроциркуляторного русла кожи у больных артериальной гипертонией высокого и очень высокого риска и влияние на них антигипертензивной терапии

Е.В.Мордвинова[✉], Е.В.Ощепкова, А.А.Федорович, А.Р.Заирова, О.А.Погорелова, М.И.Трипотень, А.Н.Рогоза

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

Цель исследования – оценка состояния крупных сосудов и сосудов микроциркуляторного русла у больных артериальной гипертонией (АГ) высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) и влияния на них антигипертензивной терапии (АГТ) блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА).

Материалы и методы. Обследованы 59 пациентов с АГ в возрасте 35–60 лет, из них 29 больных высокого и 30 больных очень высокого ССР (без АГТ в течение 2 нед до исследования). Проведены оценка поражения органов-мишеней АГ, лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) с регистрацией исходных параметров перфузии, анализом амплитудно-частотного спектра ЛДФ-грамм для оценки состояния «активных» и «пассивных» тонусформирующих звеньев модуляции микрокровотока, оценка параметров центрального артериального давления (ЦАД), локальной жесткости общих сонных артерий и фотоплетизмография (ФТПГ). Повторное исследование проведено после лечения БРА в течение 12 нед.

Результаты. Выявлено достоверное повышение амплитуды эндотелиального ритма и коэффициента вариации у больных АГ очень высокого риска по сравнению с группой пациентов высокого риска по данным ЛДФ. В группе больных АГ очень высокого риска уровень ЦАД, индекс augmentation и показатели локальной жесткости были выше (недостоверно), показатель растяжимости сонных артерий достоверно снижен. По данным ФТПГ в группе очень высокого риска отмечено достоверное ухудшение состояния крупных сосудов. На фоне терапии кандесартаном в течение 12 нед целевые цифры АД достигнуты у 80% больных, при проведении повторного обследования отмечено статистически значимое улучшение состояния крупных артерий, показатели микроциркуляции также улучшились, однако достоверных значений не достигнуто.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что по мере увеличения степени ССР у больных АГ происходит прогрессивное ухудшение как состояния крупных сосудов, так и состояния сосудов микроциркуляторного русла. На фоне краткосрочной АГТ БРА удается достигнуть улучшения функции крупных сосудов у пациентов с АГ очень высокого риска, состояние микроциркуляторного русла при этом значимо не изменяется.

Ключевые слова: артериальная гипертония, микроциркуляция, лазерная доплеровская флоуметрия, жесткость крупных сосудов, сердечно-сосудистый риск.

✉mordvinovaev@gmail.com

Для цитирования: Мордвинова Е.В., Ощепкова Е.В., Федорович А.А. и др. Состояние крупных артерий и сосудов микроциркуляторного русла кожи у больных артериальной гипертонией высокого и очень высокого риска и влияние на них антигипертензивной терапии. Системные гипертензии. 2016; 13 (2): 11–16.

The major arteries and skin microcirculatory vessels status and antihypertensive therapy effect on them in hypertensive patients with high and very high cardiovascular risk

E.V.Mordvinova[✉], E.V.Oshchepkova, A.A.Fedorovich, A.R.Zairova, O.A.Pogorelova, M.I.Tripoten, A.N.Rogozha

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

Aim: to assess the state of the large blood vessels and skin microcirculatory vessels and the effects of angiotensin II receptor blockers (ARB) on them in hypertensive patients with high and very high cardiovascular risk (CVR).

Subjects and methods. We examined 59 hypertensive patients aged 35–60 years, of which 29 high CVR subjects and 30 very high CVR (without antihypertensive therapy within 2 weeks prior to the study). In all subjects the evaluation of target organ damage, laser Doppler flowmetry (LDF) with initial perfusion parameters registration and amplitude-frequency spectrum of LDF-grams analysis, registration of central blood pressure, local stiffness parameters and photoplethysmography (PTMG) were performed. The second study was carried out after 2 weeks of antihypertensive treatment with ARB.

Results. A significant increase in endothelial rhythm amplitude and coefficient of variation in very high risk hypertensive patients in comparison with a group of high-risk patients was found. In the group of very high-risk hypertensive patients central arterial pressure, augmentation index and local stiffness values were higher (n/a), the rate of carotid arteries extensibility was significantly reduced. There was a significant large vessels impairment in very high risk group according PTMG data. Target blood pressure level achieved in up to 80% of patients after 2 weeks treatment. During the re-examination a statistically significant improvement in the large arteries was found, LDF parameters also improved, but significant values was not reached.

Conclusion. The findings suggest that with increasing degree of CVR in patients with hypertension there is a progressive deterioration of both large vessels and microcirculation state. After short-term antihypertensive therapy the function of large vessels improve in very high risk hypertensive patients, but the state of the microvasculature not changes significantly.

Key words: arterial hypertension, microcirculation, laser Doppler flowmetry, vascular stiffness, cardiovascular risk.

✉mordvinovaev@gmail.com

For citation: Mordvinova E.V., Oshchepkova E.V., Fedorovich A.A. et al. The major arteries and skin microcirculatory vessels status and antihypertensive therapy effect on them in hypertensive patients with high and very high cardiovascular risk. Systemic Hypertension. 2016; 13 (2): 11–16.

Введение

В настоящее время разработаны алгоритмы стратификации больных артериальной гипертонией (АГ) по степени сердечно-сосудистого риска (ССР). Подобная классификация позволяет разработать индивидуальный план обследования и лечения пациентов, а также прогнозировать появление осложнений АГ. Оценка степени ССР проводится на основании выявления факторов риска и пора-

жения органов-мишеней (ПОМ), в число которых входят и сосуды. В настоящее время в рекомендации по обследованию больных включена оценка каротидно-фemorальной скорости распространения пульсовой волны (СРПВ). При этом состоянию микроциркуляторного русла уделено недостаточно внимания, хотя на сегодняшний день существует ряд простых неинвазивных методик, позволяющих оценивать состояние микроциркуляции у пациентов

с АГ. В литературе широко освещено влияние разных классов антигипертензивных препаратов (АГП) на состояние крупных сосудов, и часть исследований посвящена влиянию антигипертензивной терапии (АГТ) на состояние микроциркуляции. Однако практически нет исследований, оценивающих влияние АГП на разные участки сосудистого русла в зависимости от степени ССР.

Целью нашего исследования стала оценка состояния крупных сосудов и сосудов микроциркуляторного русла у больных АГ высокого и очень высокого ССР и влияния на них АГТ блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА).

Материалы и методы

В исследование включены 59 пациентов с АГ (27 мужчин, 32 женщины) 1–3-й степени повышения артериального давления – АД (49% больных 1 и 2-й степени, 51% – 3-й степени повышения АД) высокого [$n=29$ (46%)] и очень высокого ССР [$n=30$ (54%)]. Большинство больных (70%) имели опыт приема АГП ранее, но к моменту включения в исследование самостоятельно прекратили прием препарата, либо терапия была малоэффективна. Средний возраст пациентов составил $48,7 \pm 9,3$ года. Длительность течения АГ, по данным анамнеза, была в среднем $6,0 \pm 4,9$ года. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, все участники исследования подписывали информированное согласие перед включением в исследование. Диагностика АГ осуществлялась в соответствии с критериями рекомендаций Российского медицинского общества по артериальной гипертензии. Больные прошли амбулаторное обследование в Институте клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. Критериями исключения стали обнаружение вторичных форм АГ, нарушений ритма сердца; ишемическая болезнь сердца; нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; заболевания артерий нижних конечностей, желудочно-кишечного тракта, дыхательной и нервной систем. Среди пациентов, включенных в исследование, 4 человека имели установленный диагноз «сахарный диабет типа 2», приема гипогликемической терапии не требовалось. Оценивались состояние крупных сосудов эластического (аорта), мышечно-эластического (сонные артерии – СА), мышечного типа (плечевая артерия) и состояние микроциркуляторного русла кожи.

Для изучения параметров центральной гемодинамики использовался метод апplanationной тонометрии (SphygmoCor, AtCor Medical, Австралия). По форме пульсовой волны, полученной с лучевой артерии, определялись следующие показатели: центральное среднее АД (ЦАДср), центральное систолическое АД (ЦСАД), центральное пульсовое АД (ЦПАД), центральное диастолическое АД (ЦДАД), индекс аугментации (ИА).

Для оценки локальной жесткости общих СА (ОСА) использовали метод дуплексного сканирования с помощью эхо-треккинг-технологии (Aloka ProSound Alpha 7, Япония). Исследования выполняли в соответствии с рекомендациями, изложенными в Консенсусе экспертов по артериальной жесткости (2006 г.) [1].

Для оценки функционального состояния микрососудов кожи использовали одноканальный лазерный анализатор кровотока ЛАКК-02 и блок ЛАККТЕСТ (ООО НПП «ЛАЗМА», Россия). Лазерную доплеровскую флоуметрию (ЛДФ) выполняли в стандартной точке на правом предплечье [2] в положении пациента лежа на спине, после 15-минутного периода адаптации в помещении при температуре $+23 \pm 1^\circ\text{C}$. За 5 мин до исследования (на 10-й минуте периода адаптации) производили измерение АД и частоты сердечных сокращений на правой верхней конечности. Оценивали уровень перфузии (М), коэффициент вариации (Kv) и амплитудно-частотные характеристики отраженного сигнала. Для амплитудно-частотного анализа применяли вейвлет Морле-комплекснозначный. Амплитуды активных (эндотелиального – Аэ), нейрогенного (Ан), миогенного (Ам) и пассив-

ных (венулярного – Ав) и кардиального (Ас) ритмов оценивали по максимальным значениям спектра (A_{\max}) в соответствующих частотных диапазонах (0,009–1,6 Гц) [3, 4].

Оценка вазореактивности микроциркуляторного русла осуществлялась методом пальцевой фотоплетизмографии (ФТПГ) сосудов ногтевого ложа в пробе с реактивной гиперемией. В работе был использован аппаратно-программный комплекс «АнгиоСкан-01» (Россия). Регистрация ФТПГ проводилась в положении лежа с указательных пальцев обеих рук обследуемого после 15-минутного отдыха, непрерывно в течение 2 мин. Для обработки выбирались 5 одинаковых, следующих друг за другом пульсовых волн. Оценивалась исходная амплитуда пульсовой волны, затем проводилась окклюзионная проба с созданием давления выше САД на 30 мм рт. ст. на 5 мин с последующим быстрым срабатыванием. После завершения окклюзии плечевой артерии проводили расчет максимумов индекса окклюзии (ИО) по амплитуде и ИО по фазовому сдвигу (ФС) между фотоплетизмограммами с пальцев двух рук [5]. При сохраненной вазомоторной функции эндотелия на уровне магистральных артерий величина ИО по ФС составляла более 10 мс. На нарушение вазомоторной функции микрососудистого эндотелия указывает значение ИО по амплитуде менее 2 [5].

Всем больным проводили общеклиническое обследование. Для оценки ПОМ проводили эхокардиографическое исследование, оценивали толщину комплекса интима-медиа (ТИМ) и наличие атеросклеротических бляшек в ОСА. Средняя ТИМ рассчитывалась автоматически на 1 см проксимальнее бифуркации ОСА справа и слева из переднего и латерального доступов (при анализе регистрировалось максимальное из 4 значений) с помощью программного обеспечения QLab, использовался дифференцированный подход, учитывающий пол и возраст [6].

Всем пациентам, включенным в исследование, проводился подбор АГТ. Назначался кандесартан в дозе 4–8 мг в зависимости от исходного уровня АД, проводилось титрование дозы до 16 мг, в случае недостижения целевых уровней АД к терапии добавляли индапамид в дозе 2,5 мг. Если на фоне комбинированной терапии целевые уровни АД не были достигнуты, больной исключался из исследования. Комбинированную терапию получали 4 пациента. Повторное обследование проводилось через 12 нед после подбора эффективной АГТ.

Полученные данные представлены в виде средних значений и стандартного отклонения ($M \pm \text{STD}$). Для выявления корреляционных зависимостей использовали коэффициент корреляции Спирмена (r). Для определения различий между группами применяли критерий Манна–Уитни, различия считали достоверными при $p < 0,05$. Обработку полученных результатов проводили с помощью программы Statistica v10.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты

Уровень САД и ДАД по данным суточного мониторирования АД (СМАД) на момент включения в исследование составил $140,5 \pm 10,5$ и $88,9 \pm 6,9$ мм рт. ст. соответственно (максимальные значения САД $166,5 \pm 14,3$ мм рт. ст., ДАД $106,2 \pm 8,9$ мм рт. ст.). Группы больных высокого (1-я группа) и очень высокого (2-я группа) риска достоверно не отличались по возрасту, массе тела, индексу массы тела (ИМТ), объему талии (ОТ), стажу АГ, средним цифрам АД по данным СМАД. Выявленные у больных факторы риска и ПОМ представлены на рис. 1 и в табл. 1.

По данным ЛДФ между группами гипертоников достоверных отличий уровня базовой перфузии, амплитуд пассивных тонусформирующих звеньев выявлено не было. При анализе амплитуды «активных» тонусформирующих звеньев обнаружено достоверное увеличение амплитуды эндотелиальных вазомоторий в группе очень высокого ССР, коэффициент вариации в этой группе также был достоверно выше (табл. 2).

Для оценки параметров локальной жесткости ОСА анализ были включены измерения, полученные при ис-

следовании прямым доступом правой СА. В группе очень высокого риска ригидность артерий была выше (недостаточно – н/д), отмечалось достоверное уменьшение значения модуля упругой деформации (табл. 3).

Оценка состояния аорты методом аппланационной тонометрии на приборе SphygmoCor у больных достоверных отличий показателей ЦАД не выявила (рис. 2).

Для оценки дисфункции эндотелия проводилась проба с реактивной гиперемией с использованием ФТПГ. ФС в группе очень высокого риска был достоверно ниже, чем в группе высокого риска, что указывает на более выраженные нарушения функции эндотелия в крупных сосудах. При этом отличий по показателю ИО между группами установлено не было (рис. 3).

Для обнаружения связей между состоянием крупных артерий и состоянием микроциркуляторного русла, оцененного с помощью ЛДФ, проведен корреляционный анализ, были выявлены достоверные корреляции между показателями локальной жесткости ОСА, ЦАД и амплитудой эндотелиальных вазомоций (табл. 4).

Оценивалось наличие взаимосвязей между ПОМ АГ и показателями микроциркуляции. Выявлены достоверные отрицательные корреляционные связи среднего значения ТИМ ОСА с уровнем базальных эндотелиальных ($r=-0,33$; $p=0,03$) и нейрогенных ($r=-0,31$; $p=0,04$) вазомоций.

Повторное обследование проводилось через 2 нед на фоне АГТ. При проведении биохимического анализа крови и эхокардиографии достоверных отличий обнаруже-

но не было. Уровень САД по данным СМАД достоверно снизился и составил $132,0 \pm 8,5$ мм рт. ст. ($p=0,002$), снижение уровня ДАД достоверных значений не достигло ($82,0 \pm 8,1$ мм рт. ст.); $p=0,12$.

При повторной оценке состояния микроциркуляторного русла отличий между группами по показателям базовой перфузии также не обнаружено (табл. 5).

Рис. 1. Частота встречаемости факторов риска в группах обследованных пациентов (%).

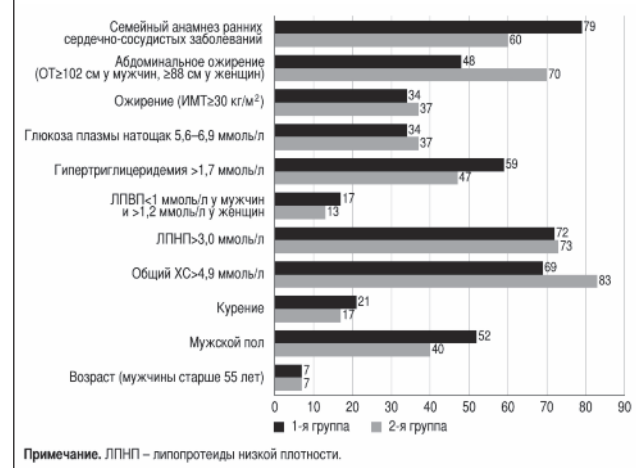


Таблица 1. Показатели состояния органов-мишеней в группах

Показатели	1-я группа	2-я группа	p
КДР, см	5,09 \pm 0,55	4,93 \pm 0,37	0,2
КСР, см	3,15 \pm 0,46	3,10 \pm 0,38	0,92
ТЗСЛЖ, см	0,97 \pm 0,09	0,96 \pm 0,11	0,92
ТМЖП, см	0,99 \pm 0,09	0,99 \pm 0,11	0,97
ММЛЖ, г	177,86 \pm 47,80	164,83 \pm 39,68	0,41
ИММЛЖ, г/м ^{2,7}	88,70 \pm 17,01	81,40 \pm 13,90	0,13
Е, см/с	61,94 \pm 14,97	78,07 \pm 6,09	0,002
А, см/с	65,33 \pm 19,57	70,93 \pm 24,10	0,55
Е/А	1,05 \pm 0,47	1,17 \pm 0,40	0,15
ТИМ _{ср} , мм	0,64 \pm 0,11	0,58 \pm 0,11	0,054
Стеноз БЦА, %	29,12 \pm 4,41	30,95 \pm 9,17	0,7

Примечание. КДР – конечно-диастолический размер, КСР – конечно-систолический размер, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, БЦА – брахиоцефальные артерии.

Таблица 2. Показатели ЛДФ в группах больных

Показатели	1-я группа	2-я группа	p
М, пф	6,34 \pm 2,52	5,68 \pm 2,20	0,34
σ, пф	0,60 \pm 0,28	0,73 \pm 0,42	0,46
Kv, %	10,30 \pm 5,94	12,73 \pm 5,56	0,034
Аэ, пф	0,26 \pm 0,14	0,37 \pm 0,24	0,049
Ан, пф	0,30 \pm 0,14	0,43 \pm 0,35	0,42
Ам, пф	0,27 \pm 0,19	0,27 \pm 0,21	0,84
Ав, пф	0,14 \pm 0,09	0,13 \pm 0,10	0,48
Ак, пф	0,14 \pm 0,07	0,12 \pm 0,06	0,54

Таблица 3. Показатели локальной жесткости СА

Показатели	1-я группа (n=13)	2-я группа (n=12)	p
β	9,6 \pm 3,1	11,4 \pm 3,6	0,19
Ер, кПа	138,8 \pm 51,6	167,7 \pm 52,6	0,19
АС, мм ² /кПа	0,8 \pm 0,3	0,6 \pm 0,2	0,016

На фоне терапии показатели локальной жесткости улучшились: отмечены снижение ригидности артерий, увеличение их растяжимости, однако значения не достигли достоверных отличий (табл. 6).

На фоне лечения отмечалось снижение центрального аортального давления. При этом уровни достоверности $p < 0,05$ достигло значение ПАД в группе очень высокого риска (рис. 4).

При оценке данных ФТПГ в группе очень высокого риска отмечено улучшение состояния как крупных сосудов, что отражалось в изменении сдвига фаз, так и мелких сосудов, что оценивалось по уровню ИО (рис. 5).

Обсуждение

Согласно результатам проведенного исследования у больных АГ очень высокого риска, несмотря на сопоставимый возраст и стаж АГ, регистрируются более выраженные изменения сосудистого русла, чем у пациентов высокого риска: во 2-й группе выявлены увеличение локальной жесткости ОСА и повышение уровней ЦПАД, ИА по сравнению с 1-й группой. Недавние исследования показали, что уровень центрального аортального давления и ИА являются независимыми предикторами сердечно-сосудистой смертности [1, 7–9] и имеют даже большее значе-

ние, чем периферическое АД [10]. Центральное ПАД косвенно указывает на повышение пульсационности кровотока, что оказывает повреждающее действие на органы-мишени АГ, ИА косвенно отражает степень вазоконстрикции периферического русла и количество функционирующих капилляров [11]. Основываясь на этих данных,

Таблица 5. Показатели базовой перфузии в группах больных АГ на фоне лечения

Показатели	1-я группа на фоне терапии (n=20)	2-я группа на фоне терапии (n=25)	p
М, пф	5,77±1,37	6,90±2,80	н/д
Кв, %	11,68±4,84	9,55±3,45	н/д
Аэ, пф	0,33±0,26	0,30±0,18	н/д
Ан, пф	0,37±0,17	0,36±0,20	н/д
Ам, пф	0,23±0,10	0,26±0,18	н/д
Ав, пф	0,11±0,03	0,14±0,11	н/д
Ак, пф	0,15±0,07	0,12±0,05	н/д

Таблица 6. Показатели локальной жесткости СА исходно и на фоне лечения

Показатели	Первый визит	Заключительный визит	p
β	10,5±3,4	8,4±2,5	0,6
Ер, кПа	153,8±513,1	116,9±35,1	0,31
АС, мм ² /кПа	0,68±0,28	0,88±0,43	0,88

Рис. 2. Показатели аппланационной тонометрии (мм рт. ст.).

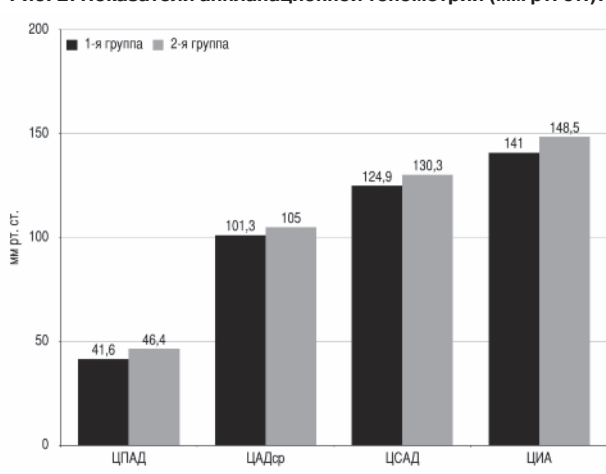


Рис. 3. Показатели ФТПГ.

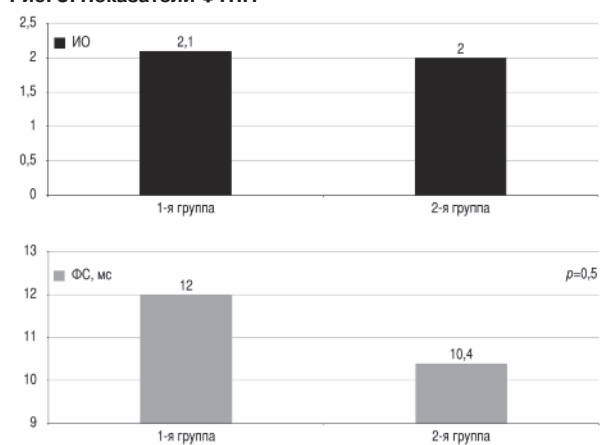


Таблица 4. Корреляционные связи показателей ЛДФ и показателей ЦАД и локальной жесткости ОСА

Показатели ЦАД и локальной жесткости	Показатели ЛДФ	r	p
ЦАД	Аэ	0,32	0,018
ЦАДср	Аэ	0,32	0,018
β	Аэ	0,44	0,047

Рис. 4. Показатели центрального аортального давления по данным SphygmoCor на фоне АГТ (мм рт. ст.).

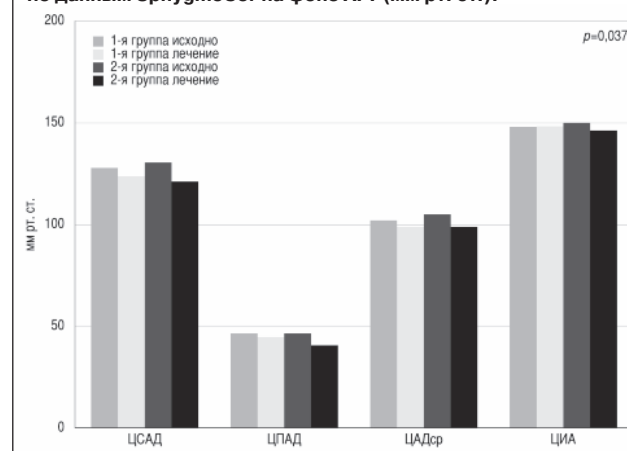
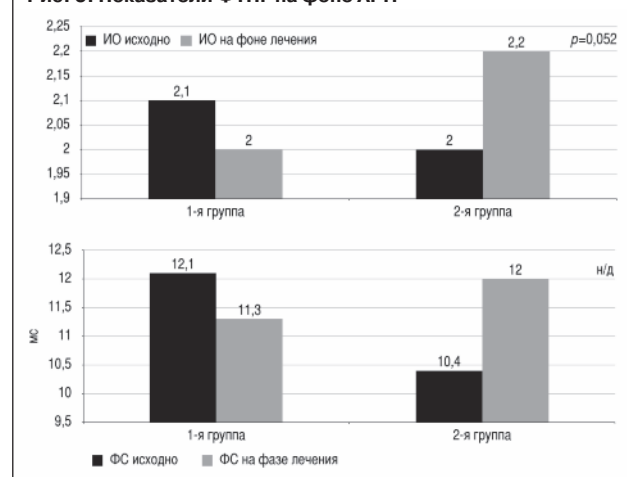


Рис. 5. Показатели ФТПГ на фоне АГТ.



было сделано предположение о повышении периферического сосудистого тонуса у больных 2-й группы. При проведении ЛДФ проведен расчет периферического тонуса по формуле [12, 13]:

$$MT = \frac{sxPcp}{Am \times M},$$

и выявлено достоверное повышение миогенного тонуса в группе очень высокого риска ($49,8 \pm 40,0$ и $63,5 \pm 34,1$ – в группе высокого и очень высокого риска соответственно; $p=0,029$).

Достоверное повышение амплитуды эндотелиальных вазомоций во 2-й группе свидетельствует о более высоком вкладе эндотелия в модуляцию миогенного тонуса сосудов в этой группе. Подобные изменения могут быть связаны с более высокими уровнями АД в группе очень высокого риска, что наблюдалось и в исследовании M.Rossi [14]: в группе пациентов с АГ по сравнению с лицами с нормальным уровнем АД регистрируется увеличение амплитуд эндотелиальных и нейрогенных вазомоций.

Установлено, что у больных АГ растяжимость артерий снижается независимо от наличия атеросклеротического процесса [15, 16], это вызвано снижением комплаенса проксимальных артерий в результате структурно-функциональных изменений стенки сосудов. Соответственно, и у исследованных нами пациентов были обнаружены увеличение локальной жесткости (по индексу β и модулю упругой деформации) и достоверное снижение растяжимости СА в группе очень высокого риска, несмотря на сопоставимую выраженность атеросклеротического поражения СА.

Показатели локальной жесткости положительно коррелировали с амплитудой эндотелиальных и нейрогенных вазомоций, что свидетельствует о наличии связи между функциональным состоянием крупных сосудов и сосудов микроциркуляторного русла. Учитывая полученные нами данные, можно сделать заключение, что в исследованной группе больных АГ изменение локальной жесткости ОСА становится скорее следствием влияния на сосуды мышечно-эластического типа повышенного АД, атеросклеротический процесс в данном случае не является ведущей патологией, а возникает как результат повреждающего действия растягивающего давления на стенки крупных сосудов.

Проведенный корреляционный анализ показал наличие связи показателей активных тонусформирующих звеньев микроциркуляции и локальной жесткости СА, а также уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Впервые проведенный подобный анализ может свидетельствовать о взаимосвязи уровня липидов крови с состоянием микроциркуляторного русла и жесткости крупных артерий у больных АГ среднего возраста. Подобные данные получены и в исследовании, проведенном E.Urbina и соавт. [17], авторы которого считают, что индекс триглицеридов/холестерина ЛПВП является существенным фактором, определяющим артериальную растяжимость.

На фоне терапии кандесартаном в течение 12 нед отмечалось улучшение состояния крупных артерий и микроциркуляторного русла у больных АГ 2-й группы: показатель ЦПАД достоверно снизился, достоверно увеличился ИО по данным ФТПГ, указывающий на улучшение

функции эндотелия. Достоверных изменений показателей ЛДФ не установлено. В исследованных, оценивающих влияние терапии БРА на состояние сосудистого русла, неоднократно было подтверждено улучшение состояния крупных сосудов, при этом исследований, оценивающих состояние микроциркуляторного русла, не так много. Считается, что для обратного развития признаков ремоделирования сосудов необходим длительный период, однако улучшение состояния сосудов наблюдалось и при кратковременном лечении [18]. Терапия валсартаном и метопрололом пациентов с АГ 1-й степени в течение 3 мес оказывала эффект на крупные сосуды, что оценивалось по наличию признаков дисфункции эндотелия, жесткости ОСА, СРПВ, ТИМ [19]. Лечение антагонистом кальция в течение 4 нед позволило снизить АД и концентрацию вазоактивных веществ, таких как эндотелин, ангиотензин II и тромбосан А в кровотоке [20]. Исследования, посвященные влиянию АГП на состояние микроциркуляции, как правило, имеют большую продолжительность. Так, в исследовании влияния ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) на подкожные артерии улучшение эндотелиальной дисфункции зафиксировано через 1 год [21–23], сходные сроки наблюдения были установлены при применении БРА [24, 25]. Аналогичные результаты получены и при наблюдении пациентов с сахарным диабетом типа 2 на фоне терапии ИАПФ и БРА [26, 27]. Вероятнее всего, отсутствие достоверных изменений состояния микроциркуляторного русла в нашем исследовании связано с коротким курсом гипотензивной терапии, и требуется дальнейшее наблюдение больных АГ для оценки влияния монотерапии кандесартаном на показатели ЛДФ.

Выводы

1. У больных АГ очень высокого риска по сравнению с пациентами высокого риска при оценке состояния микроциркуляторного русла методом ЛДФ выявлено достоверное увеличение тонуса периферических сосудов кожи, наиболее значимый вклад в регуляцию периферического тонуса у больных очень высокого риска вносит эндотелий.

2. По данным комплексного изучения функционального состояния крупных артерий у больных АГ очень высокого риска обнаружено нарушение функции артерий эластического, мышечно-эластического и мышечного типа.

3. При оценке взаимосвязи показателей структурно-функционального состояния крупных артерий и микроциркуляции выявлена положительная корреляционная связь локальной жесткости СА и «активных» (эндотелиальных и нейрогенных) тонусформирующих звеньев микроциркуляции, что свидетельствует о тесной взаимосвязи между этими уровнями сосудистого русла.

4. На фоне 12-недельной терапии кандесартаном (8–16 мг/сут) наблюдались достоверное снижение ЦПАД, улучшение функционального состояния крупных артерий, улучшение состояния микроциркуляторного русла только в группе больных очень высокого риска.

Литература/References

- Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37 (5): 1236–41.
- Федорович А.А. Функциональное состояние регуляторных механизмов микроциркуляторного кровотока в норме и при артериальной гипертензии по данным лазерной доплеровской флоуметрии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2010; 9 (1): 33–45. / Fedorovich A.A. Funktsional'noe sostoianie regulatorynykh mekhanizmov mikrotsirkulyatornogo krovotoka v norme i pri arterial'noi gipertenzii po dannym lazernoi dopplerovskoi floumetrii. Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulatsiia. 2010; 9 (1): 33–45. [in Russian]
- Маколкин В.И., Подзолков В.И., Бранько В.В. Микроциркуляция в кардиологии. М.: Визарт, 2004. / Makolkin V.I., Podzolkov V.I., Bran'ko V.V. Mikrotsirkulatsiia v kardiologii. M.: Vizart, 2004. [in Russian]
- Федорович А.А., Гориева Ш.Б., Рогоза А.Н. и др. Функциональное состояние регуляторных механизмов микроциркуляторного кровотока в норме и при артериальной гипертензии по данным лазерной доплеровской флоуметрии. Мед. алфавит. 2014; 2 (14): 58–68. / Fedorovich A.A., Gorieva Sh.B., Rogoza A.N. i dr. Funktsional'noe sostoianie regulatorynykh mekhanizmov mikrotsirkulyatornogo krovotoka v norme i pri arterial'noi gipertenzii po dannym lazernoi dopplerovskoi floumetrii. Med. alfavit. 2014; 2 (14): 58–68. [in Russian]
- Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Данилгородская Ю.А. и др. Ремоделирование сосудистого русла у больных артериальной гипертензией: возможности диагностики и коррекции. Кардиология. 2012; 6: 67–72. / Belenkov Yu.N., Privalova E.V., Danilgor'skaia Yu.A. i dr. Remodelirovanie sosudistogo rusla u bol'nykh arterial'noi gipertoniei: vozmozhnosti diagnostiki i korrektsii. Kardiologiya. 2012; 6: 67–72. [in Russian]

6. Ершова А.И. Биохимические показатели и структурно-функциональные особенности каротидных артерий и аорты у больных семейной гиперхолестеринемией. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2012. / Ershova A.I. Biokhimicheskie pokazateli i strukturno-funktsional'nye osobennosti karotidnykh arterii i aorty u bol'nykh semeinoi giperkholesterinemiei. Dis. ... kand. med. nauk. M., 2012. [in Russian]
7. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27 (21): 2588–605.
8. Nürnberger J, Keflioglu-Scheiber A, Opazo Saez AM et al. Augmentation index is associated with cardiovascular risk. *J. Hypertens* 2002; 20 (12): 2407–14.
9. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF et al. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2010; 31 (15): 1865–71.
10. Rosenwasser RF, Shah NK, Smith SM et al. Baseline predictors of central aortic blood pressure: a PEAR substudy. *J Am Soc Hypertens* 2014; 8 (3): 152–8.
11. Izzo JL. Brachial vs. central systolic pressure and pulse wave transmission indicators: a critical analysis. *Am J Hypertens* 2014; 27 (12): 1433–42.
12. Крупаткин А.И. Клиническая нейроангиофизиология конечностей. М.: Научный мир, 2003. / Krupatkin A.I. Klinicheskaya neuroangiofiziologiya konechnostei. M.: Nauchnyi mir, 2003. [in Russian]
13. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. М.: Медицина, 2005. / Krupatkin A.I., Sidorov V.V. Lazernaya dopplerovskaya floumetriia mikrotsirkulatsii krovi. M.: Meditsina, 2005. [in Russian]
14. Rossi M, Bradbury A, Magagna A et al. Investigation of skin vasoreactivity and blood flow oscillations in hypertensive patients: effect of short-term antihypertensive treatment. *J Hypertens* 2011; 29 (8): 1569–76.
15. Dart A, Silagy C, Dewar E et al. Aortic distensibility and left ventricular structure and function in isolated systolic hypertension. *Eur Heart J* 1993; 14 (11): 1465–70.
16. Puato M, Palatini P, Zanardo M et al. Increase in carotid intima-media thickness in grade I hypertensive subjects: white-coat versus sustained hypertension. *Hypertension* 2008; 51 (5): 1300–5.
17. Urbina EM, Khoury PR, McCoy CE et al. Triglyceride to HDL-C ratio and increased arterial stiffness in children, adolescents, and young adults. *Pediatrics* 2013; 131 (4): 1082–90.
18. Bellido CA, Iavicoli OR, Rusak EJ et al. Continuous improvement of arterial compliance beyond blood pressure decrease after 5 years of antihypertensive treatment. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006; 8: 555–60.
19. Kosch M, Levers A, Lang D et al. A randomized, double-blind study of valsartan versus metoprolol on arterial distensibility and endothelial function in essential hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2280–5.
20. Song H, Bao W, Wang H et al. Effects of extended-release felodipine on endothelial vasoactive substances in patients with essential hypertension. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46: 393–5.
21. Schiffrin EL, Deng LY. Comparison of effects of angiotensin I-converting enzyme inhibition and beta-blockade for 2 years on function of small arteries from hypertensive patients. *Hypertension* 1995; 25: 699–703.
22. Schiffrin EL, Deng LY, Laroche P. Effects of a beta-blocker or a converting enzyme inhibitor on resistance arteries in essential hypertension. *Hypertension* 1994; 23: 83–91.
23. Schiffrin EL, Deng LY, Laroche P. Progressive improvement in the structure of resistance arteries of hypertensive patients after 2 years of treatment with an angiotensin I-converting enzyme inhibitor. Comparison with effects of a beta-blocker. *Am J Hypertens* 1995; 8: 229–36.
24. Ghiadoni L, Virdis A, Magagna A et al. Effect of the angiotensin II type 1 receptor blocker candesartan on endothelial function in patients with essential hypertension. *Hypertension* 2000; 35: 501–6.
25. Schiffrin EL, Park JB, Pu Q. Effect of crossing over hypertensive patients from a beta-blocker to an angiotensin receptor antagonist on resistance artery structure and on endothelial function. *J Hypertens* 2002; 20: 71–8.
26. Rizzoni D, Porteri E, De Ciuceis C et al. Effect of treatment with candesartan or enalapril on subcutaneous small artery structure in hypertensive patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Hypertension* 2005; 45: 659–65.
27. Savoia C, Touyz RM, Endemann DH et al. Angiotensin receptor blocker added to previous antihypertensive agents on arteries of diabetic hypertensive patients. *Hypertension* 2006; 48: 271–7.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мордвинова Елена Валерьевна — аспирант отд. регистров сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ РКНПК. E-mail: mordvinovaev@gmail.com

Ощепкова Елена Владимировна — д-р мед. наук, проф., рук. отд. регистров сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ РКНПК

Федорович Андрей Александрович — канд. мед. наук, науч. сотр. отд. новых методов исследования ФГБУ РКНПК

Заирова Алсу Рафхатовна — канд. мед. наук, науч. сотр. отд. новых методов исследования ФГБУ РКНПК

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

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

Рогоза Анатолий Николаевич — д-р биол. наук, проф., рук. отд. новых методов исследования ФГБУ РКНПК

Сосудистая жесткость у больных артериальной гипертензией: возможности антигипертензивной терапии

О.Д.Остроумова^{1,2}, А.И.Кочетков¹, М.В.Лопухина³

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;

³ГБУЗ Городская клиническая больница им. Е.О.Мухина Департамента здравоохранения Москвы. 111399, Россия, Москва, Федеративный просп., д. 17

В статье обсуждаются факторы, повышающие жесткость сосудистой стенки: уровень артериального давления, атеросклероз, курение, сахарный диабет, возраст. Приведены данные о том, что скорость пульсовой волны и ряд других показателей, которые отражают состояние сосудистой стенки, являются маркерами повышенного риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Рассмотрено влияние антигипертензивных препаратов разных групп на жесткость сосудистой стенки, особое внимание уделено эффектам лекарственных средств из группы диуретиков. Обсуждаются возможные механизмы влияния индапамида ретард на эластические свойства сосудов. Подчеркивается, что влияние на жесткость артерий разных антигипертензивных медикаментов, даже относящихся к одному классу, отличается, что обусловлено различием в фармакокинетических свойствах.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, жесткость сосудистой стенки, скорость пульсовой волны, антигипертензивные препараты, диуретики, индапамид ретард.

✉ostroumova.olga@mail.ru

Для цитирования: Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Лопухина М.В. Сосудистая жесткость у больных артериальной гипертензией: возможности антигипертензивной терапии. Системные гипертензии. 2016; 13 (2): 17–23.

Vascular stiffness in patients with arterial hypertension: possible antihypertensive therapy

O.D.Ostroumova^{1,2}, A.I.Kochetkov¹, M.V.Lopukhina³

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

³E.O.Mukhin City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow. 111399, Russian Federation, Moscow, Federativnyi prosp., d. 17

The article discusses the factors that increase the arterial stiffness: the blood pressure, atherosclerosis, smoking, diabetes, age. Given evidence that pulse wave velocity and a number of other indicators that reflect the state of the vascular wall, are markers for increased risk of cardiovascular complications and mortality. The influence of antihypertensive drugs of different groups on the stiffness of the vascular wall, with particular attention paid to the effects of drugs from group of diuretics. We discuss possible mechanisms of the influence of indapamide retard on the elastic properties of vessels. It is emphasized that the influence on the stiffness of the arteries of different antihypertensive medicines, even belong to the same class, is different, due to differences in pharmacokinetic properties.

Key words: arterial hypertension, arterial stiffness, pulse wave velocity, antihypertensive drugs, diuretics, indapamide retard.

✉ostroumova.olga@mail.ru

For citation: Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Lopukhina M.V. Vascular stiffness in patients with arterial hypertension: possible antihypertensive therapy. Systemic Hypertension. 2016; 13 (2): 17–23.

Одним из органов-мишеней артериальной гипертензии (АГ) являются сосуды [1, 2]. При поражении сосудов меняется состояние (анатомически и/или функционально) стенки артериальных сосудов, прежде всего эластические свойства. Артериальная система обладает двумя основными функциями: проводящей и демпфирующей [3, 4]. Демпфирующая функция обеспечивает сглаживание осцилляций давления, обусловленных циклическим выбросом крови из левого желудочка и превращения пульсирующего артериального кровотока в непрерывный. Эта способность зависит от эластических свойств артериальной стенки [5, 6]. Снижение демпфирующей функции артериальной системы возникает при снижении растяжимости (эластичности) артериальной стенки, т.е. увеличении ее жесткости. В этой ситуации развивается ряд нежелательных феноменов. Во-первых, происходит пиковое повышение систолического артериального давления (САД) за счет того, что кинетическая энергия потока крови из левого желудочка в аорту не переходит в потенциальную энергию растягивающейся стенки аорты, а реализуется в артериальном давлении (АД). Это, в свою очередь, приводит к увеличению постнагрузки на левый желудочек и развитию в последующем гипертрофии миокарда, повышению потребности миокарда в кислороде, нарушению диастолической функции [7, 8]. Во-вторых, уменьшение диастолической отдачи стенки

аорты и смещение возвращения возвратной волны из диастолы в позднюю систолу приводят к снижению диастолического АД (ДАД). Учитывая, что уровень ДАД определяет расширение коронарного кровотока и коронарную перфузию, при его снижении может возникнуть недостаточность коронарного кровообращения [5–7]. В-третьих, повышение САД и пульсового АД (ПАД), в свою очередь, ускоряет повреждение артерий, формируя «порочный круг», и ответственно за развитие разрывов стенок сосудов с формированием острых окклюзий или геморрагий [8–10]. Следовательно, нарушение эффективности функционирования сердечно-сосудистой системы за счет увеличения жесткости артерий приводит к поражению других органов-мишеней АГ (гипертрофия миокарда левого желудочка), развитию коронарной недостаточности, нарушению диастолической функции левого желудочка и, таким образом, к увеличению сердечно-сосудистого риска и сердечно-сосудистой смертности.

Установлено и нашло отражение в рекомендациях по диагностике и лечению АГ (как российских, так и европейских), что аортальная жесткость обладает независимой прогностической значимостью в отношении фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий, а также общей смертности у больных АГ [1, 2, 11, 12]. Имеются данные, что жесткость сосудистой стенки (по показателю скорости пульсовой волны – СПВ) является

более сильным предиктором фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений, чем курение, уровень глюкозы, общий холестерин и некоторые другие биологические маркеры [13].

Для оценки жесткости сосудистой системы предложены методы изучения системной, локальной и региональной жесткости [14]. Оценка **системной** артериальной жесткости основана на определении системного артериального комплаенса – податливости (изменения абсолютного диаметра или площади сечения сосудов при определенном уровне давления) [14]. Неинвазивно с помощью специальных приборов определяют набор гемодинамических параметров на основе анализа формы волны давления, полученной при помощи пьезоэлектрического датчика давления, расположенного на запястье правой руки над лучевой артерией, и полупроводникового датчика в манжете, размещаемой на левом предплечье. В основе метода лежит аналогия с моделью электрической цепи с последовательным соединением емкости и сопротивления. Среди определяемых параметров: емкостный артериальный комплаенс, осцилляторный/рефлективный артериальный комплаенс, системное сосудистое сопротивление, общий сосудистый импеданс [15]. Эти методы определения системной артериальной жесткости основываются на теоретических предпосылках, которые имеют еще недостаточную доказательную базу [14]. Существует целый ряд технических и практических ограничений для использования этих методов в широкой клинической практике [16]. При длительных исследованиях не получено доказательств, что системная жесткость артерий является независимым предиктором сердечно-сосудистых катастроф [17].

Методы определения **локальной** жесткости сосудов дают возможность прямого измерения жесткости сосудистой стенки [14]. С этой целью используются визуализирующие методы, которые позволяют измерять пульсовые изменения диаметра артерий в ответ на пульсовое изменение давления. Ультразвуковое исследование в настоящее время является основным методом неинвазивного определения эластических свойств артериальной стенки. Особый интерес в этом плане представляет исследование сонных артерий. Для измерения диаметра сосуда, толщины комплекса интима–медиа могут использоваться все классические двумерные ультразвуковые системы, но большинство из них ограничено в точности измерений, так как в них используется анализ видеоизображения [14].

Для определения пульсовых изменений диаметра артерий, толщины комплекса интима–медиа с целью изучения ригидности сосудов используются эхо-трекинг-системы, в которых точность определения составляет 1 микрон, в то время как в системах видеоизображения – 150 микрон [18]. Эхо-трекинг-системы позволяют вычислить локальную СПВ, установить кривую изменения диаметра артерии под действием давления, вычислить эластический модуль Юнга [18–20]. Важность определения этого показателя состоит в том, что он оценивает эластические свойства материала стенки артерии [14].

Для измерения максимальной и минимальной площади поперечного сечения аорты на протяжении сердечного цикла с целью определения растяжимости аортальной стенки, других показателей ригидности важное значение имеет магнитно-резонансная томография (МРТ) [14]. Метод обладает высокой точностью, позволяет не только определить показатели аортальной жесткости, но и исследовать влияние медикаментозной терапии на сосудистую ригидность [21]. Однако высокая стоимость этого метода и большие затраты времени на проведение обследования не позволяют использовать его в широкой врачебной практике.

Из методов определения **региональной** ригидности кровеносных сосудов в настоящее время наиболее доступными являются косвенные, в первую очередь метод определения СПВ по магистральным сосудам пульсовой волны давления [14].

Исходя из известной формулы Moens–Korteweg:

$$\text{СПВ} = \frac{Eh}{2\rho r},$$

где E – модуль упругости Юнга, h – толщина стенки сосуда, ρ – плотность потока крови, r – внутренний радиус сосуда, СПВ зависит от ригидности сосудистой стенки: чем выше ригидность сосуда, толще стенка сосуда и меньше его диаметр, тем быстрее распространяется по нему пульсовая волна [14, 22, 23]. Эластические особенности крупных артерий неодинаковы: более эластичны проксимальные артерии, а дистальные артерии – более жесткие [14]. Это определяется соотношением эластических и коллагеновых, мышечных волокон в артериальной стенке [24, 25]. У человека наиболее эластична аорта, поэтому она обладает выраженными демпфирующими свойствами, в ней самая низкая СПВ (4–5 м/с в восходящей аорте и 5–6 м/с в абдоминальной части) [14, 26]. СПВ в подвздошной и бедренной артериях составляет 8–9 м/с [26].

Кроме того, степень увеличения жесткости сосудистой стенки с возрастом и при разных патологических состояниях и заболеваниях максимально выражена в аорте [27], поэтому возвращение отраженных волн к основанию аорты и аугментация центрального давления в большей степени определяются временем движения пульсовых волн именно в аорте [14]. Демпфирование пульсовой волны и явление аугментации в значительной степени формируют в аорте центральный уровень АД (центральное АД), который определяет кровоснабжение сердца, мозга, почек, поэтому крайне важно определение жесткости именно аорты [14, 25, 28].

Для оценки жесткости аорты обычно используется каротидно-фemorальная СПВ [14]. Скорость каротидно-фemorальной пульсовой волны – это «золотой стандарт» измерения аортальной жесткости [1, 2, 25]. Хотя связь между аортальной жесткостью и клиническими событиями носит непрерывный характер, в Европейских рекомендациях по артериальной гипертензии (2007 г.) было предложено пороговое значение более 12 м/с в качестве показателя значительных нарушений функции аорты у больных АГ [29]. В специальном согласительном заявлении это пороговое значение было скорректировано до 10 м/с [30] с учетом непосредственного расстояния от сонных до бедренных артерий и принимая во внимание на 20% более короткое истинное анатомическое расстояние, которое проходит волна давления (т.е. $0,8 \times 12$ или 10 м/с). Эти же значения приведены и в последних российских (2013 г.) и европейских (2013 г.) рекомендациях по АГ [1, 2].

Изменения сосудистой стенки регистрируются у пациентов с АГ уже на ранних стадиях заболевания [31, 32]. По мере прогрессирования АГ сила связи жесткости артерий с уровнем АД увеличивается [33, 34]. Нами обследованы 44 больных (22 мужчины и 22 женщины) с нелеченой АГ II стадии 1–2-й степени в возрасте 45–65 лет (средний возраст $53,5 \pm 0,92$ года), из них 36,4% были курильщики. АГ 1-й степени имели 52,3%, 2-й – 47,7%, исходное офисное АД составило $153,98 \pm 2,30/97,02 \pm 1,04$ мм рт. ст. В контрольную группу вошли 44 здоровых человека (21 мужчина, 23 женщины) того же возрастного диапазона (средний возраст $51,5 \pm 0,99$ года), из них 18,2% – курильщики. Уровни общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности достоверно не различались между группами. Показатели жесткости сосудов, СПВ рассчитывали по данным эхокардиографии с оценкой продольной деформации миокарда левого желудочка по технологии Speckle Tracking и по данным триплексного ультразвукового сканирования общих сонных артерий, общих бедренных артерий и абдоминального отдела аорты (аппарат Vivid 7 Dimension, GE). Согласно полученным результатам, учитывая целый ряд показателей (см. таблицу), жесткость сосудистой стенки всего артериального русла у больных АГ среднего возраста была достоверно больше, чем у здоровых лиц, сопоставимых по полу, возрасту, статусу курения и показателям липидного спектра.

Таким образом, АГ является одним из основных факторов, повышающих жесткость сосудистой стенки. Помимо АГ, большое влияние на снижение эластических свойств крупных артерий оказывают возраст, курение, сахарный диабет, гиперхолестеринемия [35–42]. Практически все исследования показывают, что такой маркер артериальной жесткости, как СПВ, достоверно увеличивается с возрастом [35, 36]. Сосудистая жесткость повышается при сахарном диабете типа 1 и 2 [37, 38]. Негативно влияет на показатели эластичности сосудов и курение: СПВ и индекс жесткости стойко повышены у хронических курильщиков, причем влияние курения на эти показатели является дозозависимым [39, 40]. В ряде исследований представлены данные о связи артериальной жесткости с гиперхолестеринемией [41, 42]. Помимо влияния классических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний на сосудистую жесткость, на сегодня большой интерес вызывает эффект новых потенциальных кардиоваскулярных детерминант, таких как маркеры воспаления, метаболические нарушения, уровни оксидантной/антиоксидантной активности и др. Так, в отдельных работах показана связь артериальной жесткости с гиперомоцистеминемией [43], повышенным уровнем С-реактивного белка и т.д. [44, 45].

Необходимо указать на важность определения СПВ в реальной практике. В ряде исследований было количественно оценено значение СПВ в дополнение к традиционным факторам риска, включая SCORE и Фремингемский балл риска [46, 47]. По результатам измерения жесткости артерий значительная часть больных из группы среднего риска была реклассифицирована в группу более высокого сердечно-сосудистого риска [46–48]. А как известно, все пациенты высокого риска, согласно рекомендациям по диагностике и лечению АГ, должны уже на старте лечения получать комбинированную медикаментозную антигипертензивную терапию, тогда как больные из группы среднего риска могут лечиться только немедикаментозно и/или им может быть назначена монотерапия [1, 2]. Поэтому в рекомендациях записано, что для оценки жесткости крупных артерий целесообразно измерение каротидно-феморальной СПВ – уровень доказанности IIa (B) [2].

В клинических исследованиях представлены доказательства о снижении артериальной жесткости под влиянием эффективной антигипертензивной тера-

пии [49–52]. При этом существуют свидетельства того, что эффект гипотензивных препаратов в отношении жесткости артерий не связан напрямую со снижением АД или связан не только с этим [49]. Классическим метаанализом на эту тему является метаанализ S.Delerme и соавт. [49], в который были включены исследования, выполненные с использованием сопоставимых методик измерения СПВ за 7 лет (1987–1994 гг.). В анализ были включены только рандомизированные плацебо-контролируемые двойные слепые с параллельными группами исследования по изучению влияния как краткосрочной (менее 28 дней), так и длительной антигипертензивной терапии (28 дней и более) на каротидно-феморальную СПВ. Результаты данного метаанализа продемонстрировали независимое от степени снижения АД уменьшение СПВ на фоне антигипертензивной терапии по сравнению с плацебо. Снижение СПВ было более выраженным при терапии свыше 28 дней (по сравнению с острой фармакологической пробой и краткосрочной терапией). Однако свойство снижать жесткость сосудистой стенки выявлено не у всех антигипертензивных препаратов [49–52]. Другими словами, у отдельных антигипертензивных лекарственных средств имеются, по-видимому, дополнительные свойства помимо антигипертензивных.

Наибольшее число исследований посвящено изучению влияния блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) на артериальную жесткость. В большинстве проведенных рандомизированных клинических исследований было показано, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) снижают центральное АД и ПАД, СПВ, и это можно расценивать как класс-эффект [53]. Возможные механизмы позитивного влияния на артериальный комплаенс у данной группы антигипертензивных препаратов включают снижение окислительного стресса, воспаления и вазодилатацию за счет ингибирования ангиотензина II, что вызывает расслабление гладких мышц и ремоделирование сосудистой стенки [53]. Хотя, по-видимому, несмотря на наличие класс-эффекта, препараты внутри класса ИАПФ могут отличаться по выраженности влияния на жесткость артерий, и этот вопрос требует дальнейшего изучения. В 2011 г. был опубликован специальный метаанализ рандомизированных контролируемых исследований, в котором оценивали влияние ИАПФ на СПВ и аугментацион-

Показатели жесткости сосудов у больных 45–65 лет с АГ 1–2-й степени и здоровых лиц			
Параметр, M±m	Группа	Контроль (n=44)	Больные АГ (n=44)
Каротидно-феморальная СПВ, м/с		7,37±0,25	9,46±0,37*
Артериальный комплаенс, мм рт. ст./мл		1,87±0,13	1,59±0,11
Индекс жесткости β общих сонных артерий		3,71±0,16	4,53±0,21*
Индекс жесткости β общих бедренных артерий		2,70±0,25	3,84±0,27*
Индекс жесткости β абдоминального отдела аорты		2,66±0,25	3,67±0,27*
Коэффициент эластичности общих сонных артерий, мм ² /мм рт. ст.		0,157±0,01	0,131±0,007*
Коэффициент эластичности общих бедренных артерий, мм ² /мм рт. ст.		0,305±0,018	0,217±0,012*
Коэффициент эластичности абдоминального отдела аорты, мм ² /мм рт. ст.		1,406±0,106	1,113±0,104*
Коэффициент растяжимости общих сонных артерий, мм рт. ст. ⁻¹		0,0062±0,0003	0,0042±0,0003*
Коэффициент растяжимости общих бедренных артерий, мм рт. ст. ⁻¹		0,0097±0,006	0,0056±0,0004*
Коэффициент растяжимости абдоминального отдела аорты, мм рт. ст. ⁻¹		0,0096±0,0008	0,0055±0,0004*
Эластический модуль Петерсона общих сонных артерий, мм рт. ст.		369,92±18,20	582,65±34,90*
Эластический модуль Петерсона общих бедренных артерий, мм рт. ст.		269,21±26,72	489,30±43,16*
Эластический модуль Петерсона абдоминального отдела аорты, мм рт. ст. (среднее ± m)		266,10±21,25	473,39±40,90*
Модуль Юнга общих сонных артерий, мм рт. ст./мм (среднее ± m)		619,29±33,95	804,40±46,13*
Модуль Юнга общих бедренных артерий, мм рт. ст./мм (среднее ± m)		474,75±51,72	767,14±83,36*

*p<0,05 между группами.

ный индекс (AIx) по сравнению с плацебо (или без лечения), а также в сравнении с блокаторами рецепторов к ангиотензину II (БРА), антагонистами кальция (АК), β -адреноблокаторами и диуретиками [54]. В 5 исследованиях (469 больных) лечение ИАПФ ($n=227$) vs плацебо ($n=216$) привело к достоверному снижению СПВ ($-1,69$, 95% доверительный интервал – ДИ $-2,05$ – $-1,33$; $p<0,00001$). Однако результаты 9 исследований (378 больных) не выявили достоверных различий по влиянию ИАПФ на СПВ по сравнению с другими антигипертензивными препаратами – БРА, АК, β -адреноблокаторы, диуретики ($-0,19$, 95% ДИ $-0,59$ – $-0,21$; $p=0,36$). Влияние ИАПФ на AIx по сравнению с плацебо изучено в 7 исследованиях, и было выявлено, что ИАПФ достоверно его снижают ($-3,79$, 95% ДИ $-5,96$ – $-1,63$; $p=0,0006$). Сходные данные получены и при сравнении эффекта ИАПФ по сравнению с другими антигипертензивными препаратами ($-1,84$, 95% ДИ -3 – $-0,68$; $p=0,002$), однако достоверным данный эффект был только в отношении β -адреноблокаторов ($-1,6$, 95% ДИ $-2,84$ – $-0,36$; $p=0,01$) [54]. Данный метаанализ также выявил, что способность ИАПФ снижать жесткость сосудистой стенки (СПВ) не зависит от антигипертензивного эффекта.

БРА также снижают жесткость артерий, наличие у них класс-эффекта обсуждается [54, 55]. Механизм влияния БРА на структуру и комплаенс сосудистой стенки в общих чертах аналогичен таковому у ИАПФ. В рандомизированных клинических исследованиях были оценены эффекты некоторых АК (амлодипин, фелодипин, нитрендипин) на центральное АД и жесткость артерий и было обнаружено, что АК (особенно амлодипин) положительно влияют на сосудистый комплаенс [54, 56, 57].

Эффекты **β -адреноблокаторов** на артериальную жесткость значительно отличаются, если оценивать атенолол и другие представители данного класса [50, 53, 57–60]. Имеются результаты ряда исследований о неблагоприятном влиянии атенолола на сосудистый комплаенс [54, 58–60]. Так, в исследовании REASON (REgression of Arterial Stiffness in a contrOLled double-bliNd) [53, 58] в подгруппе пациентов, получавших атенолол 50–100 мг/сут, через 1 год лечения отмечены увеличение центрального САД (на 2,3 мм рт. ст.) и повышение аортальной жесткости (AIx повысился на 2,5%). Результаты двух двойных слепых перекрестных рандомизированных клинических исследований дали возможность их авторам сделать сходные выводы [57, 59]. Однако имеются данные о положительном влиянии высокоселективных β -адреноблокаторов, например бисопролола, метопролола, на параметры сосудистой жесткости [50, 60]. Следовательно, эффекты разных β -адреноблокаторов значительно варьируют в зависимости от структуры их молекул, но по степени снижения аортальной жесткости они, как правило, уступают ИАПФ, БРА и АК [54].

Данные о влиянии **диуретиков** также сильно разнятся в зависимости от конкретного препарата [57, 61–67]. Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что гидрохлоротиазид (ГХТ) не оказывает влияния на параметры жесткости сосудов [57, 61–65]. Так, в рандомизированном перекрестном исследовании длительностью 4 нед, проведенном Т.Морган и соавт. [57], у ранее не леченных больных АГ не было выявлено достоверного влияния ГХТ в дозах 25 и 50 мг/сут на AIx.

В ряде исследований сравнивали влияние на показатели жесткости ГХТ и тиазидоподобного диуретика индапамида ретард [61–65]. Особого внимания заслуживает серия работ, выполненная под руководством С.В.Недогоды [61–63]. В частности, было обнаружено, что при лечении больных с изолированной систолической АГ в течение 52 нед индапамид ретард в достоверно большей степени, чем ГХТ, снижает СПВ [61]. В другой работе было показано, что индапамид ретард (Арифон ретард) существенно превосходит Индап, Индапамид, Акрипамид по степени снижения СПВ [62]. Наконец, были оценены возможности индапамида ретард в ангиопротекции у паци-

ентов с метаболическим синдромом после терапии тиазидсодержащими комбинациями [63]. В открытом проспективном контролируемом исследовании авторы изучили возможность индапамида ретард после перевода с комбинированной терапии производными комбинациями ИАПФ/сартанами и ГХТ (блокаторы РААС + ГХТ) в отношении коррекции метаболических параметров, преждевременного сосудистого старения и сосудистой эластичности у пациентов с метаболическим синдромом. В исследовании приняли участие 50 пациентов с метаболическим синдромом, достигших АД $<140/90$ мм рт. ст. на протяжении 3 мес на терапии блокаторами РААС + ГХТ (12,5 мг) с переводом на блокаторы РААС + индапамид ретард (1,5 мг) в течение 12 нед. У пациентов в том числе оценивали показатели сосудистой эластичности и возраста в момент перевода с тиазидсодержащей комбинации на индапамид ретард и через 12 нед после этого. Среди показателей эластичности сосудов произошли статистически значимые изменения: СПВ уменьшилась на 16,1%, центральное САД – на 10,4%, центральное ПАД – на 26,4%, AIx – на 21,1% (для всех показателей $p<0,05$). Согласно полученным данным авторы сделали вывод о том, что перевод с комбинированной тиазидсодержащей антигипертензивной терапии пациентов с метаболическим синдромом на терапию с использованием индапамида ретард положительно влияет на эластичность сосудов [63].

Целью исследования А.А.Семенкина и соавт. [64] было прямое сравнение сосудистых и метаболических эффектов комбинации периндоприла аргинина с индапамидом ретард или ГХТ при лечении больных эссенциальной АГ. В исследование были включены 40 больных, получавших терапию периндоприлом аргинином в дозе 5–10 мг/сут в сочетании с индапамидом ретард в дозе 1,5 мг/сут ($n=20$) или с ГХТ в дозе 25 мг/сут ($n=20$) в течение 6 мес. На фоне терапии степень снижения АД была сходной в обеих группах. Однако СПВ в большей степени снизилась на фоне комбинации периндоприл аргинин + индапамид ретард, чем периндоприл аргинин + ГХТ [$-13,4\%$ ($p<0,001$) против $-9,8\%$ ($p<0,01$) соответственно]. Следовательно, несмотря на сходную степень снижения АД, комбинация ИАПФ периндоприла аргинина с индапамидом ретард обеспечивает более благоприятные сосудистые эффекты, чем комбинация с ГХТ [64]. Исследование с похожим дизайном также в 2014 г. опубликовали и зарубежные авторы [65]. В этом рандомизированном исследовании сравнивали эффективность двух разных двухкомпонентных режимов лечения больных АГ и сахарным диабетом типа 2. Пациенты получали другой ИАПФ – квинаприл в комбинации либо с индапамидом ретард, либо с ГХТ. Также были выявлены преимущества комбинации ИАПФ с индапамидом ретард, на фоне лечения которой в большей степени, чем при использовании комбинации с ГХТ, улучшилась эндотелиальная функция (на 19%), уменьшилась микроальбуминурия (на 30%) и снизилась СПВ (на 4%) [65].

Также в нескольких исследованиях влияние индапамида ретард на жесткость артерий сравнивали с антигипертензивными препаратами других групп [21, 66, 67]. В этом аспекте центральным, безусловно, является рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование X-CELLENT (NatriliX SR versus CandE Sartan and amLodipine in the reduction of systolic blood pressure in hypertensive patients study) [66]. В нем принимали участие 389 центров из 3 стран Европы (Франция, Испания, Германия). Оценивали эффективность фиксированных доз диуретика Индапамида SR, БРА кандесартана и АК амлодипина у больных АГ без поражения органов-мишеней. Всего в исследование были включены 2418 пациентов с АГ (в группе Индапамида SR было 440, кандесартана – 435, амлодипина – 444 и плацебо – 439 пациентов), длительность лечения составила 3 мес. Средний возраст пациентов был около 60 лет, и по своим демографическим характеристикам 4 сравниваемые группы не различались между собой. Сравнение антигипертензивной эффектив-

ности показало практически одинаковую способность Индапамида SR, кандесартана и амлодипина снижать САД, в том числе по данным суточного мониторирования АД. Однако индапамид ретард достоверно лучше влиял на эластичность крупных сосудов (жесткость аорты, индекс Buckberg) по сравнению с амлодипином, кандесартаном и плацебо (см. рисунок) [66].

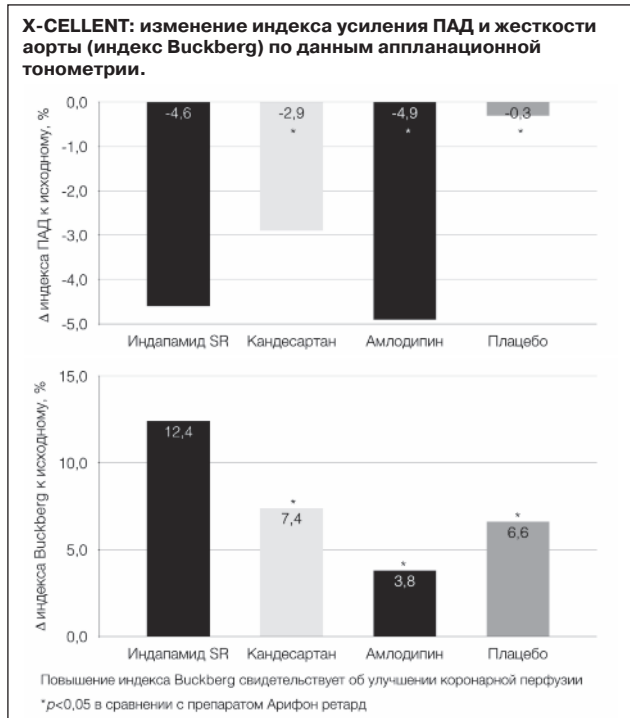
В исследование А.И.Мартынова и соавт. [21] были включены 40 больных (10 мужчин, 30 женщин) в возрасте 60–75 лет (средний возраст $65,4 \pm 2,7$ года) с нелеченой или неэффективно леченной АГ 1–2-й степени, из них 25 пациентов с изолированной систолической и 15 – с систоло-диастолической АГ. Средняя длительность АГ составила $15 \pm 4,3$ года. Больные в качестве монотерапии получали фозиноприл в дозе 10–40 мг/сут (10 человек), амлодипин 5–10 мг/сут (9 человек), индапамид ретард (Арифон ретард, фармацевтическая группа «Сервье») 1,5 мг/сут (10 человек) и метопролола сукцинат 50–200 мг/сут (10 человек). У всех обследованных показатели липидного спектра крови (холестерин, холестерин липопротеидов высокой плотности, триглицериды), углеводного обмена (сахар крови, гликозилированный гемоглобин) и мочевой кислоты находились в пределах нормы. Поперечную растяжимость восходящего отдела аорты измеряли с помощью МРТ.

Через 9 мес лечения отмечено, что все 4 препарата достоверно ($p < 0,05$) снижали САД и ДАД как в дневные, так и в ночные часы (по данным суточного мониторирования), различия между группами были недостоверны. По данным МРТ после 9-месячной терапии в группах пациентов, получавших индапамид ретард и фозиноприл, отмечено достоверное улучшение растяжимости аорты по сравнению с исходными данными в среднем на 138,5% ($p = 0,01$) и 46,2% ($p < 0,05$) соответственно. В то же время в группах пациентов, принимавших амлодипин и метопролол сукцинат, изменения были недостоверны (29,1 и 10,8% соответственно). При этом ни в одной из групп корреляционной взаимосвязи между увеличением коэффициента растяжимости и степенью снижения АД выявлено не было [21].

Сравнение влияния индапамида ретард, β -адреноблокатора метопролола (метопролола тартрата) и комбинированной терапии периндоприлом и индапамидом (Нолипрел форте 1 таблетка в сутки: периндоприл 4 мг и индапамид 1,25 мг) на СПВ и индекс жесткости (CAVI) также проведены в работе Е.Д.Головановой [67]. В данном исследовании приняли участие 56 больных АГ 1–2 степени, период наблюдения составил 6 мес. Исходно и в конце периода наблюдения в том числе исследовали СПВ, CAVI по сосудам эластического, мышечного и смешанного типов. На фоне лечения препаратом Арифон ретард отмечено значимое снижение СПВ и CAVI по сосудам смешанного и эластического типов. Монотерапия метопрололом в низких дозах не оказывала значимого влияния на сосудистое ремоделирование. Авторы сделали заключение, что длительная терапия индапамидом ретард приводит к уменьшению сосудистого ремоделирования при выраженном антигипертензивном эффекте [67].

С чем же связаны столь уникальные свойства индапамида ретард, которые отличают его от других диуретиков?

Индапамид представляет собой не классический тиазидный диуретик, а тиазидоподобный диуретик, который обладает дополнительными антигипертензивными свойствами [68]. Его молекулярное строение отличается от классических тиазидных диуретиков наличием 2-метиллиндольного кольца, что обеспечивает индапамиду высокую степень липофильности и определяет способность препарата проникать в клетки, в том числе гладкомышечные. Помимо прямой диуретической активности индапамид демонстрирует дополнительные эффекты в виде уменьшения трансмембранного транспорта кальция и стимуляции синтеза таких эндогенных сосудорасширяю-



щих веществ, как простагландин E_2 и простагландин I_2 [68]. Кроме того, в экспериментах на животных выявлена морфологическая основа протективных эффектов индапамида в отношении органов-мишеней – подавление экс-

прессии ряда изоформ фибронектина, что способствует снижению активности фиброза [68]. Выявленное положительное влияние индапамида ретард на растяжимость артерий может быть обусловлено и тем, что данный препарат обладает сосудопротективным действием, поддерживает постоянство магниевого состава тканей, снижает поступление кальция и фосфатных ионов в гладкомышечные клетки, что, как полагают, является одним из патогенетических звеньев в повышении ригидности артериальной стенки [69].

Все эти дополнительные протективные эффекты выделяют индапамид ретард из общего ряда диуретиков.

Таким образом, повышение жесткости (снижение эластичности) сосудистой стенки является одним из центральных проявлений поражения органов-мишеней при АГ. Увеличение СПВ (маркер повышенной жесткости артерий) обладает независимой прогностической значимостью в отношении фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий, а также общей смертности у больных АГ. В клинических исследованиях представлены доказательства о снижении артериальной жесткости под влиянием эффективной антигипертензивной терапии, при этом эффект гипотензивных препаратов в отношении жесткости артерий не связан напрямую со снижением АД. Разные классы антигипертензивных препаратов отличаются по влиянию на жесткость сосудов: ИАПФ, БРА, АК в целом оказывают позитивное влияние на давление в аорте и СПВ, разные β -адреноблокаторы оказывают противоположные эффекты на параметры жесткости сосудов, а среди диуретиков ангиопротективный эффект выявлен лишь у индапамида ретард.

Литература/References

1. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Кардиологический вестн. 2015; 1: 3–30. / Klinicheskie rekomendatsii. Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii. Kardiologicheskii vestn. 2015; 1: 3–30. [in Russian]
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2013; 31: 1281–357.
3. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE et al. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. N Eng J Med 1990; 323 (5): 22–7.
4. Boutouyrie P, Laurent S, Girerd X et al. Common carotid artery stiffness and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. Hypertension 1995; 25 (4 Pt 1): 651–6.
5. London GM. Cardiovascular disease in chronic renal failure: pathophysiologic aspects. Semin Dial 2003; 16 (2): 85–94.
6. Safar ME, London GM. The arterial system in human hypertension. In: Textbook of Hypertension. Ed. J.D. Swales. London: Blackwell Scientific, 1994; p. 85–102.
7. Watanabe H, Ohtsuka S, Kakibana M et al. Coronary circulation in dogs with an experimental decrease in aortic compliance. J Am Coll Cardiol 1993; 21 (6): 1497–506.
8. Chang KC, Tseng YZ, Kuo TS et al. Impaired left ventricular relaxation and arterial stiffness in patients with essential hypertension. Clinical Sci 1994; 87 (6): 641–7.
9. Posadzki-Malaczynska A, Kosch M, Hausberg M et al. Arterial distensibility, intima media thickness and pulse wave velocity after renal transplantation and in dialysis normotensive patients. Int Angiol 2005; 24 (1): 89–94.
10. Asmar R, Rudnicki A, Blacher I et al. Pulse pressure and aortic pulse wave are markers of cardiovascular risk in hypertensive populations. Am J Hypertens 2001; 14 (2): 91–7.
11. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. Hypertension 2001; 37: 1236–41.
12. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2010; 55: 1318–27.
13. Blacher J, Asmar R, Djane S. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. Hypertension 2001; 33: 1111–17.
14. Милиагин В.А., Комиссаров В.Б. Современные методы определения жесткости сосудов. Артериальная гипертензия. 2010; 16 (2): 134–43. / Miliagin V.A., Komissarov V.B. Sovremennyye metody opredeleniya zhestkosti sosudov. Arterial'naya gipertenziya. 2010; 16 (2): 134–43. [in Russian]
15. Finkelstein SM, Collins VR, Cohn JN. Vascular compliance response to vasodilators by Fourier and pulse contour analysis. Hypertension 1988; 12: 380–7.
16. Pannier B, Avolio AP, Hoeks A et al. Methods and devices for measuring arterial compliance in humans. Am J Hypertens 2002; 15: 743–53.
17. Dart AM, Gatzka CD, Kingwell BA et al. Brachial blood pressure but not carotid arterial waveforms predict cardiovascular events in elderly female hypertensives. Hypertension 2006; 47: 785–90.
18. Hoeks AP, Brands PJ, Smeets FA, Reneman RS. Assessment of the distensibility of superficial arteries. Ultrasound Med Biol 1990; 16: 121–8.
19. Laurent S, Caviezel B, Beck L et al. Carotid artery distensibility and distending pressure in hypertensive humans. Hypertension 1994; 23: 878–83.
20. Meinders JM, Kornet L, Brands PJ, Hoeks AP. Assessment of local pulse wave velocity in arteries using 2D distension waveforms. Ultrason Imaging 2001; 23: 199–215.
21. Мартынов А.И., Терновой С.К., Остроумова О.Д. и др. Особенности изменения растяжимости аорты у пожилых больных на фоне длительной терапии различными классами гипотензивных средств (по данным магнитно-резонансной томографии). Кардиология. 2002; 5: 19–22. / Martynov A.I., Ternovoi S.K., Ostroumova O.D. i dr. Osobennosti izmeneniia rastizhivosti aorty u pozhilykh bol'nykh na fone dlitel'noi terapii razlichnymi klassami gipotenzivnykh sredstv (po dannym magnitno-rezonansnoi tomografii). Kardiologiya. 2002; 5: 19–22. [in Russian]
22. Asmar R. Arterial stiffness and pulse wave velocity. Clinical applications. Paris: Elsevier, 1999.
23. Boutouyrie P, Pannier B. Measurement of arterial stiffness. In: Laurent S, Cockcroft J. Central aortic blood pressure. 2008; p. 41–7.
24. Lacolley P, Regnault V. Basic principles and molecular determinants of arterial stiffness. In: Laurent S, Cockcroft J. Central aortic blood pressure. 2008; p. 27–34.
25. Laurent S, Cockcroft J, van Bortel L et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. Eur Heart J 2006; 27: 2588–605.
26. Latham RD, Westerhof N, Sipkema P et al. Regional wave travel and reflections along the human aorta: a study with six simultaneous micromanometric pressures. Circulation 1985; 72: 1257–69.
27. Avolio AP, Deng FQ, Li WQ et al. Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: Comparison between urban and rural communities in China. Circulation 1985; 71: 202–10.
28. Filipovsky J. Predictive value of central blood pressure and arterial stiffness for cardiovascular events. In: Laurent S, Cockcroft J. Central aortic blood pressure. 2008; p. 61–7.
29. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hyperten-

- sion of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105–87.
30. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens* 2012; 30: 445–8.
 31. Ребров А.П. Жесткость артерий в зависимости от наличия факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. *Терапевт. арх.* 2009; 81 (3): 54–7. / Rebrov A.P. Zhestkost' arterii v zavisimosti ot nalichia faktorov riska razvitiia serdechno-sosudistykh zabolevanii. *Terapevt. arkh.* 2009; 81 (3): 54–7. [in Russian]
 32. Орлова Я.А. Жесткость артерий, как предиктор сердечно-сосудистых осложнений при ИБС. *Терапевт. арх.* 2010; 82 (1): 68–73. / Orlova Ya.A. Zhestkost' arterii, kak prediktor serdechno-sosudistykh oslozhenenii pri IBS. *Terapevt. arkh.* 2010; 82 (1): 68–73. [in Russian]
 33. Mathiassen ON, Buus NH, Sihm I. Small artery structure is an independent predictor of cardiovascular events in essential hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1021–6.
 34. Бойцов С.А. Что нового нам дает информация о жесткости стенки артерий и об отраженной пульсовой волне? *Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова.* 2009; 95 (5): 516–31. / Boitsov S.A. Chto novogo nam daet informatsiia o zhestkosti stenki arterii i ob otrazhennoi pul'sovoi volne? *Ros. fiziol. zhurn. im. I.M.Sechenova.* 2009; 95 (5): 516–31. [in Russian]
 35. Tomiyama H, Yamashina A, Arai T et al. Influences of age and gender on results of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement – a survey of 12517 subjects. *Atherosclerosis* 2003; 166 (2): 303–9.
 36. Ohmori K, Emura S, Takashima T. Risk factors of atherosclerosis and aortic pulse wave velocity. *Angiology* 2000; 51 (1): 53–60.
 37. Schram MT, Henry RM, van Dijk RA et al. Increased central arterial stiffness in impaired glucose metabolism and type 2 diabetes: the Hoorn study. *Hypertension* 2005; 43: 176–81.
 38. Schram MT, Schalkwijk CG, Bootsma AH et al. Advanced glycation end products are associated with pulse pressure in type 1 diabetes: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Hypertension* 2005; 46: 232–7.
 39. Mahmud A, Feely J. Reduction in arterial stiffness with angiotensin II antagonist is comparable with and additive to ACE inhibition. *Am J Hypertens* 2002; 15: 321–5.
 40. Levenson J, Simon AC, Cambien FA, Beretti C. Cigarettes smoking and hypertension. Factors independently associated with blood hyperviscosity and arterial rigidity. *Arteriosclerosis* 1987; 7: 572–8.
 41. Wilkinson IB, Prasad K, Hall IR et al. Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1005–11.
 42. Van Popele NM, Grobbee DE, Bots M et al. Association Between Arterial Stiffness and Atherosclerosis. *Stroke* 2001; 32: 454–60.
 43. Bortolotto LA, Safar ME, Billaud E et al. Plasma homocysteine, aortic stiffness, and renal function in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 34: 837–42.
 44. Booth AD, Wallace S, McEniery CM et al. Inflammation and arterial stiffness in systematic vasculitis: a model of vascular inflammation. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 581–857.
 45. Yasmin, McEniery CM, Wallace S. C-reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 969–74.
 46. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J* 2010; 31: 883–91.
 47. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006; 113: 657–63.
 48. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2010; 121: 505–11.
 49. Delorme S. Amelioration pression-independante de la distensibilite des gros troncs arteriels par le traitement anti-hypertenseur [DEA de pharmacologie experimentale et clinique]. Paris: Universite Paris XI; 1997–98.
 50. Недогода С.В. Скорость распространения пульсовой волны как фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений и мишень для фармакотерапии. *Фарматека.* 2010; 8: 18–26. / Nedogoda S.V. Skorost' rasprostraneniia pul'sovoi volny kak faktor riska razvitiia serdechno-sosudistykh oslozhenenii i mishen' dlia farmakoterapii. *Farmateka.* 2010; 8: 18–26. [in Russian]
 51. Blacher J, Protogerou AD, Safar ME. Large artery stiffness and antihypertensive Agents. *Curr Pharm Des* 2005; 11: 3317–26.
 52. Boutouyrie P, Lacolley P, Briet M et al. Pharmacological modulation of arterial stiffness. *Drugs* 2011; 71: 1689–701.
 53. Protogerou AD, Stergiou GS, Vlachopoulos C et al. The effect of antihypertensive drugs on central blood pressure beyond peripheral blood pressure. Part II: evidence for specific class-effects of antihypertensive drugs on pressure amplification. *Curr Pharm Des* 2009; 15: 272–89.
 54. Shahin Y, Khan JA, Chetter I. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on arterial stiffness and wave reflections: A meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *Atherosclerosis* 2012; 221: 18–33.
 55. Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Копченков И.И. и др. Жесткость сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертензией. Системные гипертензии. 2015; 11 (2): 43–8. / Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Kopchenov I.I. i dr. Zhestkost' sosudistoi stenki u patsientov s arterial'noi gipertoniei. *Systemic Hypertension.* 2015; 11 (2): 43–8. [in Russian]
 56. London GM, Pannier B, Guerin AP et al. Cardiac hypertrophy, aortic compliance, peripheral resistance, and wave reflection in end-stage renal disease. Comparative effects of ACE inhibition and calcium channel blockade. *Circulation* 1994; 90: 2786–96.
 57. Morgan T, Lauri J, Bertram D et al. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens* 2004; 17: 118–23.
 58. Protogerou A, Blacher J, Stergiou GS et al. Blood pressure response under chronic antihypertensive drug therapy: the role of aortic stiffness in the REASON (Preterax in Regression of Arterial Stiffness in a Controlled Double-Blind) study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 445–51.
 59. Dhakam Z, McEniery CM, Yasmin A et al. Atenolol and eprosartan: differential effects on central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *Am J Hypertens* 2006; 19: 214–9.
 60. Олейников В.Э., Матросова И.Б., Томашевская Ю.А. и др. Влияние терапии метопрололом на артериальную ригидность. Рацион. фармакотерапия в кардиологии. 2011; 7 (6): 685–9. / Oleinikov V.E., Matrosova I.B., Tomashevskia Ju.A. i dr. Vlianie terapii metoprololom na arterial'nuiu rigidnost'. *Ratsion. farmakoterapiia v kardiologii.* 2011; 7 (6): 685–9. [in Russian]
 61. Nedogoda S. Indapamide SR versus hydrochlorothiazide for the treatment of systolic hypertension in older people. *Eur Heart J* 2005; 26 (Abstr. Suppl.): 612.
 62. Недогода С.В., Марченко И.В., Чалыби Т.А., Брель У.А. Влияние различных генериков индапамида на суррогатные точки при лечении артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста. Сердце. 2007; 6 (3): 1–4. / Nedogoda S.V., Marchenko I.V., Chaliabi T.A., Brel' U.A. Vlianie razlichnykh generikov indapamida na surrogatnye točki pri lechenii arterial'noi gipertenzii u lits pozhlizhogo vozrasta. *Serdtshe.* 2007; 6 (3): 1–4. [in Russian]
 63. Недогода С.В., Смирнова В.О., Хрипаева В.Ю. и др. Возможности индапамида ретард в ангиопротекции у пациентов с метаболическим синдромом после терапии тиазидсодержащими комбинациями. Сердце. 2016; 15 (3): 192–6. / Nedogoda S.V., Smirnova V.O., Khrupaeva V.Ju. i dr. Vozmozhnosti indapamida retard v angioproteksii u patsientov s metabolicheskim sindromom posle terapii tiazidsoderzhashchimi kombinatsiiami. *Serdtshe.* 2016; 15 (3): 192–6. [in Russian]
 64. Семенкин А.А., Женатов А.Б., Живилова Л.А. и др. Прямое сравнение сосудистых и метаболических эффектов комбинации периндоприла аргинина с индапамидом ретард или гидрохлоротиазидом. Кардиология. 2014; 11: 25–9. / Semenkin A.A., Zhenatov A.B., Zhivilova L.A. i dr. Priamoe sravnenie sosudistykh i metabolicheskikh effektiv kombinatsii perindopрила arginina s indapamidom retard ili gidrokhlortiazidom. *Kardiologiya.* 2014; 11: 25–9. [in Russian]
 65. Vinereanu D, Dulgheru R, Magda S et al. The effect of indapamide versus hydrochlorothiazide on ventricular and arterial function in patients with hypertension and diabetes: results of a randomized trial. *Am Heart J* 2014; 168 (4): 446–56. doi: 10.1016/j.ahj.2014.06.010.3
 66. London G, Asmar R, Schmieder R, Calvo C. Antihypertensive efficacy of Indapamide SR vs candesartan and amlodipine in hypertensive patients in isolated hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2004; 17 (5): 183A.
 67. Голованова Е.Д. Ремоделирование сосудов и вариабельность сердечного ритма при фармакотерапии артериальной гипертензии различными средствами. Рацион. фармакотерапия в кардиологии. 2008; 4 (1): 62–6. / Golovanova E.D. Remodelirovanie sosudov i variabel'nost' serdechnogo ritma pri farmakoterapii arterial'noi gipertonii razlichnymi sredstvami. *Ratsion. farmakoterapiia v kardiologii.* 2008; 4 (1): 62–6. [in Russian]
 68. Sassarda J, Bataillarda A, McIntyre H. An overview of the pharmacology and clinical efficacy of indapamide sustained release. *Fundam Clin Pharmacol* 2005; 19: 637–45.
 69. Mironneau J. Indapamide – induced inhibition of calcium movement in smooth muscles. *Am J Hypertens* 1988; 84 (Suppl. 1B): 10–4.

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

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

Лопухина Мария Вадимовна – канд. мед. наук, зав. отд.-нием функциональной диагностики ГБУЗ ГКБ им. Е.О.Мухомова. E-mail: ofd70@mail.ru

Оценка эффективности и безопасности применения воспроизведенного препарата розувастатина Мертенил® по данным МСКТ-коронарографии

А.А.Малов[✉], Л.И.Фейсханова

ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России. 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

В статье оценивается эффективность терапии розувастатином, воспроизведенным препаратом Мертенил® производства ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия), назначенным в целях первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Увеличение уровня липопротеидов низкой плотности – один из самых сильных факторов риска сердечной смерти. Сегодня терапия статинами используется как для вторичной, так и для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Для оценки динамики атеросклеротического процесса у пациентов с диагнозом «Ишемическая болезнь сердца. Стенокардия напряжения. Гиперхолестеринемия» без визуальной верификации поражения проксимального коронарного русла используется мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий с вычислением коронарного кальциевого индекса.

Ключевые слова: Мертенил, мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий, коронарный кальциевый индекс.

[✉]malov_aleksei@inbox.ru

Для цитирования: Малов А.А., Фейсханова Л.И. Оценка эффективности и безопасности применения воспроизведенного препарата розувастатина Мертенил® по данным МСКТ-коронарографии. Системные гипертензии. 2016; 13 (2): 24–27.

Assessment of efficiency and safety of application of the reproduced drug of Mertenil® according to MSCT-coronary angiography

A.A.Malov[✉], L.I.Feiskhanova

Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 420012, Russian Federation, Kazan, ul. Butlerova, d. 49

In article possibility of an assessment of efficiency of therapy by the reproduced drug Mertenil of production of JSC Gideon Richter (Hungary) appointed for the purpose of primary prevention of the cardiovascular diseases. Increase of level of lipoprotein of the low density is one of the most powerful risk factors of death. Today therapy of a statin is carried out both for secondary and for primary prevention of cardiovascular diseases. For an assessment of dynamics of atherosclerotic process at patients with the diagnosis: CHD hypercholesterolemia without visual verification of defeat of the proximal coronary course possibility of use of a multispiral computer tomography of coronary arteries with calculation of a coronary calcic index is considered.

Key words: Mertenil, multispiral computer tomography of coronary arteries, coronary calcic index.

[✉]malov_aleksei@inbox.ru

For citation: Malov A.A., Feiskhanova L.I. Assessment of efficiency and safety of application of the reproduced drug of Mertenil according to MSCT-coronary angiography. Systemic Hypertension. 2016; 13 (2): 24–27.

Введение

Статины используются в клинической практике с 1980-х годов, и к настоящему времени они зарекомендовали себя как ведущее средство первичной и вторичной профилактики атеросклероза. Эпидемиологические исследования показали, что повышение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) является одним из наиболее мощных факторов риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений [1]. Среди нелипидных плеiotропных эффектов статинов обращают на себя внимание уменьшение эндотелиальной дисфункции, снижение тромбогенного потенциала крови, влияние на выраженность воспалительного процесса, улучшение микроциркуляторических свойств эритроцитов, снижение активности свободнорадикального окисления [2]. При длительном постоянном приеме статинов появляются значимые морфофункциональные изменения в коронарных, церебральных и других артериях, уменьшаются темпы прогрессирования атеросклероза, а также отмечается частичный регресс имевшихся атеросклеротических бляшек. Возможности розувастатина, назначаемого с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, изучались в исследовании Justification for Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) [3]. Инструментальная оценка влияния розувастатина на характер и течение атеросклеротического процесса проведена в трех исследованиях, причем лишь в одном оценивалось влияние на течение коронарного атеросклероза. В исследовании ASTEROID (A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden) изучалось влияние розувастатина на количественные параметры атеромы коронарной артерии с помощью внутрисосудистого

ультразвукового исследования [4]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании METEOR (Measuring Effects on intima-media Thickness: an Evaluation Of Rosuvastatin) изучалось влияние терапии розувастатином в дозе 40 мг/сут на атеросклеротический процесс в сонных артериях [5, 6]. В исследовании ORION (Outcome of Rosuvastatin treatment on carotid artery atheroma: a magnetic resonance Imaging Observation) оценивали влияние терапии малыми (5 мг/сут) и большими (40 мг/сут) дозами розувастатина на течение атеросклероза сонных артерий. Эффект розувастатина оценивали методом магнитно-резонансной томографии высокого разрешения [5].

В целом исследования показали уменьшение темпов прогрессирования атеросклероза и снижение количества нестабильных атеросклеротических бляшек. С целью выявления коронарного атеросклероза, прогнозирования риска коронарных событий, отслеживания прогрессирования заболевания, оценки эффективности проводимого консервативного и оперативного лечения возможно использование мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) сердца и коронарных артерий [7, 8]. Следует отметить, что в отличие от других распространенных инструментальных методов раннего выявления (скрининга) коронарного атеросклероза МСКТ позволяет видеть прямые, а не косвенные признаки коронарного атеросклероза [9]. Из морфологических исследований известно, что большинство атеросклеротических бляшек содержит кальцинаты, с прогрессированием атеросклеротической бляшки возрастает доля кальция в объеме бляшки. Небольшие депозиты кальция встречаются уже на ранних стадиях атеросклеротического процесса – начиная с липидных полос. Важнейшим аспектом является возможность количественной оценки степени кальциноза, выражаемого в единицах

кальциевого индекса. Программное обеспечение томографа при условии электрокардиографической синхронизации позволяет определять как величину, так и плотность кальцифицированного участка и, соответственно, оценивать наличие и тяжесть коронарного атеросклероза. Стандартизованная количественная система измерения коронарного кальциноза была предложена A.Agatston (1990 г.). В рекомендациях экспертов Европейского и Американского обществ кардиологов указывается, что скрининг коронарного кальция с помощью МСКТ является важным методом выявления коронарного атеросклероза [9, 10].

По данным многочисленных исследований, чувствительность и специфичность МСКТ в выявлении гемодинамически значимых стенозов у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в проксимальных и средних сегментах коронарных артерий составляет 86–97 и 90–95% соответственно [9].

Целью исследования явилось установление атеросклеротического генеза сердечно-сосудистого заболевания и изучение возможности оценки эффективности проводимого консервативного лечения воспроизведенным препаратом розувастатина Мертенил® производства ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия), назначаемого с целью первичной профилактики у пациентов с диагнозом «ИБС. Стенокардия напряжения I–II функционального класса (ФК). Гиперхолестеринемия» без визуальной верификации поражения проксимального коронарного русла.

Материал и методы

Для исследования сформирована группа из 25 пациентов. **Критерии включения:** группу составили пациенты в возрасте от 50 до 65 лет, $58,4 \pm 10,3$ ($M \pm \sigma$), с первичной гиперхолестеринемией типа IIa, за исключением семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии (классификация гиперлипидопроteinемий по Фредриксону). Клинически пациенты имели типичные – 8 (32%) человек – и атипич-

ные – 17 (68%) симптомы стенокардии и относились к группе с высокой априорной вероятностью хронической ишемии миокарда; 15 (60%) пациентов анамнестически имели сопутствующую артериальную гипертензию I–II стадии с достижением целевого уровня артериального давления 130/70 мм рт. ст. на фоне проводимой антигипертензивной терапии. Все пациенты группы до назначения препарата Мертенил® не получали терапии статинами ввиду впервые установленного диагноза. Вычислялся риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий с помощью шкалы SCORE для определения стартовой дозировки терапии [11]. Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации, местный комитет по этике одобрил протокол исследования, было получено информированное согласие субъектов исследования.

Оценка эффективности проводимого лечения проходила в 2 этапа.

Первый этап включал проведение МСКТ-коронарографии (томограф Siemens Somatom Sensation 64) с внутривенным контрастированием препаратом йобитридол (Ксенетикс) 350 мг йода/мл с подсчетом коронарного кальциевого индекса (ККИ) до начала стартовой терапии препаратом Мертенил®. С целью снижения лучевой нагрузки использовалась проспективная электрокардиографическая синхронизация. Подготовка пациента к исследованию включала прием пропранолола в дозе 10–20 мг за 1 ч до исследования с целью урежения пульса до целевых 60–65 уд/мин и получения высокого качества изображений. Введение контрастного препарата осуществлялось болюсно с помощью автоматического инжектора со скоростью 5 мл/с. Объем вводимого контрастного вещества осуществлялся из расчета 1 мл/кг массы тела. Время задержки сканирования для получения артериальной фазы контрастирования рассчитывалось с использованием технологии болюс-трекинг (bolus tracking). Постпроцессорная обработка

включала реконструкцию изображений и их последующий анализ, определение типа кровоснабжения, построения криволинейных мультипланарных реконструкций коронарных артерий в режиме проекции максимальной интенсивности. Для постпроцессорной обработки использовалась рабочая станция Siemens syngo.via for Cardiovascular Care. Обработка включала использование следующих модулей данной программы: syngo.CT CaScoring (для подсчета ККИ), syngo.CT Coronary Analysis (для визуализации коронарных артерий) и syngo.CT Cardiac Function (для анализа параметров сократительной функции миокарда левого желудочка). Отсроченного контрастирования в низкодозовом режиме на всех этапах исследования не проводилось. На этом этапе также оценивались лабораторные параметры общего холестерина (ОХС), уровня ЛПНП, триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), уровень активности печеночных трансаминаз аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ). До исследования проводилась комплексная оценка факторов риска развития контрастиндуцированной нефропатии (клиренс креатинина, возраст, наличие сопутствующих заболеваний).

Критерии исключения пациентов из группы:

- Отсутствие кальциноза коронарных артерий с нулевым значением ККИ в отсутствие концентрических мягких бляшек со стенозированием просвета.

- Наличие у пациентов в анамнезе сопутствующих заболеваний: сахарный диабет, заболевания легких, пищевода, желудка и т.д. и высокого риска развития контрастиндуцированной нефропатии.

- Гиперчувствительность к Мертенилу или любому из вспомогательных веществ препарата.

- Заболевания печени в активной фазе, в том числе неизвестной этиологии, со стойким повышением активности печеночных трансаминаз, а также повышением уровня любой трансаминазы в плазме крови более чем в 3 раза относительно верхней границы нормы.

Для определения стартовой дозировки препарата всем пациентам рассчитывался суммарный сердечно-сосудистый риск согласно шкале SCORE, результаты распределения пациентов приведены в табл. 1. С целью коррекции дозы и достижения целевого уровня ЛПНП оценивались данные биохимического анализа крови (активность АЛТ, АСТ, расчет клиренса креатинина) и липидного спектра с интервалом 1 мес и при изменении дозы по причине недостижения целевого уровня ЛПНП по данным контроля.

Второй этап исследования проводился через 5 мес и включал повторное проведение МСКТ-коронарографии с подсчетом ККИ, оценкой достигнутого уровня ОХС, ЛПНП, ТГ, ЛПВП, анализ исследуемых лабораторных показателей. Осуществлялся сравнительный визуальный анализ криволинейных мультипланарных реконструкций до и после приема Мертенила.

Таблица 1. Результаты оценки пациентов по шкале SCORE

Риск, %	<1	1	2	3–4	5–9	10–14	≥15
Пациенты	0	0	2	6	9	5	3
Стартовая дозировка препарата Мертенил®, мг		5	5	10	10	20	20–40
Целевой уровень ЛПНП, ммоль/л		3,0	3,0	3,0	2,5	1,8	1,8

Таблица 2. Референсные значения ККИ в 1-й группе

15 пациентов	Неидентифицируемая кальцификация	Минимальная кальцификация	Средняя кальцификация	Выраженная кальцификация	Значительная кальцификация
	0	1–10	11–100	101–400	≥401
Пациенты	0	0	3	10	2

Таблица 3. Референсные значения ККИ во 2-й группе

9 пациентов	Неидентифицируемая кальцификация	Минимальная кальцификация	Средняя кальцификация	Выраженная кальцификация	Значительная кальцификация
	0	1–10	11–100	101–400	≥401
Пациенты	0	3	7	1	0

Таблица 4. Распределение пациентов в зависимости от референсных значений ККИ в 1-й группе до и после 5-месячного курса приема препарата Мертенил®

13 пациентов	Неидентифицируемая кальцификация	Минимальная кальцификация	Средняя кальцификация	Выраженная кальцификация	Значительная кальцификация
	0	1–10	11–100	101–400	≥401
Пациенты до начала курса	0	0	3	10	2
После 5-месячного курса	0	0	6	6	1

Таблица 5. Распределение пациентов в зависимости от референсных значений ККИ во 2-й группе до и после 5-месячного курса приема препарата Мертенил®

9 пациентов	Неидентифицируемая кальцификация	Минимальная кальцификация	Средняя кальцификация	Выраженная кальцификация	Значительная кальцификация
	0	1–10	11–100	101–400	401 и более
Пациенты до начала курса	0	2	7	2	0
После 5-месячного курса	0	5	3	1	0

Статистическую обработку данных проводили с помощью двухстороннего пакета программ Statistica 10 для Windows XP/Vista/7. Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента при нормальном распределении выборок и непараметрическому критерию Манна-Уитни при изучении показателей с ненормальным распределением значений. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Достигнутая степень разрешения при всех проведенных исследованиях позволила визуализировать следующие коронарные артерии: ствол левой коронарной артерии, переднюю межжелудочковую ветвь, диагональную ветвь, огибающую ветвь, ветвь тупого края, правую коронарную артерию, заднюю боковую ветвь, заднюю межжелудочковую ветвь.

Проведенная МСКТ-коронарография позволила разделить пациентов на 2 группы: 1-ю – 15 (60%) пациентов – составили пациенты с выявленным мультифокальным поражением коронарных артерий: уплотнением стенки восходящего отдела аорты, множественными эксцентрическими кальцинированными бляшками, не суживающими просвет, в различных сочетаниях в просвете исследуемых артерий, а также концентрическими смешанными бляшками со стенозированием просвета в диапазоне 25–50%.

Распределение пациентов данной группы в зависимости от степени выраженности кальциноза коронарных артерий приведено в табл. 2.

Подсчет ККИ в ходе исследования проводился в режиме Total без учета локализации в конкретной коронарной артерии. Для его оценки в силу недостаточной точности расчета данного параметра использовалась шкала референсных значений. Динамику этого параметра оценивали по принципу step up, step down. За положительную динамику принималось его уменьшение на величину не менее 50 Ед.

Вторую группу – 10 (40%) пациентов – составили пациенты с выявленным кальцинозом в бассейне одной коронарной артерии: у 4 пациентов – в бассейне передней межжелудочковой ветви, у 6 пациентов – в бассейне огибающей ветви. Эта группа пациентов характеризовалась наличием единичных пролонгированных бляшек смешанного характера, стенозированием просвета в диапазоне 25–50%.

Распределение пациентов данной группы в зависимости от степени выраженности кальциноза коронарных артерий приведено в табл. 3.

В ходе проведенного исследования до начала приема Мертенила выявлено 2 пациента из 1-й и 1 пациент из 2-й сформированной группы с показаниями к оперативному вмешательству и стентированием стенозированных коронарных артерий. Данные пациенты исключались из дальнейшего анализа.

В ходе всего курса приема препарата побочных реакций со стороны лабораторных показателей (значимое повышение уровня АЛТ, АСТ, креатинфосфокиназы) не зарегистрировано в исследуемых группах пациентов.

К концу 5-го месяца приема препарата целевого уровня ОХС $< 4,5$ ммоль/л достигли 18 (78,2%) пациентов, целевого уровня ЛПНП $< 2,5$ ммоль/л (1,8 ммоль/л и менее для пациентов высокого риска) – 15 (65,2%) человек, включенных в исследование. Снижение содержания ТГ $< 1,7$ ммоль/л имело место у 13 (60,8%) пациентов. В среднем по группе наблюдалось достоверное снижение уровня ОХС, ЛПНП через 5 мес приема препарата по отношению к исходному уровню $p < 0,05$.

Сравнительная характеристика степени кальциноза коронарных артерий до и после терапии препаратом Мертенил® для 1 и 2-й групп пациентов приведена в табл. 4 и 5 соответственно.

Помимо подсчета ККИ визуально оценивалось состояние коронарного русла при повторном исследовании.

В группе с мультифокальным поражением коронарных артерий после анализа данных значимое уменьшение ККИ наблюдалось у 5 (38,4%) пациентов с достигнутым целевым уровнем ЛПНП. Темпов прогрессирования коронарного атеросклероза по данному параметру ни у одного пациента группы не отмечено. Во 2-й группе значимое уменьшение ККИ наблюдалось у 6 (66,6%) пациентов.

При визуальной оценке просвета коронарного русла с использованием мультипланарных реконструкций выявление новых значимых стенозов и дальнейшее уменьшение просвета коронарных артерий в установленных ранее местах локализации концентрических бляшек не выявлено у пациентов обеих групп.

Выводы

Исследование показывает возможность использования МСКТ-коронарографии с подсчетом ККИ для изучения и оценки эффективности проводимого консервативного лечения статинами. В ходе изучения воспроизведенного препарата розувастатина Мертенил® при оценке ККИ и с визуальным анализом просвета коронарных артерий в исследованных группах не было отмечено темпов прогрессирования коронарного атеросклероза и появления новых атеросклеротических бляшек при достижении целевых уровней ОХС, ЛПНП, ТГ. Наиболее значимое снижение ККИ наблюдалось в группе с поражением одной коронарной артерии у 6 (66,6%) пациентов, тогда как в группе с мультифокальным поражением коронарных артерий значимое уменьшение ККИ наблюдалось лишь у 5 (38,4%) человек. В ходе проведенного исследования ни у одного пациента не было зарегистрировано значимого повышения уровня печеночных трансаминаз, креатинфосфокиназы.

Литература/References

- Perk J, Backer GD, Gohlke H et al. EHJ 2012; 33: 1635–701.
- Бозина Е.Э., Кляшева Ю.М., Кляшев С.М. и др. Fundamental Research 2013; 5: 46–9. / Bozina E.E., Klyasheva Yu.M., Klyashev S.M. i dr. Fundamental Research 2013; 5: 46–9. [in Russian]
- Пиляревский С.Р., Орлов В.А., Кузьмина И.М. и др. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2012; 4: 3–13. / Giliarevskii S.R., Orlov V.A., Kuz'mina I.M. i dr. Kardiologiya i serdечно-sosudistaia khirurgiya. 2012; 4: 3–13. [in Russian]
- Schuster H. Cardiovasc. Ther 2007; 5 (2): 177–93.
- Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahy I et al. JAMA 2006; 295 (13): 1556–65.
- Crouse JR, Raichlen JS, Riley WA. JAMA 2007; 297: 1344–53.
- Терновой С.К., Синицын В.Е., Гагарина Н.В. Невмешательная диагностика атеросклероза и кальциноза коронарных артерий. М.: Атмосфера, 2003. / Ternovoi S.K., Sinitsyn V.E., Gagarina N.V. Neinvazivnaya diagnostika ateroskleroza i kalfitsinoza koronarnykh arterii. M.: Atmosfera, 2003. [in Russian]
- Arad Y, Goodman KJ, Roth M et al. Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: the St. Francis Heart Study. J Am Coll Cardiol 2005; 46 (1): 158–65.
- Синицын В.Е., Устюжанин Д.Ю. Мультиспиральная компьютерная томография: исследование коронарных артерий. Болезни сердца и сосудов. 2006; 1 (1). / Sinitsyn V.E., Ustiuzhanin D.Yu. Multispiral'naya komp'yuternaia tomografiya: issledovanie koronarnykh arterii. Bolezni serdtsa i sosudov. 2006; 1 (1). [in Russian]
- Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, IV пересмотр. М., 2009. / Diagnostika i korrektsiya narushenii lipidnogo obmena s tsel'iu profilaktiki i lecheniya ateroskleroza. Rossijskie rekomendatsii, IV pere-smotr. M., 2009. [in Russian]
- Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Шаварова Е.К. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007; 6 (2): 105–12. / Kobalava Zh.D., Villeva'de S.V., Shavarova E.K. Kardiovaskuliarnaya terapiya i profilaktika. 2007; 6 (2): 105–12. [in Russian]
- Underhill HR, Yuan Ch, Zhao X-Q et al. Am Heart J 2008; 1: e1–e8.
- Тарловская Е.И. Рус. мед. журн. 2008; 5: 333–7. / Tarlovskaya E.I. Rus. med. zhurn. 2008; 5: 333–7. [in Russian]
- Brass LM, Alberts MJ, Sparks L. Am J Cardiol 2006; 97 (Suppl. 8A): 86C–89C.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Малов Алексей Анатольевич – интерн каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ. E-mail: malov_aleksei@inbox.ru

Фейсханова Люция Исхаковна – канд. мед. наук, доц., ассистент каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ. E-mail: ljuts@rambler.ru

Особенности ремоделирования сердца у пациентов с гипертонической болезнью разных этнических групп

Е.А.Абрамов¹, В.А.Невзорова², Н.И.Репина²

¹ГБУЗ Холмская центральная районная больница. 694620, Россия, Сахалинская обл., Холмск, ул. Советская, д. 103;

²ГБОУ ВПО Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России. 690002, Россия, Владивосток, просп. Острякова, д. 2

Цель исследования – изучение типов геометрии левого желудочка (ЛЖ) у больных с гипертонической болезнью (ГБ) разных этнических групп.

Материалы и методы. Обследованы 180 пациентов – жителей Сахалинской области с артериальной гипертензией 1–3-й степени, из них 88 человек корейской этнической принадлежности (1-я группа) в возрасте от 45 до 63 лет (средний возраст – 59,2±0,86 года) и 92 пациента славянской этнической принадлежности (2-я группа) в возрасте от 43 до 64 лет (средний возраст – 58,2±0,93 года). Структурно-функциональные характеристики ЛЖ оценивали с помощью метода эхокардиографии с доплеровским анализом на ультразвуковом аппарате Acuson X300 (HP, США).

Результаты. Концентрическое ремоделирование ЛЖ чаще регистрировалось у больных с ГБ корейской этнической принадлежности: в 21,5% случаев против 13% в группе пациентов славянского происхождения ($p=0,04$).

Заключение. Изучение структурных характеристик ЛЖ у больных с ГБ позволило установить, что концентрическое ремоделирование и концентрическая гипертрофия являются основными типами геометрии ЛЖ у пациентов с данным заболеванием обеих этнических групп. Однако концентрическое ремоделирование ЛЖ чаще регистрировалось у пациентов с ГБ корейской этнической принадлежности.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, гипертрофия левого желудочка, ремоделирование миокарда левого желудочка, индекс массы миокарда левого желудочка.

✉ abrastra@mail.ru

Для цитирования: Абрамов Е.А., Невзорова В.А., Репина Н.И. Особенности ремоделирования сердца у пациентов с гипертонической болезнью разных этнических групп. Системные гипертензии. 2016; 13 (2): 28–32.

Features of cardiac remodeling in patients with hypertension of different ethnic groups

E.A.Abramov¹, V.A.Nevzorova², N.I.Repina²

¹Kholmok Central District Hospital. 694620, Russian Federation, Sakhalinskaya obl., Kholmok, ul. Sovetskaya, d. 103;

²Pacific State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 690002, Russian Federation, Vladivostok, prosp. Ostriakova, d. 2

Objective. To study the features of different types of left ventricles (LV) geometry in patients with essential hypertension (EH) of different ethnic groups.

Materials and methods. We examined 180 patients, residents of the Sakhalin Region, with 1–3 degree arterial hypertension, including 88 patients of Korean ethnicity aged from 45 to 63 years (mean age – 59.2±0.86 years) and 92 patients of Slavic ethnicity in age from 43 to 64 years (mean age – 58.2±0.93 years). LV structural and functional characteristics were studied by means of echocardiography with Doppler analysis on the ultrasonic system Acuson X300 (HP, USA).

Results. The results of assessment of different types of LV geometry revealed the following differences: prevalence of the LV concentric remodeling was higher in patients with EH of Korean ethnicity (21.5% versus 13% among the Slavs, $p=0.04$).

Conclusion. The study of the structural characteristics of left ventricular in patients with hypertension, residents of the Sakhalin Region, revealed that concentric remodeling and concentric left ventricular hypertrophy are the main types of LV geometry in hypertensive patients of both ethnic groups. However, concentric LV remodeling was more often detected in patients with hypertension of Korean ethnicity.

Key words: essential hypertension, left ventricular hypertrophy, left ventricular remodeling, index of left ventricular mass.

✉ abrastra@mail.ru

For citation: Abramov E.A., Nevzorova V.A., Repina N.I. Features of cardiac remodeling in patients with hypertension of different ethnic groups. Systemic Hypertension. 2016; 13 (2): 28–32.

Введение

В течение последних десятилетий пристальное внимание как отечественных, так и зарубежных кардиологов привлекает проблема развития ремоделирования сердца у лиц с гипертонической болезнью (ГБ). Ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) представляет собой сложный многоступенчатый и многофакторный процесс формирования нарушений структуры и функции, включая изменения его геометрических характеристик [1, 2]. Еще до существующих структурных изменений в клетках миокарда начинаются процессы нарушения энергетического метаболизма, а именно снижение активности креатинкиназы, а также концентрации креатина. Больные артериальной гипертензией (АГ) с гипертрофией ЛЖ (ГЛЖ) демонстрируют достоверное снижение энергетического индекса (отношения фосфокреатина к аденозинтрифосфату) относительно группы здоровых лиц в среднем на 21% [3].

В настоящее время имеется ограниченное количество данных о связи типа ГЛЖ с этнической принадлежностью у пациентов с ГБ [1, 2]. Так, у мигрантов африканского происхождения в Великобритании установлены более высокие масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и распространенность ГЛЖ по сравнению с коренным населением [4, 5]. В то же время в Великобритании мигранты из Южной Азии в сравнении с европейцами имеют значительно меньшие

объемы камер сердца и индекс ММЛЖ (ИММЛЖ), но более высокую относительную толщину стенок (ОТС) ЛЖ [6]. При анализе результатов эпидемиологических исследований, проведенных в странах Южной Азии, обращают на себя внимание две особенности: во-первых, степень риска сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от пола выражена в данной популяции в меньшей степени по сравнению с европейским населением; во-вторых, смертность среди южноазиатских мужчин и женщин составляет 1,5% от всего населения и не снижается на протяжении нескольких десятилетий [7, 8]. Понимание эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний в этнических группах является актуальным, учитывая существующие миграционные потоки населения, в том числе в Дальневосточном регионе России. В Сахалинской области популяция жителей корейской национальности занимает второе место по численности населения после славян.

Целью исследования явилось изучение распространенности вариантов ремоделирования сердца у больных с ГБ разных этнических групп с акцентом на мигрантов Южной Азии 2–3-го поколения.

Материалы и методы

В исследование включены 180 пациентов – жителей Сахалинской области с ГБ II стадии, АГ 1–3-й степени, из них

88 пациентов корейской этнической принадлежности (1-я группа) в возрасте от 45 до 63 лет (средний возраст – $59,2 \pm 0,86$ года) и 92 – славянской этнической принадлежности (2-я группа) в возрасте от 43 до 64 лет (средний возраст – $58,2 \pm 0,93$ года). В состав 1-й группы вошли 50 (57%) мужчин и 38 (43%) женщин, во 2-ю группу включены 49 (53%) мужчин и 43 (47%) женщины. Продолжительность анамнеза ГБ варьировала от 3 до 18 лет и составляла в среднем $13 \pm 1,2$ года. Диагноз ГБ был выставлен в соответствии с клиническими рекомендациями диагностики и лечения АГ [9]. Критериями исключения явились: возраст старше 64 лет, вторичная АГ, другие заболевания сердечно-сосудистой системы, сопровождаемые гипертрофией миокарда и/или изменением его геометрии (ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, гемодинамически значимые клапанные поражения, постоянные нарушения сердечного ритма, кардиомиопатии и др.), цереброваскулярные, онкологические заболевания, наличие почечной и печеночной недостаточности, патология эндокринной системы, неспособность понять цели и задачи исследования, отказ пациента от участия в нем. Протокол обследования больного включал сбор анамнеза, измерение артериального давления и частоты сердечных сокращений, антропометрию: измерение роста, массы тела и расчет индекса массы тела (ИМТ) по стандартной формуле ($\text{ИМТ} = m/h^2$, где m – масса тела в кг, h – рост в метрах), а также определение отношения окружности талии к окружности бедер.

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) с доплеровским анализом проводилось в одно- и двухмерном режиме с помощью ультразвуковой системы Acuson X300 (НР, США). Исследование сердца методом ЭхоКГ проводили из парастернального доступа с использованием «секторного» ультразвукового датчика с частотой 3,5 МГц. В парастернальном продольном сечении у всех обследуемых определяли конечно-диастолические размер (КДР) и объем ЛЖ, конечно-систолические размер (КСР) и объем ЛЖ, толщину задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (ТМЖП).

ММЛЖ (в граммах) рассчитывали по формуле, предложенной R.Devereux и N.Reichek (1977 г.):

$$\text{ММЛЖ} = 1,04 \{ (\text{ТМЖП} + \text{ТЗСЛЖ} + \text{КДР ЛЖ})^3 - (\text{КДР ЛЖ})^3 \} - 13,6.$$

ИММЛЖ (в г/м²) определяли по формуле:

$$\text{ИММЛЖ} = \text{ММЛЖ} / S,$$

где S – площадь поверхности тела (м²).

Нормальными значениями ИММЛЖ считали значения менее 95 г/м² для женщин и менее 115 г/м² – для мужчин [10, 11]. ОТС ЛЖ определяли следующим способом:

$$\text{ОТС} = \text{ТМЖП} + \text{ТЗСЛЖ} / \text{КДР ЛЖ}.$$

Значение ОТС > 0,45 считалось выше нормы. Систолическую функцию ЛЖ оценивали с помощью показателя фракции выброса в процентах и относительного укорочения переднезаднего размера ЛЖ – фракции укорочения (в процентах).

Для статистической обработки полученных данных использовали стандартный пакет прикладных программ Statistica 6.0. С целью определения вида распределения

данных применяли критерий Шапиро–Уилка. Непрерывные количественные переменные представляли в виде медианы, 25 и 75-го перцентилей. Анализ различий в двух независимых группах проводился с помощью рангового U-критерия Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Среднее значение ИМТ у пациентов славянской этнической принадлежности с ГБ составило $32,7 \pm 0,81$ кг/м² и достоверно отличалось от среднего ИМТ пациентов корейской национальности ($28,1 \pm 0,72$; $p < 0,001$). Пациенты славянской этнической группы также имели значимо более высокие значения ОТ ($107,31 \pm 1,27$ и $98,18 \pm 1,98$ соответственно; $p < 0,001$). Отношение ОТ/ОБ в исследуемых группах статистически не различалось. Атерогенная дислипидемия разной степени выраженности была диагностирована у 81% пациентов корейского происхождения и 90% лиц славянской этнической принадлежности. Пациенты южноазиатского происхождения по сравнению со славянами имели достоверно более низкий уровень липопротеидов высокой плотности ($1,02 \pm 0,04$ и $1,15 \pm 0,03$ ммоль/л соответственно; $p < 0,05$) и более высокий уровень триглицеридов ($2,12 \pm 0,05$ и $1,91 \pm 0,03$ ммоль/л соответственно; $p < 0,05$).

В исследуемых группах проанализированы статистические различия следующих ЭхоКГ-показателей ремоделирования миокарда ЛЖ: ТМЖП, ТЗСЛЖ, ОТС, ММЛЖ, ИММЛЖ. Результаты морфометрической оценки ЛЖ в группах обследованных пациентов представлены в табл. 1.

Как следует из табл. 1, толщина стенок ЛЖ, а также ММЛЖ, ИММЛЖ и ОТС имели более высокие значения в группе пациентов европейского происхождения по сравнению с группой лиц южноазиатской этнической принадлежности. Статистически значимые различия в этнических группах были также получены при сравнении средних значений КДР и КСР ЛЖ.

Данные о частоте встречаемости разных типов геометрии ЛЖ у пациентов с ГБ представлены в табл. 2.

Из табл. 2 следует, что концентрическое ремоделирование ЛЖ чаще регистрировалось у больных с ГБ корейской этнической принадлежности (21,5% случаев против 13% в группе славянского происхождения; $p = 0,04$). Как показано на рисунке, данные различия сохраняются как в мужской, так и в женской популяциях ($p = 0,03$ и $0,04$ соответственно). Число пациентов с концентрической ГЛЖ в славянской группе в целом, а также среди женщин (75,4 и 60,5% соответственно) статистически значимо превышало число больных с данным типом геометрии ЛЖ корейской этнической принадлежности (65,8 и 79,1%; $p = 0,03$ и $p = 0,0002$ соответственно; см. рисунок, а). Частота выявления признаков эксцентрической ГЛЖ как в обеих группах в целом, так и среди корейских и славянских женщин достоверно не различалась, однако данный тип геометрии ЛЖ у мужчин славянской этнической группы встречался чаще, чем в группе пациентов корейского происхождения (5,6 и 11,5% соответственно; $p = 0,045$; см. рисунок, б).

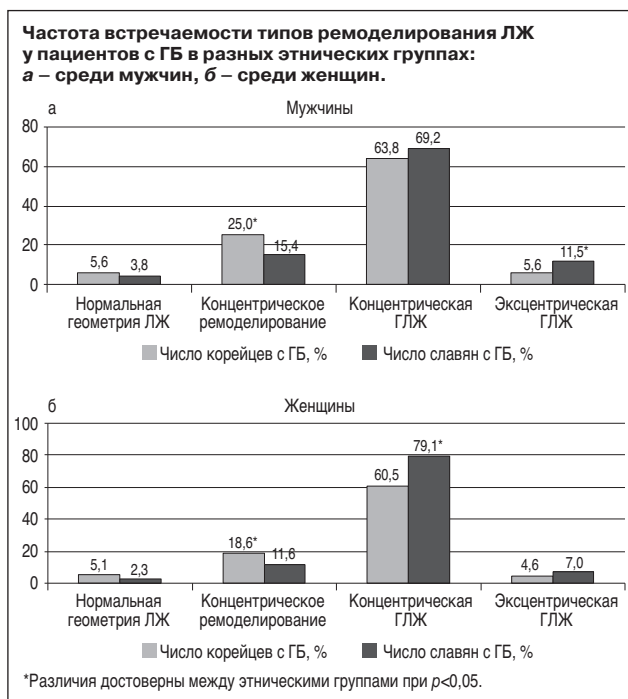
Таблица 1. ЭхоКГ-показатели ремоделирования ЛЖ пациентов с ГБ разных этнических групп

Показатели	Группа пациентов южноазиатского происхождения (n=88)	Группа пациентов славянского происхождения (n=92)	Статистическая значимость, p
КДР ЛЖ, мм	45,17±5,88	50,9±4,97	0,02
КСР ЛЖ, мм	30,46±5,61	33,48±5,22	0,03
ТМЖП, мм	10,74±2,23	11,87±1,99	0,04
ТЗСЛЖ, мм	10,49±1,69	11,56±1,19	0,02
ОТС	0,47±0,01	0,49±0,005	0,05
ММЛЖ, г	182,1±4,6	218,2±4,62	0,001
ИММЛЖ, г/м ²	105,2±2,25	112,5±1,93	0,01

Таблица 2. Частота встречаемости типов ремоделирования ЛЖ у больных с ГБ разных этнических групп

Вид ремоделирования	Число пациентов южноазиатского происхождения (n=88), %	Число пациентов славянского происхождения (n=92), %	Статистическая значимость, p
Нормальная геометрия ЛЖ	7,6	2,9	0,03
Концентрическое ремоделирование	21,5	13,0	0,04
Концентрическая ГЛЖ	65,8	75,4	0,05
Эксцентрическая ГЛЖ	5,1	8,7	нз*

*Различия при значении $p > 0,05$ считать статистически незначимыми (нз).



Обсуждение

Исследования последних лет показали, что ГЛЖ является не единственным морфологическим проявлением ГБ, более того, анатомические изменения ЛЖ не всегда сопровождаются нарастанием массы миокарда. В определенном количестве случаев происходит лишь изменение геометрии ЛЖ. В настоящее время ГЛЖ рассматривается как один из вариантов ремоделирования миокарда. Наиболее распространенной классификацией типов ремоделирования ЛЖ является классификация A.Ganau (1992 г.), согласно которой выделяют концентрическую и эксцентрическую ГЛЖ, а также концентрическое ремоделирование миокарда [10]. В современной литературе недостаточно данных о распространенности разных типов геометрии ЛЖ при ГБ в этнических группах. В многоцентровом исследовании SABRE (Left-Ventricular Structure in the Southall And Brent Revisited), проведенном в Великобритании, было показано, что, несмотря на высокий риск ишемической болезни сердца, инсульта и сахарного диабета, мигранты из Южной Азии имеют более низкие значения ИММЛЖ, чем европейцы, а концентрическое ремоделирование является наиболее распространенным типом нарушения геометрии ЛЖ в обеих этнических группах. Проведенный нами анализ частоты встречаемости разных типов геометрии ЛЖ у пациентов с ГБ корейской и славянской этнической принадлежности продемонстрировал, что концентрическая ГЛЖ является наиболее частым вариантом ремоделирования ЛЖ в обеих группах как в общей популяции, так и в группах мужчин и женщин.

ГБ и ожирение как составляющие метаболического синдрома являются ведущими детерминантами ГЛЖ. Классически считается, что собственно АГ характеризуется развитием концентрической гипертрофии стенок ЛЖ, тогда как увеличение массы тела ведет к увеличению

постнагрузки, дилатации ЛЖ и компенсаторной эксцентрической гипертрофии. Однако исключительно гемодинамический подход является весьма упрощенной схемой, объясняющей связь между ГЛЖ, ГБ и ожирением, так как оба заболевания характеризуются выраженной нейрогуморальной активацией с выработкой ряда факторов роста, а именно нейрогормонов, цитокинов, протоонкогенов. Ожирение в сочетании с ГБ приводит к резкому возрастанию частоты встречаемости ГЛЖ, что особенно выражено у женщин, а также к трансформации эксцентрической гипертрофии при изолированном ожирении в концентрический тип при сочетанной патологии [11]. Сочетание АГ с ожирением, а также нарушениями липидного обмена приводит к возрастанию риска развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе фатальных. Результаты множества исследований свидетельствуют о взаимосвязи АГ и показателей ожирения, причем чаще всего это неблагоприятное сочетание наблюдается у женщин [12, 13].

Описанная закономерность была подтверждена и в настоящем исследовании. При сопоставлении данных о типе гипертрофии миокарда со степенью ожирения выявлена положительная корреляционная связь между величиной ММЛЖ и ИМТ, а также ОТ в обеих этнических группах.

Более сильная корреляционная связь выявлена у лиц корейской этнической принадлежности по сравнению с пациентами славянского происхождения ($r=0,37$, $p=0,02$ и $r=0,45$; $p=0,007$ соответственно). Кроме того, с учетом половых различий связь массы миокарда и избыточной массы тела среди женщин была выражена сильнее, чем среди мужчин, в обеих рассматриваемых группах. Не исключается, что у женщин механизм нагрузки объемом при ожирении является более значимым, что определяет выраженную связь ожирения и ГЛЖ в данной подгруппе. Необходимо также учитывать, что наличие избыточной массы тела, являясь по своей сути состоянием крайне неоднородным, может неоднозначно воздействовать на состояние сердца. С одной стороны, масса миокарда может увеличиваться непосредственно за счет ожирения, т.е. накопления жировой ткани, а с другой – за счет так называемой тощей массы, т.е. массы, свободной от жира. Увеличение напряжения и ММЛЖ также будет обусловлено ростом артериального давления и периферическим сопротивлением сосудов, изменением геометрии ЛЖ сердца [14]. В нашем исследовании среди больных с абдоминальным ожирением преобладали лица с концентрическим ремоделированием и концентрической ГЛЖ в обеих этнических группах.

Пациенты с концентрическим ремоделированием ЛЖ, связанным с ГБ, имеют больший риск осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Факт преобладания данного типа геометрии ЛЖ среди пациентов южноазиатского происхождения может быть следствием более выраженной активации факторов роста на фоне абдоминального ожирения, что сопровождается более выраженным гипертрофическим ответом. Следовательно, предметом дальнейших исследований должна служить разработка нормативов для надлежащей оценки геометрии ЛЖ и стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений в группе пациентов южноазиатского происхождения.

Заключение

Таким образом, изучение структурных характеристик ЛЖ у больных с ГБ южноазиатской и славянской этнических групп позволило установить, что концентрическое ремоделирование и концентрическая ГЛЖ являются основными типами геометрии ЛЖ у пациентов обеих групп. Однако концентрическое ремоделирование ЛЖ чаще регистрировалось у больных корейской этнической при-

надлежаности, причем данные различия сохранялись как в мужской, так и в женской популяциях. Возможно, что при контроле степени ГЛЖ у пациентов с ГБ нет необходимости учитывать этническую принадлежность, однако для определения пороговых значений при оценке типа ремоделирования ЛЖ у мигрантов из Южной Азии требуется проведение дополнительных исследований с целью стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений.

Литература/References

1. Tillin T, Hughes AD, Whincup P et al. On behalf of the SABRE Study Group Left-Ventricular Structure in the Southall And Brent REvisited (SABRE) Study: Explaining Ethnic Differences. *Hypertension* 2013; 61 (5): 1014–20.
2. Palaniappan LP, Araneta MRG, Assimes TL et al. Call to action: cardiovascular disease in Asian Americans: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 122: 1242–52.
3. Маззев В.В., Стукалова О.В., Тёмовой С.К., Чазова И.Е. ³¹P-Магнитно-резонансная спектроскопия у больных артериальной гипертензией с гипертрофией левого желудочка – оценка энергетического метаболизма. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2013; 12: 1 (45): 42–7. / Mazaev V.V., Stukalova O.V., Temovoi S.K., Chazova I.E. ³¹P-Magnitno-rezonansnaya spektroskopii u bol'nykh arterial'noi gipertoniei s gipertrofiei levogo zheludochka – otsenka energeticheskogo metabolizma. Regionalnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulatsiia. 2013; 12: 1 (45): 42–7. [in Russian]
4. De Simone G. Left ventricular hypertrophy in blacks and whites: different genes or different exposure? *Hypertension* 2005; 46: 23–4.
5. Hinderliter AL, Blumenthal JA, Waugh R et al. Ethnic differences in left ventricular structure: relations to hemodynamics and diurnal blood pressure variation. *Am J Hypertens* 2004; 17: 43–9.
6. Chahal NS, Lim TK, Jain P et al. Ethnicity-related differences in left ventricular function, structure and geometry: a population study of UK Indian Asian and European white subjects. *Heart* 2010; 96: 466–71.
7. Bennett PC, Silverman S, Gill PS et al. Ethnicity and peripheral artery disease. *QJM* 2009; 102: 13–6.
8. Russo C, Jin Z, Homma S et al. Race/ethnic disparities in left ventricular diastolic function in a triethnic community cohort. *Am Heart J* 2010; 160: 152–8.
9. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Кардиологический вестн. 2015; 1: 3–30. / Chazova I.E., Oshchepkova E.V., Zhernakova Yu.V. Klinicheskie rekomendatsii. Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertonii. *Kardiologicheskii vestn.* 2015; 1: 3–30. [in Russian]
10. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1550–8.
11. De Simone G, Pisanis F, Contaldo F. Link of nonhemodynamic factors to hemodynamic determinants of left ventricular hypertrophy. *Hypertension* 2001; 38: 13–8.
12. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. Кардиология. 2014; 54 (10): 4. / Chazova I.E., Zhernakova Yu.V., Oshchepkova E.V. i dr. Rasprostranennost' faktorov riska serdечно-sosudistykh zabolevanii v rossiiskoi populiatsii bol'nykh arterial'noi gipertoniei. *Kardiologiya.* 2014; 54 (10): 4. [in Russian]
13. Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями. Системные гипертензии. 2014; 11 (2): 36–42. / Zhernakova Yu.V., Chazova I.E. Rekomendatsii po vedeniiu bol'nykh arterial'noi gipertoniei s metabolicheskimi narusheniami. *Sistemic Hypertension.* 2014; 11 (2): 36–42. [in Russian]
14. Юрлова С.В., Кривенко Л.Е. Оценка качества жизни больных гипертонической болезнью. Тихоокеанский мед. журн. 2007; 2: 48–51. / Iurlova S.V., Krivenko L.E. Otsenka kachestva zhizni bol'nykh gipertonicheskoi bolezni'u. *Tikhookeanskii med. zhurn.* 2007; 2: 48–51. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Абрамов Евгений Анатольевич – канд. мед. наук, врач-кардиолог ГБУЗ ХЦРБ. E-mail: abrastra@mail.ru

Невзорова Вера Афанасьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии, функциональной и ультразвуковой диагностики ФПК и ППС ГБОУ ВПО ТГМУ. E-mail: nevzorova@inbox.ru

Репина Нина Ивановна – ассистент каф. терапии, функциональной и ультразвуковой диагностики ФПК и ППС ГБОУ ВПО ТГМУ. E-mail: doc.ninaivanova@mail.ru

Гипертонические кризы во время аномальной жары 2010 г.: прогностические факторы развития (когортное наблюдательное исследование)

М.Д.Смирнова[✉], Т.В.Фофанова, Ф.Т.Агеев

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

Цель – выявить прогностические факторы, ассоциированные с развитием гипертонических кризов (ГК) во время аномальной жары 2010 г.

Материалы и методы. Наблюдательное когортное исследование, включавшее 754 пациента с умеренным/низким, высоким/очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и больных с ишемической болезнью сердца (ИБС). Проводился анализ амбулаторных карт, анкет (HADS, опросник для пациентов, подвергшихся воздействию жары). Выборочно (344 человека) – сфигмография. Визиты в апреле – мае и сентябре – октябре 2010 г.

Результаты. В период аномальной жары (ПАЖ) было больше сердечно-сосудистых осложнений, чем в сентябре – октябре 2010 г. В ПАЖ было больше ГК, внеплановых визитов к врачу и нарушений ритма сердца, чем после жары. Доля лиц, перенесших ГК в ПАЖ, была значимо больше среди больных с ИБС (16,0% против 10,1% в группе низкого/умеренного риска и 9,1% – в группе высокого/очень высокого риска; разница между группами – $p=0,04$). При однофакторном анализе предикторами развития ГК в ПАЖ показали себя: наличие острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе [отношение шансов – ОШ 3,4 (1,0–11,4)], отмена гипотензивных препаратов [ОШ 2,7 (1,4–5,1)], прием нитратов [ОШ 3,1 (1,1–9,1)] и наличие ИБС [ОШ 1,8 (1,1–2,8)]. Независимыми предикторами были ОНМК [ОШ 5,3 (1,1–25,1)] в анамнезе и отмена гипотензивных препаратов [ОШ 2,5 (1,2–4,9)].

Заключение. В группу риска развития ГК в ПАЖ входят больные с ИБС, перенесшие ОНМК, принимающие нитраты. Независимым фактором риска являются наличие ОНМК в анамнезе и отмена гипотензивных препаратов.

Ключевые слова: жара, сердечно-сосудистые заболевания, сердечно-сосудистые осложнения, гипертонический криз.

[✉]Naliya1@yandex.ru

Для цитирования: Смирнова М.Д., Фофанова Т.В., Агеев Ф.Т. Гипертонические кризы во время аномальной жары 2010 г.: прогностические факторы развития (когортное наблюдательное исследование). Системные гипертензии. 2016; 13 (2): 33–36.

Prognostic factors of cardiovascular complications during the heatwave of 2010 (cohort observational study)

M.D.Smirnova[✉], T.V.Fofanova, F.T.Ageev

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 Cherepkovskaja, d. 15a

Aim of the study was to identify prognostic factors of hypertensive crisis during the heatwave of 2010.

Materials and methods: observational cohort study involving 754 patients with moderate/low, high/very high risk and patients with CAD. Medical documentation and questionnaires was used. Selectively (344 pers.) were done sphygmography. Visits were conducted in april – may and september – october 2010.

Results: The frequency of cardiovascular complications increased during heat waves than in the september – october 2010. There were more hypertensive crises, unscheduled visits to the doctor and arrhythmia during the heat wave than after the heat. CAD [OR 1.8 (1.1–2.8)], a history of stroke [OR 3.4 (1.0–11.4)], intake of nitrates [OR 3.1 (1.1–9.1)] and discontinuation of antihypertensive medications [OR 2.7 (1.4–5.1)] proved to be predictors of hypertensive crisis during heat wave. Independent predictors had a history of stroke [OR 5.3 (1.1–25.1)] and the discontinuation of antihypertensive medications [OR 2.5 (1.2–4.9)].

Conclusion: CAD, intake of nitrates, history of stroke and discontinuation of antihypertensive medications proved to be predictors of hypertensive crisis during heat wave. Independent predictors had a history of stroke and the discontinuation of antihypertensive medications.

Key words: heat wave, cardiovascular disease, cardiovascular complications, hypertensive crisis.

[✉]Naliya1@yandex.ru

For citation: Smirnova M.D., Fofanova T.V., Ageev F.T. Prognostic factors of cardiovascular complications during the heatwave of 2010 (cohort observational study). Systemic Hypertension. 2016; 13 (2): 33–36.

Аномально жаркое лето 2010 г. по своей интенсивности, охвату территории и продолжительности побило рекорды предыдущего аномально жаркого сезона, наблюдавшегося в Западной Европе летом 2003 г. Эти аномальные периоды жаркой погоды (мегаволны жары) превысили температурные рекорды за 500 лет над более чем 50% территории Европы [1]. Длительная волна жары и рост уровня загрязнения атмосферного воздуха из-за лесных и торфяных пожаров стали мощным фактором риска для здоровья населения. По данным Центра ФОБОС, в Москве среднесуточная температура выше 25°C держалась с 12.07.2010 по 12.08.2010, а температура выше пороговой для Москвы отметки 22,7°C – со 02.07.2010 по 18.08.2010, т.е. более 1,5 мес.

Влияние аномально высокой температуры воздуха и его загрязненности на смертность населения – тема большого числа исследований [2, 3]. Наличие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) ассоциируется с увеличением риска смертности во время тепловых волн наряду с психическими заболеваниями и возрастом старше 80 лет [4, 5]. По данным Б.А.Ревича (2011 г.) [6], за июль – август 2010 г. по сравнению тем же периодом 2009 г. смертность от ССЗ в Москве возросла на 58,8%, на 32% увеличилось число выездов бригад скорой медицинской

помощи (СМП) из-за заболеваний системы кровообращения [7]. К сожалению, большинство исследований, посвященных этой проблеме, носят сугубо эпидемиологический характер, основанный прежде всего на анализе динамики смертности и намного реже – госпитализаций [8]. В них не учитываются исходное состояние и уровень риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) больных. Также ускользают от внимания эпидемиологов такие показатели, как обострения хронической сердечной недостаточности (ХСН), гипертонические кризы (ГК), нарушения ритма сердца (НРС), не приведшие к госпитализации, но значительно ухудшающие качество жизни больных. Особый интерес вызывает развитие такого частого осложнения, как ГК. Несмотря на актуальность проблемы, в доступной нам литературе мы нашли крайне мало материалов, касающихся этого вопроса. Сказанное и определило цель нашего исследования.

Цель – выявить прогностические факторы, ассоциирующиеся с развитием ГК во время аномальной жары (АЖ) 2010 г.

Материалы и методы

Наблюдательное когортное исследование проводилось в 12 поликлиниках Западного административного округа

Москвы. Когорта состояла из 754 пациентов. В исследование включались больные с умеренным/низким риском развития осложнений атеросклероза (1-я группа), пациенты без клинической картины ишемической болезни сердца (ИБС), но с высоким и очень высоким риском осложненного атеросклероза (2-я группа), и пациенты с ИБС (стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, реваскуляризация миокарда – 3-я группа). Исходные клинико-демографические показатели и сведения о приеме препаратов в группах представлены в табл. 1. Исключались больные с ХСН III–IV функционального класса, а также тяжелой сопутствующей патологией (онкологические, эндокринные заболевания в стадии декомпенсации; болезни крови; хроническая болезнь почек IV–V стадии, печеночная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких тяжелой и очень тяжелой степени).

Исследования основано на анализе амбулаторных карт, анкет (опросник HADS для оценки тревоги и депрессии, специально разработанный опросник для пациентов, подвергшихся воздействию жары). Анкеты заполнили 723 участника, данные об остальном 31 участнике получены только на основании медицинской документации. Всем больным определялись антропометрические данные, индекс массы тела (ИМТ), проводился биохимический анализ крови. Выборочно (344 человека) проводилась объемная сфигмография. Скорость пульсовой волны исследована на приборе Vasera VS-1000 (Fukuda Denshi, Япония) плечелодыжечным способом. Исходный визит прошел в апреле-мае 2010 г., следующий – в сентябре-октябре 2010 г., т.е. через 2–3 мес после начала АЖ. На визите в сентябре-октябре больные заполняли специальный опросник, разработанный нами для этого исследования. Вопросы, задаваемые в нем, касались местонахождения больного во время волны жары, его самочувствия, продолжительности рабочего дня, количества ГК, вызовов СМП, обращений к врачу, появления или усиления жалоб на перебои в работе сердца и/или сердцебиения (НРС), появления/усиление одышки (ХСН), характера терапии и т.п.

Как **конечные точки** рассматривались смерть, острый инфаркт миокарда (ОИМ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), госпитализация, вызов СМП, ГК, внеплановые визиты к врачу.

Статистический анализ выполнялся с помощью пакета программ Statistica 8.0 для Windows. Гипотеза о нормальном распределении проверялась с использованием критерия Шапиро–Уилка. Непрерывные переменные, имеющие нормальное распределение или умеренно отклоняющиеся от нормального, представлены как $M \pm \sigma$, где M – среднее и σ – стандартное отклонение. Непрерывные переменные, распределение которых отличалось от нормального, представлялись медианой и внутривквартильным размахом Me (Q25; Q75). Для анализа корреляций использован метод Спирмена. Гипотеза о равенстве средних значений количественных показателей проверялась с помощью дисперсионного анализа (ANOVA). Представлены p -значения для F -статистики, вычисляемой при применении ANOVA для сравнения средних в трех и более группах. Для остальных параметров проводился анализ таблиц сопряженности 2×2 и 2×3 с помощью критерия χ^2 Пирсона (для таблиц 2×2 использовалась поправка Йетса) и приведены соответствующие p -значения. Оценка влияния различных факторов на развитие сердечно-сосудистых событий во время волн жары проведена с помощью однофакторной и многофакторной бинарной логистической регрессии. Уровнем статистической значимости было принято считать $p < 0,05$.

Результаты

ССО в период АЖ и после ее завершения

Во всей когорте с мая по сентябрь 2010 г. произошли 1 смерть от кардиальных причин, 1 – ОИМ (в период АЖ – ПАЖ), 4 – ОНМК (3 – в ПАЖ), 20 госпитализаций по кардиальным (8 – в ПАЖ) и 5 по некардиальным причинам (табл. 2).

ГК было значимо больше в ПАЖ, чем в период после ее окончания: 0,0 (95% доверительный интервал – ДИ 0,16–0,84) против 0,0 (95% ДИ 0,05–0,49; $p=0,0001$). Также было больше внеплановых визитов к врачу: 0,0 (95% ДИ 0,56–0,84) против 0,0 (95% ДИ 0,36–0,54; $p=0,0001$) – и НРС (15,6% против 4,3%; $p=0,0001$).

Всего ГК в период жары перенесли 84 (11,3%) человека. Доля таких лиц среди женщин составила 13,0%, среди мужчин – 9,4% (разница незначительна). Доля лиц, перенесших ГК в ПАЖ, была значимо больше среди больных с ИБС: 16,0% против 10,1% в группе низкого/умеренного

Таблица 1. Исходная клинико-демографическая характеристика больных

Показатели	Группа низкого/умеренного риска ССО (n=274)	Группа высокого/очень высокого риска ССО (n=226)	Группа ИБС (n=254)	p
Возраст, лет ($M \pm \sigma$)	50,10 \pm 5,61	59,49 \pm 7,26	61,93 \pm 7,45	0,000
Пол, процент мужчин (м/ж)	23,81 (5/16)	36,11 (78/138)	43,31 (110/144)	0,000
ИМТ, кг/м ² ($M \pm \sigma$)	31,32 \pm 5,72	30,27 \pm 5,45	29,57 \pm 4,70	0,035
Курение, процент курящих (д/н)	66,67 (14/7)	10,19 (22/194)	15,42 (39/115)	0,872
ОИМ в анамнезе, % (д/н)	0	0	60,56 (99/152)	0,000
ОНМК в анамнезе, % (д/н)	0	1,39 (3/223)	3,54 (9/245)	0,06
Артериальная гипертензия в анамнезе, % (д/н)	66,67 (180/94)	93,06 (201/15)	89,37 (227/27)	0,00
Сахарный диабет, % (д/н)	0	25,46 (55/161)	26,77 (68/186)	0,00
Аортокоронарное шунтирование в анамнезе, % (д/н)	0	0	1,19 (3/251)	0,00
Транскатетеральная баллонная ангиопластика в анамнезе, % (д/н)	0	0	11,42 (29/25)	0,00
Диуретики, % (д/н)	17,51 (48/226)	19,44 (74/142)	27,95 (71/183)	0,00
Ацетилсалициловая кислота, % (д/н)	13,87 (38/236)	34,72 (75/141)	73,31 (184/67)	0,00
Блокаторы кальциевых каналов, % (д/н)	8,76 (24/250)	26,39 (57/159)	31,50 (80/174)	0,00
β -адреноблокаторы, % (д/н)	30,66 (84/190)	51,39 (111/105)	76,10 (191/63)	0,00
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, % (д/н)	36,86 (101/173)	63,43 (137/79)	70,4 (179/75)	0,00
Статины, % (д/н)	1,48 (4/270)	62,50 (135/81)	62,20 (158/96)	0,00
Нитраты, % (д/н)	0	0	22,05 (56/198)	

Примечание. д/н – да/нет.

риска и 9,1% – в группе высокого/очень высокого риска (разница между группами $p=0,04$); см. рисунок.

С другой стороны, наибольшее количество ГК было, напротив, в группе низкого/умеренного риска (см. табл. 2).

При анализе выявлена зависимость частоты возникновения жалоб на НРС, обострения ХСН и внеплановых визитов к врачу от уровня сердечно-сосудистого риска (см. табл. 2). Во всех случаях, как и ожидалось, большее число осложнений произошло в группе ИБС. Причем для НРС эта зависимость была более актуальна в период сезонного похолодания. Однако заслуживает внимания то, что единственный случай ОИМ наблюдался в группе низкого риска.

Факторы, повлиявшие на развитие ГК в ПАЖ

При однофакторном анализе предикторами развития ГК в ПАЖ показали себя: наличие ОНМК в анамнезе (увеличение риска в 3,4 раза), отмена гипотензивных препаратов (в 2,7 раза), прием нитратов (в 3,1 раза) и наличие ИБС (на 80%); табл. 3. Независимыми предикторами были ОНМК в анамнезе [отношение шансов – ОШ 5,3 (1,1–25,1)] и отмена гипотензивных препаратов [ОШ 2,5 (1,2–4,9)].

Корреляция исходных цифр артериального давления (АД) с числом ГК была очень слаба (систолическое АД – $r=0,08$, $p=0,04$, диастолическое АД – не достоверно).

Возраст показал себя независимым предиктором числа ГК в ПАЖ при пошаговом регрессионном анализе в модели, включающей пол, ИМТ и исходные цифры АД, но вклад этого фактора очень мал ($\beta=0,08$, $p=0,04$). Ни сосудистая жесткость, ни уровень тревоги и депрессии до и после АЖ, ни какие-либо биохимические параметры (глюкоза, липидные параметры, уровень креатинина, мочевой кислоты, трансаминаз, С-реактивного белка) не влияли на риск развития ГК. Прием разных групп кардио-препаратов, за исключением нитратов, не оказывал достоверного влияния на количество ГК.

Обсуждение

Одной из самых частых причин вызова СМП больными ССЗ во время АЖ 2010 г. были ГК [9]. В нашем исследовании ГК по частоте занимали второе место после жалоб на НРС. Причем возникали они часто на фоне гипотонии,

характерной для жаркой погоды. ГК – типичное осложнение не только в ПАЖ, но и во время тепловых волн, повторяющихся в Московском регионе практически каждое лето [10]. ГК не только ухудшают качество жизни больного, но и могут привести к более грозным осложнениям. Известно, что около 60% всех ОНМК связано с ГК [11]. В июле – августе 2010 г. в Москве произошло резкое увеличение числа вызовов СМП по поводу ОНМК – до 2,5 раза, по данным В.А.Черешнева и соавт. (2013 г.) [12]. В нашей когорте было 4 случая ОНМК в ПАЖ, тогда как в последующие 4 мес зафиксирован только 1 случай. Сказанное определяет актуальность выявления предикторов развития ГК, лиц, наиболее им подверженных, и как результат – поисков пути профилактики.

Вопреки ожиданию ни пол, ни исходные гемодинамические характеристики, ни состояние сосудистой стенки, ни биохимические показатели, определяемые рутинно, не влияли на частоту ГК. Влияние возраста было достоверно, но крайне мало. Наличие ИБС ассоциировалось с большей долей лиц с ГК во время жары, что, по-видимому, вызвано несовершенством адаптивных механизмов у этих больных. У пациентов с ИБС даже короткая волна жары вызывает повышение натриемии и смещение баланса малонового диальдегид/супероксиддисмутазы в сто-

Доля больных с ГК во время АЖ 2010 г. в зависимости от уровня риска ССО.

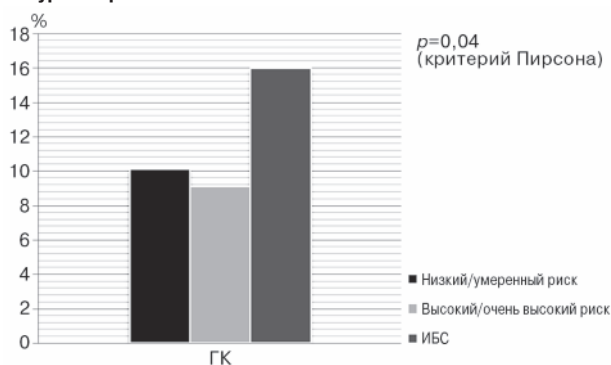


Таблица 2. Частота осложнений у больных с различным риском ССО в ПАЖ и сентябре – октябре 2010 г. по результатам анкетирования

Показатели	Группа низкого/умеренного риска (n=270)	Группа высокого/очень высокого риска (n=204)	Группа ИБС (n=249)	p
Обострение ХСН (ПАЖ), % (д/н)	3,70 (10/260)	6,86 (14/190)	12,45 (31/218)	0,001
Обострение ХСН (сентябрь – декабрь 2010 г.), % (д/н)	4,58 (12/258)	8,33 (17/187)	8,84 (22/227)	н/д
НРС (ПАЖ), % (д/н)	11,85 (32/238)	15,16 (32/172)	19,21 (48/201)	0,065
НРС (сентябрь – декабрь 2010 г.), % (д/н)	5,22 (14/256)	9,80 (20/184)	8,84 (27/227)	0,047
ГК (ПАЖ)	0,82	0,19	0,42	0,042
М Ме (Q25; Q75)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)*	
ГК (сентябрь – декабрь 2010 г.), Ме (Q25; Q75)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)	н/д
Госпитализации (ПАЖ), % (д/н)	0,74 (2/268)	1,01 (2/202)	1,62 (4/245)	н/д
Госпитализации (сентябрь – декабрь 2010 г.), % (д/н)	1,48 (4/266)	1,01 (2/202)	2,45 (6/243)	н/д
СМП (ПАЖ), Ме (Q25; Q75)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)	н/д
СМП (сентябрь – декабрь 2010 г.), Ме (Q25; Q75)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)	н/д
Внеплановые визиты к врачу (ПАЖ), Ме (Q25; Q75)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 1,00)**	н/д
Внеплановые визиты к врачу (сентябрь – декабрь 2010 г.), Ме (Q25; Q75)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)	н/д
ОНМК (ПАЖ), % (д/н)	0,37 (1/269)	0 (0/204)	1,20 (3/249)	н/д
ОНМК (сентябрь – декабрь 2010 г.), % (д/н)	0,37 (1/269)	0 (0/204)	0 (0/249)	н/д
ОИМ (ПАЖ), % (д/н)	0,37 (1/269)	0 (0/204)	0 (0/249)	н/д
ОИМ (сентябрь – декабрь 2010 г.), % (д/н)	0	0 (0/204)	0 (0/249)	н/д

Примечание: н/д – недостоверно; * $p=0,028$ по сравнению с группой высокого риска, ** $p=0,047$ по сравнению с группой высокого риска.

Таблица 3. Анализ предикторов возникновения ГК во время АЖ (n=745)

Прогностический фактор	Однофакторный анализ (общее число/число с ухудшением) 661/84 (11,3%)		Многофакторный анализ	
	относительный риск (95% ДИ)	p	относительный риск (95% ДИ)	p
Женский пол	1,4 (0,86–2,44)	0,17		
ОНМК в анамнезе	3,4 (1,0–11,4)	0,04	5,3 (1,1–25,1)	0,03
ИБС	1,8 (1,1–2,8)	0,003		
Курение	0,8 (0,4–1,5)	0,54		
Сахарный диабет типа 2	1,4 (0,8–2,4)	0,17		
Отмена препаратов в ПАЖ	2,7 (1,4–5,1)	0,003	2,5 (1,2–4,9)	0,01
Нитраты	3,1 (1,1–9,1)	0,03		

рону окисления, т.е. развитие окислительного стресса [13]. Динамика концентрации натрия, присущая нормальной адаптивной реакции, не всегда «выгодна» больным с ССЗ. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, лежащая в основе этой реакции, может вести к избыточной задержке жидкости в организме и как следствие – повышению АД.

С другой стороны, среди больных низкого риска ССО были лица с очень большим числом кризов – до 15 за 8-недельный ПАЖ, что может быть связано с вегетативной дисфункцией в рамках психовегетативного синдрома и/или отсутствием регулярного гипотензивного лечения.

Наиболее мощным независимым предиктором развития ГК было наличие ОНМК в анамнезе. Ту же закономерность мы отмечали ранее в других популяциях, где наличие цереброваскулярной болезни ассоциировалось с большим числом ГК [9, 14].

С практической точки зрения наиболее важной представляется роль отмены препаратов в ПАЖ, полной или частичной. Лето, период отпусков и выездов на дачу, ассоциируется со снижением приверженности терапии. Уезжая отдыхать, люди часто хотят отдохнуть и от таблеток или просто забывают их взять с собой, устраивая себе «лекарственные каникулы». Кроме того, снижение АД в период жары, физиологическое по сути, часто пугает и больных, и их лечащих врачей, заставляя отказываться от приема препаратов совсем или пропускать их прием. Наши данные в очередной раз подтверждают неприемлемость

такой тактики. Прием нитратов, по всей видимости, усугубляет гипотонию, «вынуждая» больных отказываться от других препаратов, регулирующих уровень АД. Впрочем, в модели, включающей ИБС, прием нитратов теряет свое прогностическое значение. Выделить другие группы препаратов, позитивно или негативно влияющие на риск ГК, не удалось. Вероятно, важнее было не то, какие препараты принимал пациент, а как – регулярно или нерегулярно.

Таким образом, наступление АЖ ведет к росту числа ГК. Для их профилактики больным артериальной гипертензией во время волн жары показано продолжать прием рекомендованной ранее терапии. Особого внимания требуют больные с ИБС и ОНМК в анамнезе. При этом следует помнить, что умеренная гипотония, не сопровождающаяся клиническими признаками гипоперфузии, является физиологическим ответом организма на повышение окружающей температуры, а следовательно, не требует коррекции. При развитии стойкой гипотонии, сопровождающейся признаками гипоперфузии, такими как головокружение, слабость, пре- и синкопальные состояния, необходима коррекция дозы гипотензивных препаратов. Причем начать рекомендуется с уменьшения дозы и/или отмены диуретиков и нитратов. Снижение дозы нитратов у больных со стенокардией следует сопровождать рекомендациями по уменьшению физической активности на этот период. Не рекомендована полная отмена гипотензивной терапии из-за риска ГК, характерных для АЖ, а также повышения АД при резком похолодании.

Литература/References

- Barriopedro D, Fischer E, Luterbacher J et al. The Hot Summer of 2010: Redrawing the Temperature Record Map of Europe. Science 2011. <http://www.sciencemag.org/content/early/2011/03/16/science.1201224>. DOI: 10.1126/science.1201224
- Baccini M, Kosatsky T, Analitis A. Impact of heat on mortality in 15 European cities: attributable deaths under different weather scenarios. J Epidemiol Community Health 2010; 4: 137.
- Poumadere M, Mays M, Le Mer S. The 2003 heat wave in France: dangerous climate change here and now. Risk analysis 2005; 25: 6: 1483–94.
- Bouchama A, Dehbi M, Mohamed G et al. Prognostic factors in heat wave-related deaths: a meta-analysis. Arch Int Med 2007; 167: 2170–6.
- Hausfater P, Megarbane B, Dautheville S et al. Prognostic factors in non-exertional heat stroke. Intensive Care Med 2010; 36 (2): 272–80.
- Ревич Б.А., Малеев В.В. Изменения климата и здоровье населения России: анализ ситуации и прогнозные оценки. М.: ЛЕНАНД. 2011. / Revich B.A., Maleev V.V. Izmeneniia klimata i zdorov'e naseleniia Rossii: analiz situatsii i prognozyne otsenki. M.: LENAND. 2011. [in Russian]
- Ревич Б. Температурные кривые смертности и область температурного комфорта: волны жары и смертность. Горячее лето 2010-го в Москве. Электронная версия бюллетеня «Население и общество». www.polit.ru/article/2010/11/15/demoscope439/ / Revich B. Temperaturnye krivye smertnosti i oblast' temperaturnogo komforta: volny zhary i smertnost'. Goriachee leto 2010-go v Moskve. Elektronnaia versia biulletenia «Naselenie i obshchestvo». www.polit.ru/article/2010/11/15/demoscope439/ [in Russian]
- O'Riordan M, Barclay L. Traffic Exposure, Air Pollution Biggest Population-Level Triggers for MI. From Heartwire CME CME/CE Released. <http://www.theheart.org>
- Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д., Галанинский П.В. Оценка непосредственного и отсроченного воздействия аномально жаркого лета 2010 г. на течение сердечно-сосудистых заболеваний в амбулаторной практике. Терапевт. архив. 2012; 8: 45–51. / Ageev F.T., Smirnova M.D., Galaninskii P.V. Otsenka neposredstvennogo i otsrochennogo vozdviistviia anomal'no zharkogo leta 2010 g. na techenie serdechno-sosudistykh zabolevaniy v ambulatornoi praktike. Terapevt. arkhiv. 2012; 8: 45–51. [in Russian]
- Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д., Свирида О.Н. и др. Влияние летней жары на состояние здоровья пациентов с умеренным и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013; 12 (4): 56–61. / Ageev F.T., Smirnova M.D., Svirida O.N. i dr. Vlianie letnei zhary na sostoianie zdorov'ia patsientov s umerennym i vysokim riskom serdechno-sosudistykh oslozhnenii. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2013; 12 (4): 56–61. [in Russian]
- Суслина З.А., Фонакин А.В., Гераскина Л.А. и др. Практическая кардионеврология. М.: ИМА-ПРЕСС, 2010. / Suslina Z.A., Fonakin A.V., Geraskina L.A. i dr. Prakticheskaia kardionevrologiia. M.: IMA-PRESS, 2010. [in Russian]
- Черешнев В.А., Гамбурцев А.Г., Сигачев А.В. Динамика вызовов скорой помощи Москвы (2006–2011 гг.). Пространство и Время. 2013; 2 (12): 220–28. / Chereshev V.A., Gamburtsev A.G., Sigachev A.V. Dinamika vyzyvov skoroi pomoshchi Moskvy (2006–2011 gg.). Prostranstvo i Vremia. 2013; 2 (12): 220–28. [in Russian]
- Смирнова М.Д., Свирида О.Н., Фофанова Т.В. и др. Влияние летней жары на качество жизни, состояние гемодинамик, электролитный баланс и окислительного стресса у больных с умеренным и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и больных ИБС. Рус. мед. журн. 2014; 22: 18: 1320–4. / Smirnova M.D., Svirida O.N., Fofanova T.V. i dr. Vlianie letnei zhary na kachestvo zhizni, sostoianie gemodinamik, elektrolitnyi balans i oksislitel'nogo stressa u bol'nykh s umerennym i vysokim riskom serdechno-sosudistykh oslozhnenii i bol'nykh IBS. Rus. med. zhurn. 2014; 22: 18: 1320–4. [in Russian]
- Смирнова М.Д., Бадин Ю.В., Бадина О.Ю. и др. Оценка непосредственного и отсроченного воздействия аномальной жары лета 2010 г. в ряде регионов Нижегородской области, оказавшихся в эпицентре пожаров, на заболеваемость и смертность населения. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2015 14 (6): 59–65. / Smirnova M.D., Badin Yu.V., Badina O.Yu. i dr. Otsenka neposredstvennogo i otsrochennogo vozdviistviia anomal'noi zhary leta 2010 g. v riade regionov Nizhegorodskoi oblasti, okazavshikhsia v epitsentre pozharov, na zaboлеваemost' i smertnost' naseleniia. Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2015 14 (6): 59–65. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Смирнова Мария Дмитриевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-диспансерного отд. ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: Naliya1@yandex.ru

Фофанова Татьяна Вениаминовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-диспансерного отд. ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: t.fofanova@cardio.ru

Агеев Фаиль Таипович – д-р мед. наук, проф., рук научно-диспансерного отд. ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: ageev@cardio.ru

Изучение возможностей хронотерапии при назначении фиксированной комбинации периндоприла 10 мг и индапамида 2,5 мг (Нолипрел А Би-форте) у пациентов с недостаточной степенью снижения артериального давления в ночное время

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

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

В настоящее время важной остается проблема адекватного снижения уровня артериального давления (АД) в ночное время у больных артериальной гипертензией. Изучение возможностей хронотерапии при однократном приеме антигипертензивных препаратов в сутки позволит достичь более полного контроля АД при сохранении высокой приверженности лечению.

Цель: оценить эффективность, переносимость, безопасность разных режимов назначения фиксированной комбинации периндоприл 10 мг/индапамид 2,5 мг (Нолипрел А Би-форте, «Сервье», Франция) у пациентов с недостаточной степенью снижения АД в ночное время.

Дизайн и методы. В исследовании участвовали 30 пациентов (20 мужчин и 10 женщин, 56±9,3 года, индекс массы тела 30,5±5,3 кг/м², продолжительность наличия артериальной гипертензии 7,1±5,8 года) на неэффективной двухкомпонентной и более антигипертензивной терапии (АД>140/90 мм рт. ст.). Исходно проводились суточное мониторирование АД (СМАД), анализы крови. Затем предыдущая терапия отменялась и назначалась фиксированная комбинация периндоприл 10 мг/индапамид 2,5 мг (Нолипрел А Би-форте). Пациенты рандомизировались в 2 группы: утреннего и вечернего режимов приема терапии. После 8 нед лечения вновь были проведены СМАД и анализы крови. Статистический анализ проводился после дополнительного разделения пациентов на группы с достаточной («дипперы») и недостаточной («нон-дипперы») степенью снижения АД в ночное время.

Результаты. В группе «нон-дипперов» уровень среднесуточного систолического АД (САД) снизился с 149,4±11,7 до 129,8±10,6 мм рт. ст. ($p<0,01$), среднесуточного диастолического АД (ДАД) – с 94,7±12,3 до 78,3±8,6 мм рт. ст. (ns), среднесуточного САД – со 146,6±16,1 до 121,8±15,7 мм рт. ст. ($p<0,01$), среднесуточного ДАД – с 86,2±9,2 до 70,3±6,5 мм рт. ст. ($p<0,01$). Степень ночного снижения (СНС) САД увеличилась с 1,9±5,8 до 6,2±9,3% ($p<0,05$), СНС ДАД – с 6,2±3,9 до 9,6±8,2% (ns). Значения СМАД «нон-дипперов» в группах вечернего и утреннего приема терапии через 2 мес терапии статистически достоверно не отличались между собой, кроме показателя вариабельности дневного ДАД ($p<0,05$). Статистически достоверной была разница в показателях СНС АД. Однако и СНС САД, и СНС ДАД были выше в группе вечернего приема препарата: СНС САД 4,1±11,1% и СНС ДАД 8,9±11,0% – в группе утреннего приема препарата и 7,8±7,9% и 10,2±5,5% соответственно – в группе вечернего приема. Анализы крови за время исследования оставались в пределах нормальных значений.

Заключение. Фиксированная комбинация периндоприл 10 мг/индапамид 2,5 мг (Нолипрел А Би-форте) эффективна и безопасна у пациентов как с нормальной, так и с недостаточной степенью снижения АД в ночное время. Назначение препарата в вечернее время у пациентов «нон-дипперов» может иметь дополнительные преимущества влияния на суточный профиль АД. Необходимо проведение дальнейших исследований.

Ключевые слова: хронотерапия, артериальная гипертензия, нон-дипперы, периндоприл, индапамид, фиксированная комбинация.

[✉]alelitvin@yandex.ru

Для цитирования: Аксенова А.В., Елфимова Е.М., Литвин А.Ю., Чазова И.Е. Изучение возможностей хронотерапии при назначении фиксированной комбинации периндоприла 10 мг и индапамида 2,5 мг (Нолипрел А Би-форте) у пациентов с недостаточной степенью снижения артериального давления в ночное время. Системные гипертензии. 2016; 13 (2): 37–45.

Chronotherapy's opportunities of a fixed combination of perindopril 10 mg/indapamide 2.5 mg in patients with a lack of night reduction in blood pressure

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

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

Currently, adequate reduction of blood pressure (BP) during the night in patients with arterial hypertension remains important problem. To study chronotherapy's opportunities to achieve better BP control by a single dose of antihypertensive drugs while maintaining high compliance.

Aim. To evaluate the efficacy, tolerability, safety of various prescription regimes of fixed combination: perindopril 10 mg and indapamide 2.5 mg in patients with insufficient degree of BP reduction at night.

Design and methods. The study included 30 patients (20 men and 10 women, 56±9.3 years, body mass index 30.5±5.3 kg/m², the duration of arterial hypertension – 7.1±5.8 years), on ineffective dual antihypertensive therapy (BP>140/90 mm Hg). Initially, ambulatory BP monitoring (ABPM) and blood tests were performed. Then, previous therapy was terminated and fixed combination of perindopril 10 mg/indapamide 2.5 mg (Noliprel A Bi-forte) was administered. Patients were randomized into two groups: morning and evening regimens of therapy. After 8 weeks of treatment ABPM and blood tests were repeated. Statistical analysis was done after further separation of patients into groups with sufficient (dippers) and insufficient (non-dippers) degree of BP reduction at night.

Results. In the group of "non-dippers" average ambulatory systolic BP (SBP) during wakefulness declined from 149.4±11.7 mm Hg to 129.8±10.6 mmHg ($p<0.01$), the average ambulatory diastolic BP (DBP) during wakefulness – from 94.7±12.3 mm Hg to 78.3±8.6 mm Hg (ns), ambulatory SBP during sleep – from 146.6±16.1 mm Hg to 121.8±15.7 mm Hg ($p<0.01$), ambulatory DBP during sleep – from 86.2±9.2 mm Hg to 70.3±6.5 mm Hg ($p<0.01$). The reduction of nighttime SBP increased from 1.9±5.8% to 6.2±9.3% ($p<0.05$), the reduction of nighttime DBP from 6.2±3.9% to 9.6±8.2% (ns). ABPM measurements of "non-dipper" sub-groups, who received treatment in the evening or in the morning after 2 months had no significant difference, except the variability of DBP during wakefulness ($p<0.05$). We didn't observe statistically significant difference in terms of the nighttime BP reduction. However, nighttime BP reduction was higher in the evening dosing group: SBP – 4.1±11.1% (morning group), 7.8±7.9% (evening group) and DBP – 8.9±11.0 (morning group) and 10.2±5.5 (evening group). Blood tests were in the normal range during the whole study.

Conclusion. A fixed combination of perindopril 10 mg/indapamide 2.5 mg (Noliprel A Bi-forte) is effective and safe in patients with both normal and with insufficient degree of reduction in BP at night. Prescription of medication in the evening in non-dipper patients can have the added benefit on the BP profile. Further research is needed.

Key words: chronotherapy, arterial hypertension, non-dippers, perindopril, indapamide, fixed combination.

[✉]alelitvin@yandex.ru

For citation: Aksenova A.V., Elifimova E.M., Litvin A.Yu., Chazova I.E. Chronotherapy's opportunities of a fixed combination of perindopril 10 mg/indapamide 2.5 mg in patients with a lack of night reduction in blood pressure. Systemic Hypertension. 2016; 13 (2): 37–45.

Введение

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) – метод, позволяющий оценить уровень артериального давления (АД) в течение суток, проведенных пациентом в обычном для него режиме [1, 2]. Впервые описание измерений АД во время сна и отдыха было опубликовано L.Hilltal в 1898 г. [3]. В 1988 г. E.O'Brien и соавт. [4] ввели в медицинскую терминологию понятия «дипперы» и «нон-дипперы» (от англ. dipper), что позволило разделить пациентов с артериальной гипертензией (АГ) на группы с нормальной (оптимальной) степенью ночного снижения (СНС) АД ($10\% < \text{СНС АД} < 20\%$) – «дипперы», с недостаточной СНС АД ($0 < \text{СНС АД} < 10\%$) – «нон-дипперы» или его повышением ($\text{СНС} < 0\%$) – «найт-пикеры». В настоящее время проведение СМАД является необходимой процедурой для определения профиля АД и оценки риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Так, в рекомендациях Европейского общества по гипертонии 2013 г. отдельно прописаны правила проведения и расшифровки СМАД.

Большинство исследований, посвященных недостаточному снижению уровня АД в ночные часы, показали увеличение риска развития ССО [5–10]. Тем более важной представляется проблема адекватного снижения уровня АД в ночное время у больных АГ. В течение последних лет активно обсуждается вопрос выбора времени назначений лекарственных препаратов. Результаты исследований хронотерапии [11, 12] позволяют сделать предположение о том, что время приема антигипертензивной терапии должно подбираться индивидуально для каждого пациента с учетом его ритма жизни и суточного профиля АД. Такой подход позволяет увеличить число пациентов, сумевших изменить суточный профиль АД с профиля «нон-диппер» на профиль «диппер» и уменьшить риск ССО.

Назначение препаратов 1 раз в день по сравнению с двух- или многократным режимом дозирования увеличивает приверженность пациентов лечению за счет своей простоты. Такие лекарственные препараты, назначаемые 1 раз в день, должны адекватно контролировать уровень АД в течение всех 24 ч, поэтому одной из важных характеристик таких препаратов является «24-hour trough-to-peak ratio» (Т/Р) [13]. Данный показатель выражается в процентах и рассчитывается как отношение антигипертензивного эффекта препарата (по сравнению с эффектом плацебо) в конце 24-часового периода действия (перед следующим приемом препарата) к его максимальному эффекту. В 1990 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (The United States Food and Drug Administration – FDA) рекомендовало в качестве лекарственных препаратов для назначения 1 раз в день использовать только препараты с коэффициентом Т/Р не менее 50% [14, 15]. Чем более высоким является данный показатель, тем более продолжителен и равномерен эффект препарата, включая его действие в ночные и ранние утренние часы; соответственно, это обуславливает снижение риска серьезных нежелательных явлений.

Опубликован анализ клинических исследований, использовавших назначение препаратов 1 раз в день: 24 исследования с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и 34 исследования с блокаторами кальциевых каналов. Показатель Т/Р в основном колебался в пределах от 10 до 80%, и только 5 агентов из изученных продемонстрировали высокую 24-часовую эффективность с показателем Т/Р до 100%: периндоприл, трандолаприл, амлодипин, лацидипин и верапамил. Т/Р периндоприла (2–16 мг) составлял 75–100%. Объединенные данные 216 пациентов с АГ позволили рассчитать Т/Р показатель для индапамида 1,5 мг и 2,5 мг. Через 2 мес приема Т/Р для систолического (САД)/диастолического АД (ДАД) индапамида 1,5 мг составил 89%/85%, а индапамида 2,5 мг – 104%/98% [16, 17].

В нашем исследовании в качестве антигипертензивной терапии использовалась комбинация периндоприла

10 мг и индапамида 2,5 мг (Нолипрел А Би-форте), назначаемая 1 раз в день. Снижение риска ССО при использовании ИАПФ было продемонстрировано во многих исследованиях. При этом наибольшие цифры снижения риска смерти от всех причин (–13%) показало исследование, в котором пациенты находились на терапии периндоприлом (отношение рисков 0,87; 95% доверительный интервал 0,81–0,93; $p < 0,001$) [18–20]. Три исследования: ASCOT-BPLA, ADVANCE и HYVET (34 242 пациента) – показали снижение сердечно-сосудистой смертности на 22% (отношение рисков 0,78; 95% доверительный интервал 0,70–0,87; $p < 0,001$). Полученные данные могут быть объяснены особенностями молекулы периндоприла: его длительной антигипертензивной активностью (Т/Р 75–100%) и воздействием на ключевые параметры, такие как периферическое АД, центральное давление, вариабельность АД (VarAD), среднее АД (CpAD) за 24 ч, ночное АД (ADn) [21–23].

Характеристика исследования

Постмаркетинговое исследование по оценке эффективности, переносимости и безопасности назначения комбинации периндоприла 10 мг и индапамида ретард 2,5 мг у больных эссенциальной АГ, находящихся на неэффективной двух- и трехкомпонентной терапии, почти все пациенты принимали в качестве одного из препаратов ИАПФ/блокатор рецепторов ангиотензина. Дополнительный анализ проведен в группах «дипперов» и «нон-дипперов».

В исследование включались пациенты обоих полов в возрасте 18–75 лет: женщины, или находящиеся в периоде постменопаузы, или стерилизованные хирургическим путем; женщины фертильного возраста, не кормящие грудью и применяющие эффективный метод предупреждения беременности; амбулаторные пациенты с эссенциальной гипертензией без надлежащего контроля уровня АД (клиническое АД – АД_{кл}: САД > 140 мм рт. ст. и ДАД > 90 мм рт. ст. включительно) на фоне приема двух- или трехкомпонентной терапии; прием исследуемого препарата в пределах 80–120%; подписанная форма информированного согласия.

Критериями исключения являлись следующие состояния:

- вторичная АГ;
- осложнения цереброваскулярного или кардиоваскулярного характера в анамнезе (транзиторная ишемическая атака, инсульт, гипертоническая энцефалопатия, стенокардия, инфаркт миокарда, коронарное шунтирование, чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика, застойная сердечная недостаточность);
- гемодинамически значимые клапанные пороки сердца;
- клинически значимые нарушения ритма сердца;
- клинически значимые нарушения функции почек (тяжелая почечная недостаточность), печени (аспартат-аминотрансфераза и/или аланинаминотрансфераза и/или γ -глутамилтранспептидаза более чем в 3 раза выше верхней границы нормы);
- любое другое клинически важное почечное, гематологическое, метаболическое, неврологическое, желудочно-кишечное, печеночное или легочное расстройство или дисфункция, не позволяющая пациенту принимать участие в исследовании (по мнению исследователя);
- злоупотребление алкоголем или наркотическими веществами;
- наличие в анамнезе аллергии, гиперчувствительности, непереносимости или противопоказания к индапамиду или ИАПФ;
- любое другое заболевание и/или состояние, которое, по мнению исследователя, не позволит пациенту до конца оставаться в исследовании, или повышает риск для пациента, или способно помешать оптимальному участию в исследовании в плане достижения целей исследования.

Дизайн исследования

Рандомизированное исследование в параллельных группах (рис. 1).

Перед включением в основной период исследования всем пациентам проводились измерение АДкл, СМАД. При несоответствии АДкл целевым значениям пациенты включались в основной 8-недельный период исследования. Все пациенты получали комбинацию периндоприла 10 мг и индапамида ретард 2,5 мг (Нолипрел А Би-форте). Методом конвертов пациенты рандомизировались в группу утреннего или вечернего приема препарата.

На 1-м визите с пациентами проводилась беседа, в ходе которой разъяснялся дизайн исследования, оценивалось соответствие критериям включения и проверялось отсутствие критериев исключения. Предоставлялась информация об эффективности и безопасности приема комбинации периндоприла 10 мг и индапамида ретард 2,5 мг. Больные подписывали информированное согласие, после чего проводились физикальное обследование, измерение АДкл, СМАД, забирались образцы крови для проведения общего и биохимического анализов. Через 8 нед (2-й визит) обследование повторялось.

Для контроля безопасности через 4 нед был проведен дополнительный визит: контролировался уровень АД, при необходимости к терапии было возможно добавление препарата из группы антагонистов β -блокаторов или блокаторов кальциевых каналов.

Эффективность терапии оценивалась с помощью СМАД и измерения АДкл при минимальной концентрации препарата (через 24 ± 2 ч после приема) через 8 нед приема препарата.

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

Характеристика пациентов

Исследование завершили 30 пациентов (20 мужчин и 10 женщин). Из исследования была исключена 1 пациентка, пожаловавшаяся на появление сухого кашля через 3 нед терапии. На момент включения все пациенты находились на неэффективной двух- (73,3% пациентов) или трехкомпонентной (26,7%) терапии (уровень АДкл выше целевых значений – АД $< 140/90$ мм рт. ст.) [24]. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Средний возраст пациентов составил $56 \pm 9,3$ года, индекс массы тела (ИМТ) $30,5 \pm 5,3$ кг/м², длительность АГ – $7,1 \pm 5,8$ года, индекс десатурации – $17,3 \pm 7,6$ событий в час (по данным компьютерной пульсоксиметрии).

После проведения анализа результатов СМАД выделены 2 группы пациентов: группа «дипперов», в которую вошли пациенты с нормальной (оптимальной) СНС АД ($10\% < \text{СНС АД} < 20\%$), и группа с недостаточной СНС АД или его повышением – «нон-дипперы» ($0 < \text{СНС АД} < 10\%$) и «найт-пикеры» ($\text{СНС} < 0\%$). Нон-дипперы являются группой повышенного риска развития ССО, и именно поэтому подбору наиболее эффективной терапии, времени ее назначения уделяется столь пристальное внимание.

Группы «нон-дипперов» и «дипперов» статистически не различались по возрасту ($55,7 \pm 9,6$ и $56,7 \pm 8,6$ года), ИМТ ($31,3 \pm 5,6$ и $29,1 \pm 4,8$ кг/м²), длительности наличия АГ ($7,6 \pm 6,1$ и $6,7 \pm 4,8$ года), индексу десатурации ($16,1 \pm 8,6$ и $20,4 \pm 3,8$ событий в час), уровню сонливости по шкале Эпфорта ($5,3 \pm 2,6$ и $5,0 \pm 2,0$ балла соответственно). При анализе результатов опросника для оценки качества жизни SF-36 значения физического компонента здоровья (Physical Health – PH) статистически не отличались между группами ($42,2 \pm 12,4$; $47,6 \pm 8,1$), тогда как значения психологического компонента здоровья (Mental Health – MH) были статистически значимо ниже в группе «нон-дипперов» ($33,3 \pm 9,3$; $38,2 \pm 29,2$). Психологический компонент здоровья в группе «нон-дипперов» статистически достоверно увеличился к окончанию исследования и составил $44,8 \pm 9,3$. Следует отметить, что остальные показатели также несколько увеличились за время наблюдения и составили на 2-м визите в группе «нон-дипперов» PH $50,0 \pm 5,7$; в группе «дипперов» PH $47,3 \pm 9,5$, MH $45,2 \pm 7,6$.

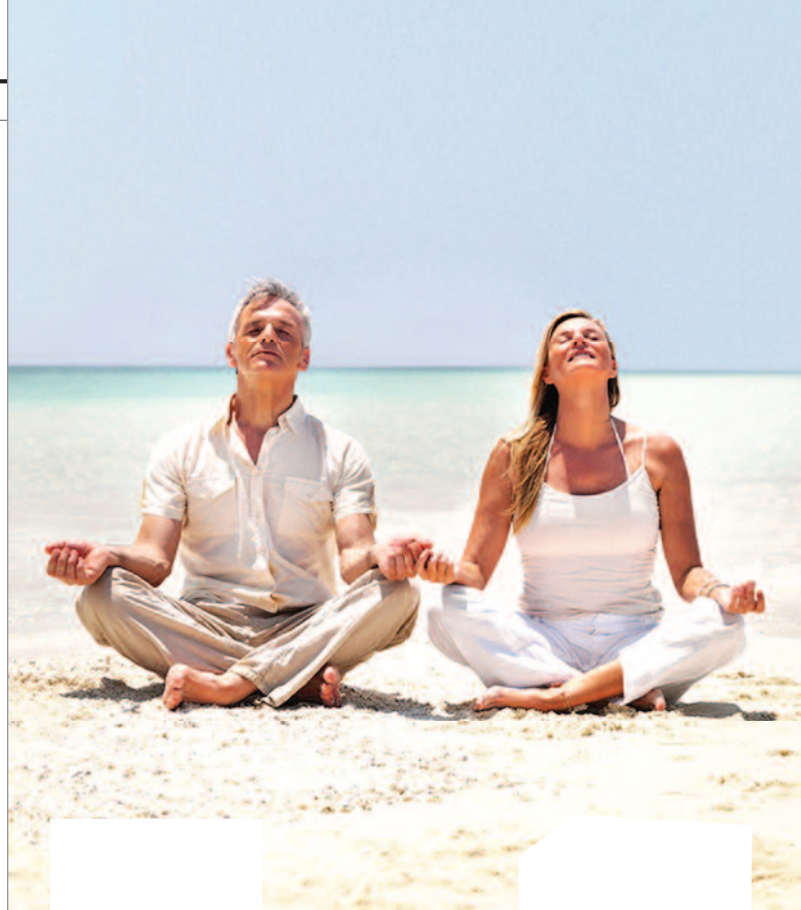


Рис. 1. Дизайн исследования.



Таблица 1. Характеристика пациентов

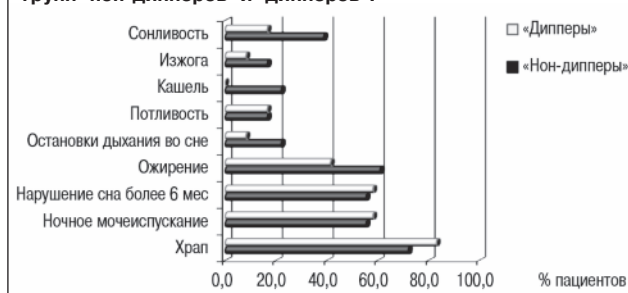
Возраст, лет	56±9,3
ИМТ, кг/м ²	30,5±5,3
Длительность АГ, годы	7,1±5,8
Индекс десатурации, событий в час	17,3±7,6

Таблица 2. Характеристика пациентов групп «дипперов» и «нон-дипперов»

	«Нон-дипперы»	«Дипперы»	p
Возраст, лет	55,7±9,6	56,7±8,6	ns
ИМТ, кг/м ²	31,3±5,6	29,1±4,8	ns
Длительность АГ, годы	7,6±6,1	6,7±4,8	ns
Индекс десатурации, событий в час	16,1±8,6	20,4±3,8	ns
Шкала сонливости Эпфорта, баллы	5,3±2,6	5,0±2,0	ns
Показатель PH SF-26	42,2±12,4	47,6±8,1	ns
Показатель MH SF-26	33,3±9,3	38,2±29,2	**

Здесь и далее в табл. 4–9, рис. 3, 4: * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$; ns>0,05.

Рис. 2. Процентное отношение положительных ответов на модифицированный опросник Страдлинга пациентов групп «нон-дипперов» и «дипперов».



Разница данных параметров между группами на 2-м визите была статистически недостоверной. Характеристика пациентов групп «дипперов» и «нон-дипперов» представлена в табл. 2.

При анализе заполнения пациентами модифицированного опросника Страдлинга (рис. 2) наличие отдельных жалоб распределилось в процентном отношении («нон-дипперы» и «дипперы» соответственно) следующим образом: храп (72,2%, 83,3%), ночное мочеиспускание (55,6%, 58,3%), нарушение сна более 6 мес (55,6%, 58,3%), ожирение (61,1%, 41,6%), остановки дыхания во сне (22,2%, 8,3%), потливость (16,7%, 16,7%), кашель (22,2%, 0%), изжога (16,7%, 8,3%), сонливость (38,9%, 16,7%).

Результаты и обсуждение

Динамика АДкл

АДкл измерялось на 1 и 2-м визитах: при включении в исследование и через 8 нед приема периндоприла 10 мг и индапамида ретард 2,5 мг. Через 4 нед после начала исследования проводился дополнительный визит для оценки

Рис. 3. Динамика показателей АДкл в группе «нон-дипперов».

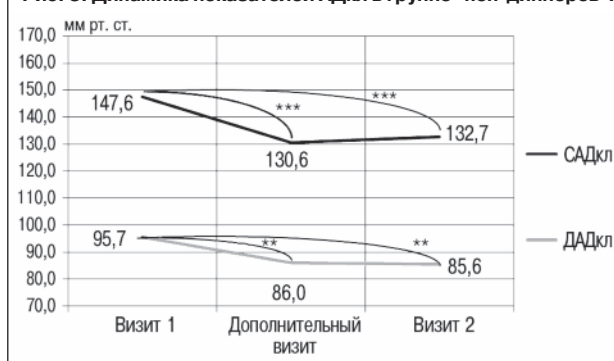
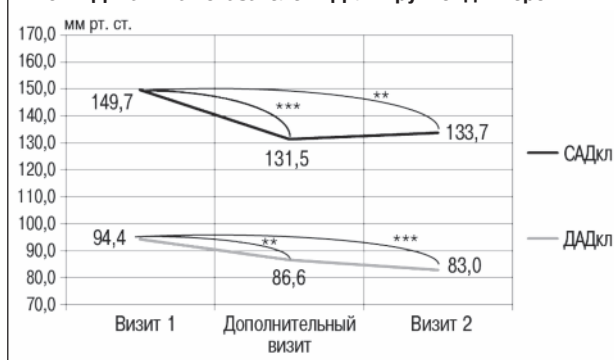


Рис. 4. Динамика показателей АДкл в группе «дипперов».



комплаентности пациентов и необходимости добавления дополнительных антигипертензивных препаратов. COMPLAINTS of all patients were within the limits of normal values (>80% and <120%). The level of AD decreased already after 4 weeks, and additional antihypertensive drugs were not prescribed. Values of САДкл and ДАДкл statistically significantly decreased already after 4 weeks (additional visit), and remained stable by the 2nd visit. AD levels between 4 and 8 weeks statistically did not differ. In the 'non-dippers' group САДкл/ДАДкл constituted 147.6±10.0/95.7±12.4 mm Hg at the initial visit, 130.6±8.9/86.0±6.0 mm Hg after 4 weeks and 132.7±11.0/85.6±8.3 mm Hg after 8 weeks.

In the 'dippers' group (рис. 4) values of AD at these visits were as follows: 149.7±10.2/94.4±8.0 mm Hg – initially, after 4 weeks – 131.5±8.8/86.7±5.9 mm Hg and 133.7±11.7/83.0±9.1 mm Hg – after 8 weeks of the study (рис. 4). Levels of САДкл and ДАДкл were also statistically significantly lower at the visit after 4 weeks compared to the initial values; between AD indicators after 4 and 8 weeks statistically significant differences were not found. Between the groups 'non-dippers' and 'dippers' AD levels significantly did not differ.

При анализе с помощью измерения АДкл и СМАД числа пациентов, достигших целевых значений АД, мы получили следующие цифры: в группе «нон-дипперов» 11 человек из 18 (61,1%) достигли целевых значений АД по данным клинического измерения на 2-м визите, по данным среднедневных значений СМАД – 12 из 18 (66,6%), по данным средненочных значений СМАД – 11 из 18 (61,1%); по данным СМАД: по данным среднедневных значений СМАД – 6 из 12 (50%), средненочных значений СМАД – 9 из 12 человек (75%); табл. 3.

Динамика профиля СМАД

При проведении анализа изменения суточного профиля АД в группе «нон-дипперов» исходно и на 2-м визите (табл. 4) было выявлено статистически значимое снижение таких параметров, как: среднедневные значения САД (срСАДдн), индекс времени САД и ДАД днем (ИВСАДдн, ИВДАДдн), средние значения САД и ДАД в ночные часы

(СрСАДн, СрДАДн). Уровень СрСАДн снизился с $149,4 \pm 11,7$ до $129,8 \pm 10,6$ мм рт. ст., ИВСАДн – с $79,8 \pm 21,6$ до $35,3 \pm 26,6\%$, ИВДАДн – с $71,3 \pm 25$ до $28,7 \pm 25,9\%$, СрСАДн – с $146,6 \pm 16,1$ до $121,8 \pm 15,7$ мм рт. ст., СрДАДн – с $86,2 \pm 9,2$ до $70,3 \pm 6,5$ мм рт. ст. При этом СрДАДн, ВарСАДн и ВарДАДн днем и в ночные часы, ИВСАДн и ИВДАДн, величина и скорость утреннего подъема САД и ДАД изменялись статистически недостоверно. СНС САД статистически достоверно увеличилась с $1,9 \pm 5,8$ до $6,2 \pm 9,3\%$, СНС ДАД также целиком по группе приблизилась к нормальному значению (с $6,2 \pm 3,9$ до $9,6 \pm 8,2\%$), однако эти изменения не имели статистической значимости.

В зависимости от режима приема препарата группа «нон-дипперов» была дополнительно разделена на группы вечернего и утреннего приема препаратов. Небольшое число пациентов «нон-дипперов», принимающих препараты в утреннее время ($n=8$), объясняет отсутствие статистической значимости изменения большинства анализируемых параметров, несмотря на выраженную динамику (табл. 5). Отмечалось статистически достоверное снижение значений СрСАДн с $145,4 \pm 11,8$ до $127,9 \pm 11,7$ мм рт. ст., ИВСАДн – с $73,8 \pm 21,4$ до $29,5 \pm 28,1\%$, ВарДАДн – с $11,4 \pm 1,7$ до $11,6 \pm 2,8$ мм рт. ст. СНС АД повышалась (СНС САД – с $2,9 \pm 2,2$ до $4,1 \pm 11,1\%$, СНС ДАД – с $6,4 \pm 4,4$ до $8,9 \pm 11,0\%$). Статистической значимости эти изменения не имели.

В группе «нон-дипперов» ($n=10$), которым препараты были назначены в вечернее время (табл. 6), отмечалась по-

ложительная динамика практически всех параметров СМАД, более выраженными и статистически значимыми были изменения ДАДн, тогда как в группе утреннего приема, напротив, статистическая значимость превалировала в показателях САДн, СрДАДн снизилось с $94,7 \pm 9,2$ до $79,2 \pm 7,7$ мм рт. ст., ИВДАДн – с $84,7 \pm 24,7$ до $30,6 \pm 23,5\%$. В ночные часы статистически значимо снижалось СрСАДн с $150,8 \pm 19,2$ до $121,4 \pm 18,6$ мм рт. ст. и повышалась СНС САД – с $1,2 \pm 7,7$ до $7,8 \pm 7,9\%$. СНС ДАД повышалась с $6,1 \pm 3,7$ до $10,2 \pm 5,5\%$ ($p > 0,05$). Показатели СрСАДн, ИВСАДн, ВарСАДн и ВарДАДн в дневные и ночные часы, СрДАДн, ИВСАДн, среднего пульсового АД, величины и скорости утреннего подъема АД статистически значимо не изменялись.

При сравнении исходных показателей профилей СМАД в группах «нон-дипперов» утреннего и вечернего режимов приема препаратов (табл. 7) показатели статистически достоверно не различались между собой. Исключение составил показатель величины утреннего подъема ДАД – $43,3 \pm 14,5$ (группа утреннего приема) и $37,6 \pm 15,7$ (группа вечернего приема).

При сравнении показателей профиля «нон-диппер» разных групп приема на завершающем визите (табл. 8) отмечалась достоверно меньшая ВарДАДн в группе вечернего приема препарата. ВарДАДн в группе утреннего приема составила $11,6 \pm 2,8$, тогда как в группе вечернего приема – $10,3 \pm 3,4$ мм рт. ст. Необходимо заметить, что оба показателя находятся в пределах «нормальных» значений. ВарСАДн также была ниже в группе вечернего приема ($12,4 \pm 3,1$ по сравнению с $14,4 \pm 3,7$ в группе утреннего приема), но эти различия не были статистически значимы. В ночные часы ВарАДн статистически достоверно не различалась и была в пределах нормальных значений. Среднедневные значения САД и ДАД в обеих группах были в пределах нормальных значений: в группе пациентов, принимавших лекарственные препараты утром, СрСАДн составило $127,9 \pm 11,7$ мм рт. ст., СрДАДн – $77,1 \pm 10,0$ мм рт. ст.; в группе принимавших лекарства вечером СрСАДн – $131,3 \pm 10,1$ мм рт. ст., СрДАДн – $79,2 \pm 7,7$ мм рт. ст. Средние значения АД ночью составили $122,3 \pm 12,3$ (СрСАДн) и $69,8 \pm 6,6$ (СрДАДн) в группе утрен-

Таблица 3. Процент пациентов, достигших целевых значений АД, по данным разных методов измерений и в зависимости от времени приема препаратов

	АДкл		Средне-дневные значения СМАД		Средне-ночные значения СМАД	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Группа «нон-дипперов» ($n=18$)	11	61,1	12	66,6	11	61,1
Группа «дипперов» ($n=12$)	9	75	6	50	9	75

Таблица 4. Показатели профиля СМАД «нон-дипперов» ($n=18$) на визите 1 (исходно) и визите 2

	Визит 1 (исходно), средние значения \pm стандартное отклонение	Визит 2, средние значения \pm стандартное отклонение	p
СрСАДн, мм рт. ст.	$149,4 \pm 11,7$	$129,8 \pm 10,6$	**
СрДАДн, мм рт. ст.	$94,7 \pm 12,3$	$78,3 \pm 8,6$	ns
ИВСАДн, %	$79,8 \pm 21,6$	$35,3 \pm 26,6$	**
ИВДАДн, %	$71,3 \pm 25,0$	$28,7 \pm 25,9$	**
ВарСАДн	$13,8 \pm 3,0$	$13,3 \pm 3,4$	ns
ВарДАДн	$11,0 \pm 2,5$	$10,9 \pm 3,1$	ns
СрСАДн, мм рт. ст.	$146,6 \pm 16,1$	$121,8 \pm 15,7$	**
СрДАДн, мм рт. ст.	$86,2 \pm 9,2$	$70,3 \pm 6,5$	**
ИВСАДн, %	$93,9 \pm 9,0$	$46,2 \pm 35,0$	ns
ИВДАДн, %	$85,4 \pm 15,0$	$46,3 \pm 25,7$	ns
ВарСАДн	$16,1 \pm 7,0$	$11,7 \pm 2,8$	ns
ВарДАДн	$11,7 \pm 4,9$	$9,8 \pm 2,2$	ns
Среднее пульсовое АД, мм рт. ст.	$58,6 \pm 8,7$	$52,1 \pm 9,9$	**
СНС САД, %	$1,9 \pm 5,8$	$6,2 \pm 9,3$	*
СНС ДАД, %	$6,2 \pm 3,9$	$9,6 \pm 8,2$	ns
Величина утреннего подъема САД	$50,4 \pm 21,8$	$47,4 \pm 14,2$	ns
Величина утреннего подъема ДАД	$40,1 \pm 15,0$	$36,2 \pm 12,2$	ns
Скорость утреннего подъема САД	$34,1 \pm 24,9$	$22,9 \pm 18,4$	ns
Скорость утреннего подъема ДАД	$25,8 \pm 37,2$	$23,1 \pm 21,0$	ns

Таблица 5. Показатели профиля СМАД (группа «нон-дипперов») на визите 1 (исходно) и на визите 3 в группе утреннего приема препарата (n=8)

	Исходно (1-я точка), средние значения ± стандартное отклонение	2-я точка, средние значения ± стандартное отклонение	p
СрСАДдн, мм рт. ст.	145,4±11,8	127,9±11,7	**
СрДАДдн, мм рт. ст.	94,8±16,1	77,1±10,0	ns
ИВСАДдн, %	73,8±21,4	29,5±28,1	*
ИВДАДдн, %	66,4±26,2	26,3±30,2	ns
ВарСАДдн	13,0±2,0	14,4±3,7	ns
ВарДАДдн	11,4±1,7	11,6±2,8	*
СрСАДн, мм рт. ст.	141,3±10,0	122,3±12,3	ns
СрДАДн, мм рт. ст.	82,8±7,2	69,8±6,6	ns
ИВСАДн, %	90,1±11,7	50,1±36,3	ns
ИВДАДн, %	76,6±15,5	46,5±26,9	ns
ВарСАДн	16,4±6,8	12,3±2,9	ns
ВарДАДн	12,3±5,8	9,8±2,7	ns
Среднее пульсовое АД, мм рт. ст.	57,4±8,2	51,1±10,1	*
СНС САД, %	2,9±2,2	4,1±11,1	ns
СНС ДАД, %	6,4±4,4	8,9±11,0	ns
Величина утреннего подъема САД	59,0±25,6	48,1±12,3	ns
Величина утреннего подъема ДАД	43,3±14,5	38,6±10,0	ns
Скорость утреннего подъема САД	43,4±31,8	22,5±18,2	ns
Скорость утреннего подъема ДАД	19,6±13,7	20,4±19,7	**

Таблица 6. Показатели профиля СМАД в группе «нон-дипперов» на визите 1 (исходно) и на визите 2 в группе вечернего приема препарата (n=10)

	Исходно (1-я точка)	2-я точка	p
СрСАДдн, мм рт. ст.	152,6±11,2	131,3±10,1	ns
СрДАДдн, мм рт. ст.	94,7±9,2	79,2±7,7	**
ИВСАДдн, %	84,7±21,5	39,9±25,8	ns
ИВДАДдн, %	75,2±24,7	30,6±23,5	*
ВарСАДдн	14,5±3,6	12,4±3,1	ns
ВарДАДдн	10,7±3,1	10,3±3,4	ns
СрСАДн, мм рт. ст.	150,8±19,2	121,4±18,6	**
СрДАДн, мм рт. ст.	89,0±9,9	70,8±6,8	ns
ИВСАДн, %	96,9±4,9	43,0±35,4	ns
ИВДАДн, %	92,5±10,7	46,1±26,1	ns
ВарСАДн	15,8±7,5	11,±2,8	ns
ВарДАДн	11,3±4,4	9,8±1,9	ns
Среднее пульсовое АД, мм рт. ст.	59,5±9,3	52,9±10,2	ns
СНС САД, %	1,2±7,7	7,8±7,9	*
СНС ДАД, %	6,1±3,7	10,2±5,5	ns
Величина утреннего подъема САД	43,6±16,6	46,8±16,2	ns
Величина утреннего подъема ДАД	37,6±15,7	34,3±14,0	ns
Скорость утреннего подъема САД	26,7±15,8	23,3±19,5	ns
Скорость утреннего подъема ДАД	30,7±49,1	25,3±22,8	ns

Таблица 7. Сравнение исходных показателей профиля СМАД («нон-дипперы») в группе утреннего и вечернего приема препарата

	Группа утреннего приема (n=8)	Группа вечернего приема (n=10)	p
СрСАДдн, мм рт. ст.	145,4±11,8	152,6±11,2	ns
СрДАДдн, мм рт. ст.	94,8±16,1	94,7±9,2	ns
ИВСАДдн, %	73,8±21,4	84,7±21,5	ns
ИВДАДдн, %	66,4±26,2	75,2±24,7	ns
ВарСАДдн	13,0±2,0	14,5±3,6	ns
ВарДАДдн	11,4±1,7	10,7±3,1	ns
СрСАДн, мм рт. ст.	141,3±10,0	150,8±19,2	ns
СрДАДн, мм рт. ст.	82,8±7,2	89,0±9,9	ns
ИВСАДн, %	90,1±11,7	96,9±4,9	**
ИВДАДн, %	76,6±15,5	92,5±10,7	ns
ВарСАДн	16,4±6,8	15,8±7,5	ns
ВарДАДн	12,3±5,8	11,3±4,4	ns
Среднее пульсовое АД, мм рт. ст.	57,4±8,2	59,5±9,3	ns
СНС САД, %	2,9±2,2	1,2±7,7	ns
СНС ДАД, %	6,4±4,4	6,1±3,7	ns
Величина утреннего подъема САД	59,0±25,6	43,6±16,6	ns
Величина утреннего подъема ДАД	43,3±14,5	37,6±15,7	**
Скорость утреннего подъема САД	43,4±31,8	26,7±15,8	ns
Скорость утреннего подъема ДАД	19,6±13,7	30,7±49,1	ns

Таблица 8. Сравнение показателей профиля СМАД («нон-дипперы») в группе утреннего и вечернего приема препарата на визите 2

	Группа утреннего приема (n=8)	Группа вечернего приема (n=10)	p
СрСАДдн, мм рт. ст.	127,9±11,7	131,3±10,1	ns
СрДАДдн, мм рт. ст.	77,1±10,0	79,2±7,7	ns
ИВСАДдн, %	29,5±28,1	39,9±25,8	ns
ИВДАДдн, %	26,3±30,2	30,6±23,5	ns
ВарСАДдн	14,4±3,7	12,4±3,1	ns
ВарДАДдн	11,6±2,8	10,3±3,4	*
СрСАДн, мм рт. ст.	122,3±12,3	121,4±18,6	ns
СрДАДн, мм рт. ст.	69,8±6,6	70,8±6,8	ns
ИВСАДн, %	50,1±36,3	43,0±35,4	ns
ИВДАДн, %	46,5±26,9	46,1±26,1	ns
ВарСАДн	12,3±2,9	11,2±2,8	ns
ВарДАДн	9,8±2,7	9,8±1,9	ns
Среднее пульсовое АД, мм рт. ст.	51,1±10,1	52,9±10,2	ns
СНС САД, %	4,1±11,1	7,8±7,9	ns
СНС ДАД, %	8,9±11,0	10,2±5,5	ns
Величина утреннего подъема САД	48,1±12,3	46,8±16,2	ns
Величина утреннего подъема ДАД	38,6±10,0	34,3±14,0	ns
Скорость утреннего подъема САД	22,5±18,2	23,3±19,5	ns
Скорость утреннего подъема ДАД	20,4±19,7	25,3±22,8	ns

Таблица 9. Сравнение показателей исходного профиля СМАД в группах «дипперов» и «нон-дипперов»

	Исходно (1-я точка), «дипперы» (n=12)	Исходно (1-я точка), «нон-дипперы» (n=18)	p
СрСАДдн, мм рт. ст.	146,3±9,2	149,4±11,7	*
СрДАДдн, мм рт. ст.	89,8±10,4	94,7±12,3	ns
ИВСАДдн, %	78,7±24,2	79,8±21,6	***
ИВДАДдн, %	64,1±29,2	71,3±25,0	*
ВарСАДдн	12,1±4,0	13,8±3,0	ns
ВарДАДдн	10,3±3,0	11,0±2,5	ns
СрСАДн, мм рт. ст.	126,0±6,9	146,6±16,1	ns
СрДАДн, мм рт. ст.	74,1±8,0	86,2±9,2	ns
ИВСАДн, %	65,2±22,3	93,9±9,0	ns
ИВДАДн, %	58,5±23,3	85,4±15,0	**
ВарСАДн	12,8±4,8	16,1±7,0	ns
ВарДАДн	11,1±3,0	11,7±4,9	ns
Среднее пульсовое АД, мм рт. ст.	54,8±8,5	58,6±8,7	ns
СНС САД, %	14,5±3,4	1,9±5,8	ns
СНС ДАД, %	18,5±3,6	6,2±3,9	ns
Величина утреннего подъема САД	49,2±15,8	50,4±21,8	ns
Величина утреннего подъема ДАД	34,5±8,2	40,1±15,0	ns
Скорость утреннего подъема САД	19,5±9,8	34,1±24,9	ns
Скорость утреннего подъема ДАД	13,2±6,9	25,8±37,2	ns

Таблица 10. Сравнение показателей профиля СМАД в группах «дипперов» и «нон-дипперов», 2-я точка

	2-я точка, «дипперы» (n=12)	2-я точка, «нон-дипперы» (n=18)	p
СрСАДдн, мм рт. ст.	132,8±8,8	129,8±10,6	ns
СрДАДдн, мм рт. ст.	81,5±7,3	78,3±8,6	ns
ИВСАДдн, %	44,3±25,6	35,3±26,6	ns
ИВДАДдн, %	33,1±27,5	28,7±25,9	ns
ВарСАДдн	13,2±3,5	13,3±3,4	ns
ВарДАДдн	10,8±2,5	10,9±3,1	ns
СрСАДн, мм рт. ст.	116,5±10,9	121,8±15,7	ns
СрДАДн, мм рт. ст.	69,5±9,0	70,3±6,5	ns
ИВСАДн, %	32,9±33,3	46,2±35,0	ns
ИВДАДн, %	37,3±29,2	46,3±25,7	ns
ВарСАДн	11,0±2,5	11,7±2,8	ns
ВарДАДн	9,5±3,1	9,8±2,2	ns
Среднее пульсовое АД, мм рт. ст.	49,9±5,9	52,1±9,9	ns
СНС САД, %	11,2±5,6	6,2±9,3	ns
СНС ДАД, %	13,5±8,4	9,6±8,2	ns
Величина утреннего подъема САД	49,3±17,6	47,4±14,2	ns
Величина утреннего подъема ДАД	41,8±18,4	36,2±12,2	ns
Скорость утреннего подъема САД	27,0±23,2	22,9±18,4	ns
Скорость утреннего подъема ДАД	33,3±34,8	23,1±21,0	ns

него приема и $121,4 \pm 18,6$ и $70,8 \pm 6,6$ мм рт. ст. соответственно в группе вечернего приема. ВарАД ночью между группами статистически достоверно не различалась и была в пределах нормальных значений: в группе утреннего приема ВарСАДн $12,3 \pm 2,9$, ВарДАДн $9,8 \pm 2,7$; в группе вечернего приема $11,2 \pm 2,8$ и $9,8 \pm 1,9$ соответственно. Среднее пульсовое АД также не различалось между двумя группами: $51,1 \pm 10,1$ мм рт. ст. в группе утреннего приема, $52,9 \pm 10,2$ мм рт. ст. в группе вечернего приема. Интересны цифры СНС АД. Несмотря на отсутствие статистической значимости, и СНС САД, и СНС ДАД были выше в группе вечернего приема препарата (СНС САД $7,8 \pm 7,9\%$ и СНС ДАД $10,2 \pm 5,5\%$ против СНС САД $4,1 \pm 1,1\%$ и СНС ДАД $8,9 \pm 1,0\%$ в группе утреннего приема). Величина утреннего подъема АД не различалась в обеих группах: величина утреннего подъема САД $48,1 \pm 12,3$ мм рт. ст., ДАД – $38,6 \pm 10,0$ мм рт. ст. в группе утреннего приема, в группе вечернего приема – величина утреннего подъема САД $46,8 \pm 16,2$ мм рт. ст., ДАД $34,3 \pm 14,0$ мм рт. ст. Скорость утреннего подъема АД также не отличалась: САД/ДАД – $22,5 \pm 18,2/20,4 \pm 19,7$ мм рт. ст. в группе утреннего приема, $23,3 \pm 19,5/25,3 \pm 22,8$ – в группе вечернего приема.

Исходные параметры СМАД групп пациентов, составивших группу «дипперов» и «нон-дипперов» (табл. 9), статистически достоверно различались по ряду параметров: СрСАДн («дипперы»/«нон-дипперы» $146,3 \pm 9,2/149,4 \pm 11,7$ мм рт. ст.), ИВСАДн ($78,7 \pm 24,2/79,8 \pm 21,6\%$), ИВДАДн ($64,1 \pm 29,2/71,3 \pm 25,0$). СНС САД/ДАД составила $14,5 \pm 3,4/18,5 \pm 3,6$ в группе «дипперов», $1,9 \pm 5,8/6,2 \pm 3,9$ в группе «нон-дипперов».

Через 2 мес терапии (2-я точка; табл. 10) значения СМАД в обеих группах статистически достоверно не отличались друг от друга. Средние значения САД и ДАД в дневные и ночные часы были близки к целевым значениям АД: $135/85$ мм рт. ст. (день) и $120/75$ (ночь). СрСАДн/СрДАДн – $132,8 \pm 8,8/69,5 \pm 9,0$ мм рт. ст. («дипперы»), $129,8 \pm 10,6/70,3 \pm 6,5$ мм рт. ст. («нон-дипперы»); СрСАДн/СрДАДн – $116,5 \pm 10,9/69,5 \pm 9,0$ мм рт. ст. («дипперы»), $121,8 \pm 15,7/70,3 \pm 6,5$ («нон-дипперы»).

Безопасность и переносимость терапии

При включении в исследование и через 8 нед показатели общего и биохимического анализов крови статистически достоверно не изменялись и оставались в пределах нормальных значений, что свидетельствует о безопасности лечения.

Выводы

Через 8 нед приема фиксированной комбинации периндоприла 10 мг и индапамида 2,5 мг (Нолипрел А Би-форте) в обеих группах «нон-дипперов»: и вечернего, и утреннего приема – отмечалась положительная динамика практически всех параметров СМАД. При этом в группе вечернего приема препарата более выраженными и статистически значимыми были изменения ДАДн, тогда как в группе утреннего приема, напротив, в показателях САДн; в этой группе в ночные часы статистически значимо снижались СрСАДн и СНС САД. Небольшое число пациентов в исследуемых группах могло привести к недостижению статистической значимости остальных показателей. Был отмечен равнозначно хороший эффект с достижением целевых цифр АД вне зависимости от времени приема препарата. СНС АД (как систолического, так и диастолического) была более выражена (статистически недостоверно) в группе вечернего приема лекарств. При исходном сравнении характеристик групп «нон-дипперов» и «дипперов» был выявлен статистически значимо более низкий показатель психологического компонента здоровья (МН) опросника SF-36 в группе «нон-дипперов». Через 8 нед приема отмечалось его статистически достоверное повышение. Разница значений параметров физического и психологического здоровья между группами на 2-м визите была статистически недостоверной.

Комбинированный препарат Нолипрел А Би-Форте (периндоприл 10 мг и индапамид 2,5 мг) может быть рекомендован как для утреннего, так и для вечернего назначения пациентам как с нормальным суточным профилем АД, так и с исходно недостаточно выраженным снижением АД в ночные часы.

Литература/References

- Franklin SS, Larson MG, Khan SA et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001; 103: 1245–9.
- Palmas W, Pickering TG, Teresi J et al. Ambulatory blood pressure monitoring and all-cause mortality in elderly people with diabetes mellitus. *Hypertension* 2009; 53: 120–7.
- Hill L. Arterial pressure in man while sleeping, resting, waking, bathing. *J Physiol (London)* 1898; 22: xxvi–xxix.
- O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988; 2: 397.
- Birkenhäger AM, van den Meiracker AH. Causes and consequences of a non-dipping blood pressure profile. *Neth J Med* 2007; 65 (4): 127–31.
- Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW et al. Prognostic accuracy of day vs. night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet* 2007; 370: 1219–29.
- Fagard RH, Thijs L, Staessen JA et al. Prognostic significance of ambulatory blood pressure in hypertensive patients with history of cardiovascular disease. *Blood Press Monit* 2008; 13: 325–32.
- Minutolo R, Agarwal R, Borrelli S et al. Prognostic role of ambulatory blood pressure measurement in patients with nondialysis chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2011; 171: 1090–8.
- Fagard RH, Thijs L, Staessen JA et al. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. *J Hum Hypertens* 2009; 23: 645–53.
- Mancia G, Bombelli M, Facchetti R et al. Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population: results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study. *Hypertension* 2007; 49: 1265–70.
- Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, Calvo C. Chronotherapy Improves Blood Pressure Control and Reverts the Nondipper Pattern in Patients With Resistant Hypertension. *Hypertension* 2008; 51: 69–76.
- Mahabala C, Kamath P, Bhaskaran U. Antihypertensive therapy: nocturnal dippers and nondippers. Do we treat them differently? *Vasc Health Risk Manag* 2013; 9: 125–33.
- Zannad F. Practical relevance of the 24-hour trough: peak ratio of antihypertensive drugs. *J Hypertens Suppl* 1995; 13 (2): S109–S112.
- Meredith PA, Elliott HL. FDA guidelines on trough: peak ratios in the evaluation of antihypertensive agents. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 23 (Suppl. 5): S26–S30.
- Meredith PA. New FDA guidelines on the treatment of hypertension: comparison of different therapeutic classes according to trough/peak blood pressure responses. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1994; 87 (11): 1423–9.
- Mallion JM, Asmar R, Boutelant S, Guez D. Twenty-four hour antihypertensive efficacy of indapamide, 1.5-mg sustained release: results of two randomized double-blind controlled studies. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 32 (4): 673–8.
- Guez D, Mallion JM, Degaute JP et al. Treatment of hypertension with indapamide 1.5 mg sustained-release form: synthesis of results. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1996; 89 (Spec 4): 17–25.
- Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366 (9489): 895–906.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al; ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with Type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370 (9590): 829–40.
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358 (18): 1887–98.
- Manisty CH, Zambanini A, Parker KH et al; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial Investigators. Differences in the magnitude of wave reflection account for differential effects of amlodipine-versus atenolol-based regimens on central blood pressure: an Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial substudy. *Hypertension* 2009; 54 (4): 724–30.
- Williams B, Lacy PS, Thom SM et al; CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113 (9): 1213–25.
- Dolan E, Stanton AV, Thom S et al; ASCOT Investigators. Ambulatory blood pressure monitoring predicts cardiovascular events in treated hypertensive patient – an Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial substudy. *J Hypertens* 2009; 27 (4): 876–85.
- Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии. 2010; 7 (3). / Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii. Rossiiskie rekomendatsii (chetvertyi peresmotr). *Systemic Hypertension*. 2010; 7 (3). [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Елфимова Евгения Михайловна – лаборант-исследователь, лаб. апноэ сна, отд. гипертонии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

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

Чазова Ирина Евгеньевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., и.о. ген. дир. ФГБУ РКНПК, дир. ИКК им. А.Л.Мясникова, рук. отд. гипертонии ФГБУ РКНПК. E-mail: chazova@hotmail.com

Стратегия медикаментозного лечения легочной артериальной гипертензии в свете современных зарубежных рекомендаций

Т.В. Мартынюк[✉], И.Е. Чазова

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

Существенный прогресс в лечении легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), достигнутый за последние годы, связан с внедрением в клиническую практику целого ряда лекарственных препаратов патогенетического действия, способных вызывать вазодилатацию и обратное ремоделирование легочных сосудов. Недавно арсенал ЛАГ-специфической терапии пополнился новыми препаратами. Настоящий обзор создан в результате анализа современных американских рекомендаций CHEST и рекомендаций Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества (ESC/ERS) для того, чтобы представить всем специалистам, занимающимся ведением ЛАГ, данные об основных подходах к фармакотерапии и оптимальном выборе фармакологических методов лечения.

Ключевые слова: легочная гипертензия, специфическая терапия, рекомендации.

[✉]trukhiniv@mail.ru

Для цитирования: Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. Стратегия медикаментозного лечения легочной артериальной гипертензии в свете современных зарубежных рекомендаций. Системные гипертензии. 2016; 13 (2): 46–64.

Strategy of medical treatment of pulmonary arterial hypertension in the current international recommendations

T.V. Martyniuk[✉], I.E. Chazova

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

Significant progress in the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH), in recent years, is associated with the introduction into clinical practice of a number of drugs pathogenetic action, can cause vasodilation and reverse remodeling of pulmonary vessels. Recently PAH-specific therapy was replenished with new drugs. This review is created as a result of the analysis of modern American recommendations CHEST and recommendations of the European society of cardiology and the European respiratory society (ESC/ERS) in order to provide all professionals involved in the maintenance of the PAH, data on the main approaches to the pharmacotherapy and the optimal choice of pharmacological treatment methods.

Key words: pulmonary hypertension, specific therapy, recommendations.

[✉]trukhiniv@mail.ru

For citation: Martyniuk T.V., Chazova I.E. Strategy of medical treatment of pulmonary arterial hypertension in the current international recommendations. Systemic Hypertension. 2016; 13 (2): 46–64.

Существенный прогресс в лечении легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), достигнутый за последние годы, связан с внедрением в клиническую практику целого ряда лекарственных препаратов патогенетического действия, способных вызывать вазодилатацию и обратное ремоделирование легочных сосудов [1]. Среди них антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ), которые блокируют негативные эффекты эндотелина (ЭТ)-1; простагоиды – аналоги простаглицина (ПЦ), восполняющие дефицит этого эндогенного медиатора; ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ-5), которые воздействуют на обмен оксида азота (NO) [2–4]. Недавно арсенал ЛАГ-специфической терапии пополнился новыми препаратами, такими как риоцигуат – первый представитель класса стимуляторов растворимой гуанилатциклазы (рГЦ), который эффективно воздействует на мишень NO, повышая синтез циклического гуанизинмонофосфата (цГМФ); мацитантан – неселективный АРЭ с тканевой специфичностью; селексиаг – первый селективный агонист рецепторов ПЦ [5].

Настоящий обзор создан в результате анализа современных американских рекомендаций CHEST и рекомендаций Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества (ESC/ERS) для того, чтобы представить всем специалистам, занимающимся ведением ЛАГ, данные об основных подходах к фармакотерапии и оптимальном выборе фармакологических методов лечения.

Практические рекомендации CHEST представляют собой итог анализа публикаций за период 1990–2013 гг. из базы данных MEDLINE и Cochrane. Документ предложен американскими экспертами в 2014 г. Из 79 рекомендаций в большинстве случаев отсутствует высокий уровень

доказательности, поэтому предлагаются консенсусные заключения [6]. В настоящее время настоятельно требуются дальнейшие исследования с целью определения концепции оптимальной фармакотерапии ЛАГ, поскольку заболевание остается неизлечимым, а современная лекарственная терапия лишь замедляет темпы прогрессирования.

В 2015 г. экспертами ESC/ERS была принята новая версия рекомендаций по диагностике и лечению больных легочной гипертензией (ЛГ) [7]. В результате интенсивной работы по изучению и анализу исследовательской базы – данных целого ряда рандомизированных клинических исследований (РКИ) – в этой области были разработаны подходы, основанные на оценке влияния терапии на клинические исходы, а также соотношения риск–польза лечения. Применение ЛАГ-специфической монотерапии позволяет эффективно решать важные задачи лечения: улучшить и/или стабилизировать клиническое состояние больных, повысить переносимость физических нагрузок, улучшить гемодинамические показатели и качество жизни, замедлить темпы прогрессирования заболевания, снизить потребность в госпитализации и улучшить прогноз [1, 8]. Вместе с тем достижением последних лет явились новая стратегия лечения, предполагающая обязательную оценку исходного риска прогрессирования заболевания для определения вида стартовой терапии, и контроль динамики состояния пациентов на фоне проводимой терапии [7].

В рекомендациях ESC/ERS терапевтические мероприятия различаются по классу рекомендаций и уровню доказательности (табл. 1) [7]. Последний устанавливается на основании числа рандомизированных контролируемых исследований, проведенных по определенному виду

лечения с учетом специфических требований к редким заболеваниям. Нерандомизированные исследования включаются в категорию C, множественные РКИ с противоречивыми данными – в категорию B.

В табл. 2 представлена рейтинговая система для оценки силы рекомендаций в соответствии с консенсусом Американского колледжа пульмонологов [9].

Пациенты с диагностическими критериями ЛАГ имеют сходные клинические характеристики, однако к развитию заболевания могут привести разные заболевания и множество факторов риска. Следует учитывать, что в РКИ включались, главным образом, больные с идиопатической ЛГ (ИЛГ) и ЛАГ вследствие системной склеродермии [6]. Это означает, что имеется очевидный дефицит доказательств в пользу эффективности различных видов ЛАГ-специфической терапии при разных формах ЛАГ. Исключением являются антагонисты кальция (АК), которые доказали прогностическую значимость для пациентов с ИЛГ и положительной острой фармакологической пробой (ОФП). Исключительно в этой подгруппе больных с ОФП является инструментом прогнозирования потенциальной эффективности определенного лекарственного препарата. В отношении других средств ЛАГ-специфической терапии подобные инструменты отсутствуют.

В рекомендациях CHEST выделяется три основных этапа в стратегии лечения ЛАГ [6]. На начальном этапе всем больным предлагаются общие мероприятия. Они включают контроль за уровнем физической активности и реабилитацию, надежное предохранение от беременности, выбор анестезии при хирургических вмешательствах, профилактику инфекций, психологическую поддержку, контроль приверженности терапии, генетическое консультирование. Поддерживающая терапия представлена оральными антикоагулянтами (ОАК), диуретиками, кислородом (O₂), дигоксином. Оценка вазореактивности с помощью ОФП позволяет определить потенциальную эффективность АК [10].

Второй этап связан с назначением высоких доз АК больным с положительной ОФП или лекарственных препаратов ЛАГ-специфической терапии больным с отрицательной ОФП в соответствии с установленным риском фатального исхода, классом рекомендаций и уровнем доказательности для каждого препарата или комбинаций лекарственных средств.

Третий этап включает оценку ответа на начальную ЛАГ-специфическую терапию. В случае неадекватного ответа, при недостижении всех целей лечения и сохранении неблагоприятного статуса обсуждаются перспективы назначения комбинации препаратов и/или трансплантации легких [8].

Алгоритм лечения

В рекомендациях ESC/ERS 2015 г. в модифицированном алгоритме лечения ЛАГ (1-я группа) прописаны общие

мероприятия и поддерживающая терапия (рис. 1) [7]. Алгоритм лечения ЛАГ неприменим к пациентам из других клинических групп, в частности 2-й группы (заболевания левых отделов сердца) или 3-й группы (заболевания легких). Кроме того, подчеркивается, что доказательная база при ЛАГ связана в основном с группами ИЛГ, ЛАГ при применении лекарственных препаратов, ЛАГ на фоне системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ), ЛАГ на фоне врожденных пороков сердца – ВПС (после хирургической коррекции или без нее).

После установления диагноза все ранее не леченные больные ЛАГ должны направляться в экспертный центр. Начальные мероприятия включают соблюдение общих рекомендаций, поддерживающую терапию (табл. 3).

Выбор стартовой стратегии лечения определяется на основании стратификации больных в зависимости от риска летальности (табл. 4). Больным ИЛГ, наследуемой ЛАГ или ЛАГ вследствие приема лекарственных препаратов или токсинов при положительной ОФП назначаются АК в высоких дозах. Стартовая лекарственная монотерапия или стартовая пероральная комбинированная терапия рекомендуется для лечения впервые выявленных больных при низком или умеренном (промежуточном) риске летальности – менее 5% или 5–10% в год соответственно (табл. 5, 6). Лекарственные препараты из разных классов представлены в алфавитном порядке из англоязычного варианта.

Проведение ОФП должно осуществляться больным ИЛГ, наследуемой ЛАГ, ЛАГ на фоне приема лекарств или токсинов. При положительной ОФП больным назначаются АК в высоких дозах. Обязательно подтверждение стабильности эффекта терапии через 3–4 мес. При неадекватном ответе больным следует назначить ЛАГ-специфические препараты в соответствии со стратегией для больных с отрицательной ОФП.

При отрицательной пробе пациентам с низким и промежуточным риском фатального исхода необходимо назначение монотерапии (см. табл. 5) или стартовой пероральной комбинированной терапии (см. табл. 6).

У больных ЛАГ с низким и промежуточным риском фатального исхода при выборе в пользу стартовой монотерапии следует учитывать отсутствие прямых сравнительных исследований по оценке эффективности различных видов ЛАГ-специфической терапии. Выбор конкретного препарата зависит от ряда факторов, включая доступность препарата, путь введения, профиль побочных эффектов, лекарственные взаимодействия, предпочтения больного, сопутствующую патологию, опыт врача, стоимость лечения.

Учитывая позитивные результаты прямого сравнительного исследования по оценке эффективности стартовой терапии амбризентаном и тадалафиллом по сравнению с монотерапией амбризентаном или тадалафиллом в отношении преодоления неэффективности лечения, эта стартовая терапия получила более высокий уровень рекомендаций (см. табл. 6).

Таблица 1. Классы и уровни рекомендаций

Класс рекомендаций	
I	Доказательства и/или единое мнение, что диагностическая процедура или вид лечения являются эффективными и полезными
II	Противоречивые данные и мнения об эффективности/пользе лечения
IIa	Соотношение данных/мнений в пользу эффективности/пользы лечения
IIb	Соотношение данных/мнений в отношении эффективности/пользы не совсем установлены
III	Данные или единое мнение, что лечение/процедура не является полезным, эффективным, а в ряде случаев может быть даже опасным
Уровни доказательности	
A	Данные получены по результатам множества РКИ или метаанализов
B	Данные получены по результатам 1 рандомизированного исследования или масштабных исследований с неопределенными результатами
C	Единое мнение экспертов и/или небольшие неконтролируемые, ретроспективные исследования, регистры

У больных ЛАГ с высоким риском фатального исхода стартовая комбинированная терапия должна включать постоянную внутривенную терапию простаноидами. Внутривенный эпипростенон является средством первого ряда в связи с доказанным влиянием на выживаемость больных даже в режиме монотерапии (см. табл. 5). Могут рассматриваться альтернативные режимы стартовой комбинированной терапии (см. табл. 6).

В случае неадекватного клинического ответа на начальную комбинированную или ЛАГ-специфическую монотерапию рекомендуется последовательная двойная или тройная терапия (табл. 7). Комбинация риоцигуата и ИФДЭ-5 противопоказана. В случае неадекватного эффекта при последовательной двойной комбинированной терапии должна обсуждаться последовательная тройная комбинированная терапия (табл. 8).

Следует рассмотреть возможность проведения трансплантации легких при неадекватном клиническом эффекте начальной моно- или комбинированной терапии у больных ЛАГ. Направление больных на трансплантацию легких должно осуществляться вскоре после установления недостаточного эффекта максимальной комбинированной медикаментозной терапии. Предсердная септостомия рассматривается как паллиативная процедура для больных с ухудшением, несмотря на максимальную комбинированную терапию перед трансплантацией легких.

Целевая стратегия лечения

Современные цели терапии включают: достижение функционального класса (ФК) I или II по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), нормализацию размеров и функции правого желудочка – ПЖ (эхокардиография – ЭхоКГ/магнитно-резонансная томография), снижение давления в правом предсердии (ДПП) < 8 мм рт. ст. и повышение сердечного индекса (СИ) > 2,5 л/мин/м², дистанция в тесте 6-минутной ходьбы (Д6МХ) > 380 м, пиковое потребление O₂ > 15 мл/мин/кг и вентилиционный эквивалент CO₂ < 45 л/мин, нормальные значения натрийуретического пептида (см. табл. 8). Таким образом, в результате терапии каждый пациент должен достигать статуса, который соответствует низкому риску летальности (менее 5% в год).

Целевая стратегия направлена на достижение различных целей терапии – достижение ФК (ВОЗ) I или II, почти нормализацию СИ в покое и/или плазменных уровней NT-proBNP. Недавнее исследование подтвердило лучший прогноз у пациентов с достижением указанных целей по сравнению с теми, у кого терапия оказалась не вполне эффективной [8].

Обоснованием для начальной или последовательной комбинированной терапии является тот факт, что смертность при ЛАГ не отличается от многих злокачественных новообразований, а также то, что злокачественные опухоли и тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (сер-

Таблица 2. Рейтинговая система для оценки силы рекомендаций [6, 9]

Уровень рекомендаций	Сила рекомендаций: соотношение польза–риск, уровень 1 или 2	Статус научных доказательств: методическая сила подтверждающих доказательств, уровень А, В или С	Следствие
1А. Сильная рекомендация. Доказательство высокого качества	Преимущества явно превосходят риск	Согласующиеся данные рандомизированных контролируемых исследований без важных ограничений или исключительно убедительные доказательства, полученные на основе наблюдательных исследований	Рекомендация может применяться для большинства пациентов в большинстве случаев. Очень маловероятно, что дальнейшие исследования изменят качество доказательства
1В. Сильная рекомендация. Доказательство среднего качества	Преимущества явно превосходят риск	Доказательства из рандомизированных контролируемых исследований с важными ограничениями (противоречивые результаты, методологические недостатки, косвенные либо неточные) или очень убедительные доказательства из наблюдательных исследований	Рекомендация может применяться для большинства пациентов в большинстве случаев. Исследование более высокого качества может оказать влияние на уровень рекомендаций
1С. Сильная рекомендация. Низкое или очень низкое качество доказательства	Преимущества явно превосходят риск	Доказательство по крайней мере по одному важному исходу на основе наблюдательных исследований, серии случаев или из рандомизированных контролируемых исследований с серьезными недостатками либо косвенными доказательствами	Рекомендация может применяться для большинства пациентов в большинстве случаев. Исследование более высокого качества, возможно, окажет важное влияние на уровень рекомендаций
2А. Слабая рекомендация. Доказательство высокого качества	Баланс преимуществ и риска	Согласующиеся данные рандомизированных контролируемых исследований без важных ограничений или убедительные доказательства, полученные в результате наблюдательных исследований	Результат может отличаться в зависимости от индивидуальных особенностей пациентов. Маловероятно, что дальнейшие исследования изменят уровень рекомендаций
2В. Слабая рекомендация. Среднее качество доказательства	Баланс преимуществ и риска	Доказательства из рандомизированных контролируемых исследований с важными ограничениями (противоречивые результаты, методологические недостатки, косвенные или неточные) либо очень убедительные доказательства из наблюдательных исследований	Результат может отличаться в зависимости от индивидуальных особенностей пациентов. Вероятно, что дальнейшие исследования изменят уровень рекомендаций
2С. Слабая рекомендация. Низкое или очень низкое качество доказательства	Неопределенность в оценках преимуществ и риска. Преимущества и риски могут быть сбалансированы	Доказательство по крайней мере по одному важному исходу на основе наблюдательных исследований, серии случаев или из рандомизированных контролируемых исследований с серьезными недостатками либо косвенными доказательствами	Другие альтернативы могут быть в равной степени обоснованы. Исследования более высокого качества, возможно, окажут важное влияние на уровень рекомендаций
Консенсусные предложения не на основе уровней рекомендаций			
СВ. Предложения на основе единого (консенсусного) мнения	Неопределенность из-за отсутствия доказательства, но эксперты считают, что преимущества превосходят риск	Недостаточные доказательства для уровненых рекомендаций	Будущие исследования могут иметь важное влияние на уровень рекомендаций

дечная недостаточность, злокачественная гипертония) требуют преимущественного назначения комбинированной терапии. Первый опыт стартовой комбинированной терапии в РКИ связан с небольшим исследованием BREATHE-2, в котором не удалось выявить существенных различий между пациентами, получавшими комбинацию эпипростенола и бозентана, по сравнению с группой эпипростенола [10]. В группе стартовой комбинированной терапии наблюдалось статистически значимое снижение легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), однако без достоверного улучшения выживаемости или снижения потребности в трансплантации легких. В пилотном исследовании с применением начальной тройной комбинации у 19 пациентов с ЛАГ ФК III и IV показаны преимущества тройной комбинированной терапии у больных тяжелой ЛАГ [11].

В недавнем многоцентровом международном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании сравнивались результаты лечения в группах стартовой терапии амбризентаном и тадалафилом и монотерапии тадалафилом или амбризентаном у больных ЛАГ de novo с ФК II и III [12].

Первичной конечной точкой была комбинация таких клинических событий, как смерть, госпитализация, прогрессирование ЛАГ, а также неудовлетворительный клинический статус пациентов в результате лечения. Исследование завершилось с положительным результатом со снижением событий в группе комбинированной терапии на 50%. К тому же наблюдались улучшение переносимо-

сти физических нагрузок, темпов достижения клинического улучшения, снижение уровня NT-proBNP в плазме крови [13].

В рекомендациях ESC/ERS выделяются два раздела медикаментозной терапии: **поддерживающая** (ОАК, диуретики, сердечные гликозиды, оксигенотерапия) и **специфическая терапия** (АК, простагоиды, АРЭ, ИФДЭ-5 и стимуляторы рГЦ) [7].

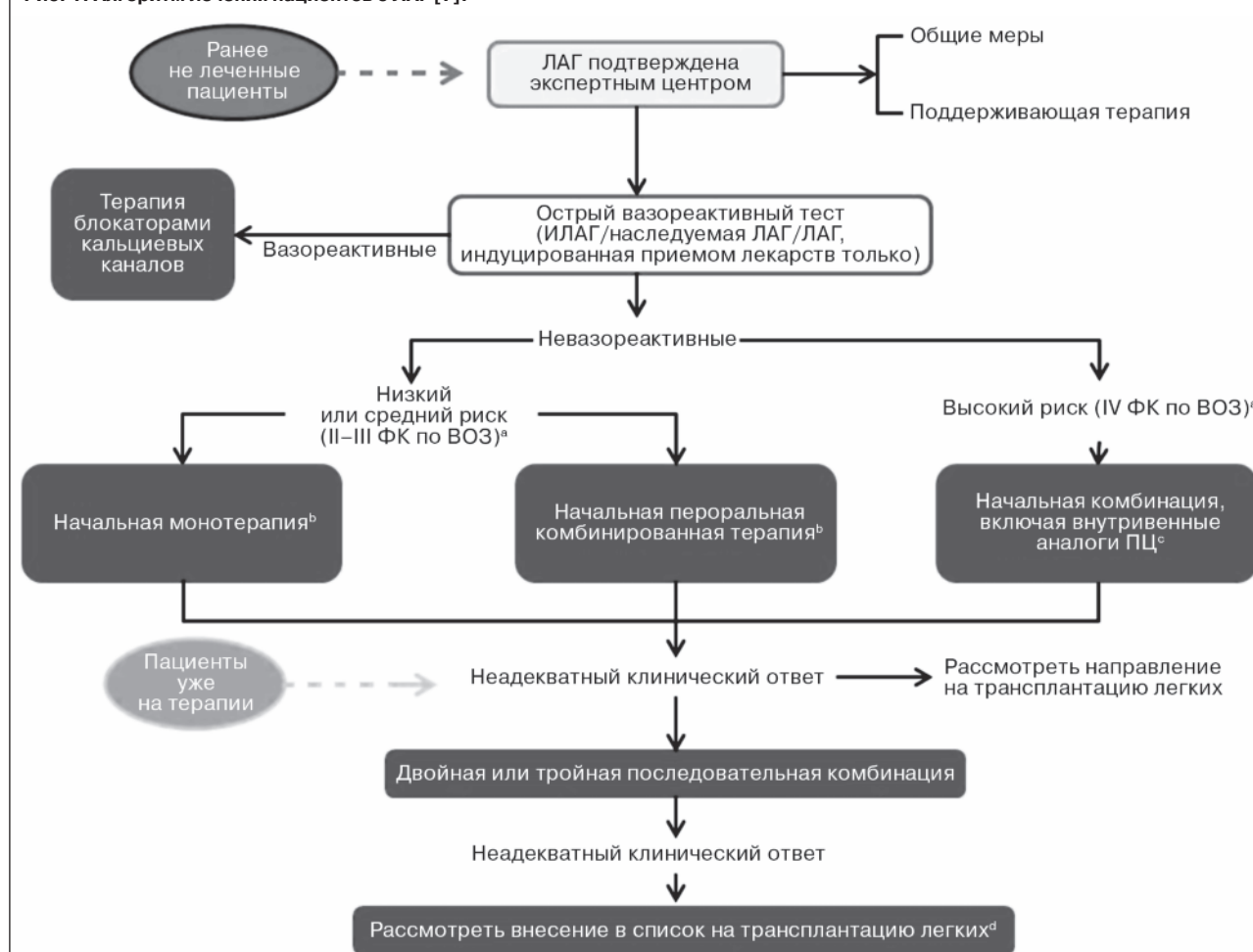
Поддерживающая терапия

Основные положения о поддерживающей терапии ЛГ (ОАК, диуретики, оксигенотерапия, дигоксин) представлены в табл. 3.

Оральные антикоагулянты

Тромботические изменения в легочных сосудах – микроциркуляторном русле и эластических легочных артериях являются частой морфологической находкой у больных ИЛГ на аутопсии [14]. Описаны нарушения в свертывающей системе крови и системе фибринолиза [15, 16]. Назначение ОАК больным ЛГ связано с традиционными факторами риска венозных тромбозов, такими как сердечная недостаточность, малоподвижный образ жизни. Назначение ОАК показано больным ИЛГ, наследуемой ЛАГ, ассоциированной ЛАГ на фоне приема аноректиков, у которых показана эффективность в одноцентровых исследованиях [14]. Вместе с тем данные регистров и РКИ дали противоречивые и неубедительные результаты [7]. При ассоциированных формах ЛАГ роль

Рис. 1. Алгоритм лечения пациентов с ЛАГ [7].



Примечание: ^aнекоторые пациенты с III ФК могут рассматриваться как пациенты с высоким риском; ^bначальная комбинация амбризентана + тадалафила доказала преимущество по сравнению с начальной монотерапией амбризентаном или тадалафилом в предотвращении клинической неэффективности; ^cпредпочтение должно отдаваться внутривенному эпипростенолу, так как монотерапия снижает смертность к 3-му месяцу лечения у пациентов с ЛАГ высокого риска; ^dследует рассмотреть возможность проведения предсердной септостомии.

ОАК изучена недостаточно. Так, если пациенты находятся на постоянной внутривенной терапии простаноидами, ОАК обычно применяются при отсутствии противопоказаний в связи с риском катетериндуцированных тромбозов. Роль новых ОАК при ЛАГ не изучена.

Диуретики

Декомпенсация правожелудочковой сердечной недостаточности приводит к задержке жидкости, повышению центрального венозного давления, застойным явлениям в печени, развитию асцита и периферических отеков. Несмотря на отсутствие РКИ по применению мочегонных препаратов при ЛАГ, клинический опыт показывает, что их назначение при декомпенсации ПЖ приводит к улучшению клинического состояния больных. За клиническими остается право выбора конкретного препарата и дозы [1, 7]. Целесообразно присоединение антагонистов альдостерона. Во всех случаях назначения диуретиков необходимо тщательно контролировать уровни электролитов крови и состояние функции почек.

Оксигенотерапия

Нерандомизированные исследования показали, что оксигенотерапия при ЛАГ способна привести к снижению ЛСС. Большинство пациентов с ЛАГ имеют лишь незначительную артериальную гипоксемию в покое, за исключением случаев ВПС (системно-легочных шунтов) или при наличии открытого овального окна. Дополнительная оксигенотерапия в ночные часы не оказывает влияния на клиническое течение синдрома Эйзенменгера [17]. Низкая сатурация O_2 венозной крови связана с низким сердечным выбросом (СВ) при незначительном нарушении вентилиционно-перфузионного соотношения.

Оксигенотерапия рекомендуется больным ЛГ на фоне хронической обструктивной болезни легких, у которых необходимо достижение парциального давления O_2 в артериальной крови более 8 кПа (60 мм рт. ст.; SpO_2 91%) [7]. В амбулаторных условиях оксигенотерапия необходима для улучшения клинической симптоматики, коррекции десатурации при физической нагрузке.

Таблица 3. Поддерживающая терапия

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Больным с явлениями правожелудочковой сердечной недостаточности и задержки жидкости показано назначение диуретиков	I	C
Длительная постоянная терапия O_2 рекомендуется больным ЛАГ при поддержании парциального давления O_2 в артериальной крови менее 8 кПа (60 мм рт. ст.)	I	C
ОАК могут быть рекомендованы больным ИЛГ, наследуемой ЛАГ, ЛАГ вследствие приема аноректиков	IIb	C
Лечение анемии/дефицита железа может рассматриваться у больных ЛАГ	IIb	C
Назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина, β -адреноблокаторов, ивабрадина не рекомендуется больным ЛАГ при отсутствии сопутствующей патологии (АГ, ишемической болезни сердца, левожелудочковой хронической сердечной недостаточности)	III	C

Таблица 4. Оценка риска при ЛАГ [7]

Факторы, определяющие прогноз ^a (предполагаемая однолетняя смертность)	Низкий риск (менее 5%)	Средний риск (5–10%)	Высокий риск (более 10%)
Клинические признаки правожелудочковой сердечной недостаточности	Отсутствуют	Отсутствуют	Присутствуют
Прогрессирование клинических симптомов	Нет	Медленное	Быстрое
Синкопе	Нет	Редкие ^b	Повторные ^c
ФК по ВОЗ	I, II	III	IV
Д6МХ, м	>440	165–440	<165
Кардиопульмональные тесты с физической нагрузкой	Пиковое потребление O_2 (Peak VO_2) >15 мл/мин/кг (>65% прогнозир.) Вентиляционный эквивалент (VE/ VCO_2 slope) <36 л/мин	Пиковое потребление O_2 (Peak VO_2) 11–15 мл/мин/кг (35–65% прогнозир.) Вентиляционный эквивалент (VE/ VCO_2 slope) 36–44,9 л/мин	Пиковое потребление O_2 (Peak VO_2) <11 мл/мин/кг (<35% прогнозир.) Вентиляционный эквивалент (VE/ VCO_2 slope) \geq 45 л/мин
Уровни NT-proBNP в плазме, нг/л	BNP <50 NT-proBNP <300	BNP 50–300 NT-proBNP 300–1400	BNP >300 NT-proBNP >1400
Визуализация (ЭхоКГ, сердечный магнитный резонанс), см ²	Площадь правого предсердия – менее 18 Перикардиальный выпот отсутствует	Площадь правого предсердия – 18–26 Перикардиальный выпот отсутствует или минимальный	Площадь правого предсердия – более 26 Перикардиальный выпот
Гемодинамические характеристики	ДПП <8 мм рт. ст. СИ >2,5 л/мин/м ² SvO ₂ >65%	ДПП – 8–14 мм рт. ст. СИ – 2,0–2,4 л/мин/м ² SvO ₂ 60–65%	ДПП >14 мм рт. ст. СИ <2,0 л/мин/м ² SvO ₂ <60%

Примечание. SvO₂ – сатурация смешанной венозной крови; NT-proBNP – N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, BNP – мозговой натрийуретический пептид; ^aбольшинство предложенных параметров и пороговых значений основаны на экспертном мнении и могут обеспечить прогностическую информацию в качестве руководства при выборе терапии. Валидация большинства параметров проводилась главным образом в группе ИЛГ. Предложенные пороговые значения могут использоваться с определенными ограничениями при других формах ЛАГ. При оценке риска следует рассматривать влияние терапии на указанные параметры; ^bналичие редких синкопе во время тяжелой физической нагрузки или редких ортостатических синкопе; ^cповторные эпизоды синкопе, даже при небольшой или обычной физической активности. Необходимо принимать во внимание индивидуальные особенности пациента при оценке риска [7].

Таблица 5. Современные ЛАГ-специфические препараты: рекомендации по эффективности лекарственной монотерапии при ЛАГ (1-я группа)

Группы препаратов			Класс/уровень доказательности					
			ФК II		ФК III		ФК IV	
Блокаторы кальциевых каналов			I	C	I	C	-	-
Антагонисты эндотелиновых рецепторов	Амбризентан		I	A	I	A	IIb	C
	Бозентан		I	A	I	A	IIb	C
	Мацитентан		I	B	I	B	IIb	C
ИФДЭ-5	Силденафил		I	A	I	A	IIb	C
	Тадалафил		I	B	I	B	IIb	C
	Варденафил		IIb	B	IIb	B	IIb	C
Стимуляторы ГЦ			I	B	I	B	IIb	C
Аналоги ПЦ	Эпопростенол	Внутривенно	-	-	I	A	I	A
		Илопрост	Ингаляционно	-	-	I	B	IIb
	Внутривенно		-	-	IIa	C	IIb	C
	Трепростинил	Подкожно	-	-	I	B	IIb	C
		Ингаляционно	-	-	I	B	IIb	C
		Внутривенно	-	-	IIa	C	IIb	C
		Перорально	-	-	IIb	B	-	-
	Берапрост		-	-	IIb	B	-	-
Селективный агонист рецепторов ПЦ			I	B	I	B	-	-

Таблица 6. Современная комбинированная ЛАГ-специфическая терапия: рекомендации по эффективности начальной комбинированной терапии при ЛАГ (1-я группа)

Группы препаратов			Класс/уровень доказательности					
			ФК II		ФК III		ФК IV	
Амбризентан + тадалафил			I	B	I	B	IIb	C
Другие АРЭ + ИФДЭ-5			IIa	C	IIa	C	IIb	C
Бозентан + силденафил + внутривенный эпопростенол			-	-	IIa	C	IIa	C
Бозентан + внутривенный эпопростенол			-	-	IIa	C	IIa	C
Другие АРЭ или ИФДЭ-5 + трепростинил подкожно					IIb	C	IIb	C
Другие АРЭ или ИФДЭ-5 + другие внутривенные аналоги ПЦ					IIb	C	IIb	C

Таблица 7. Современная комбинированная ЛАГ-специфическая терапия: рекомендации по эффективности последовательной комбинированной терапии при ЛАГ (1-я группа)

Группы препаратов			Класс/уровень доказательности					
			ФК II		ФК III		ФК IV	
Мацитентан → + силденафил			I	B	I	B	IIa	C
Риоцигуат → + бозентан			I	B	I	B	IIa	C
Селексиаг → + АРЭ и/или ИФДЭ-5			I	B	I	B	IIa	C
Силденафил → + эпопростенол			-	-	I	B	IIa	B
Трепростинил ингаляционно → + силденафил или бозентан			IIa	B	IIa	B	IIa	C
Илопрост ингаляционно → + бозентан			IIb	B	IIb	B	IIb	C
Тадалафил → + бозентан			IIa	C	IIa	C	IIa	C
Амбризентан → + силденафил			IIb	C	IIb	C	IIb	C
Бозентан → + эпопростенол			-	-	IIb	C	IIb	C
Бозентан → + силденафил			IIb	C	IIb	C	IIb	C
Силденафил → + бозентан			IIb	C	IIb	C	IIb	C
Другие двойные комбинации			IIb	C	IIb	C	IIb	C
Другие тройные комбинации			IIb	C	IIb	C	IIb	C
Риоцигуат → + силденафил/другой ИФДЭ-5			III	B	III	B	III	B

Таблица 8. Цели терапии у больных ЛАГ [8]

ФК (ВОЗ)	I–II
ЭхоКГ/магнитно-резонансная томография	Нормальные или почти нормальные размеры и функция ПЖ
Гемодинамика	Нормализация функции ПЖ (ДПП < 8 мм рт. ст. и СИ > 2,5–3,0 л/мин/м ²)
Тест 6-минутной ходьбы	Более 380–440 м
Кардиопульмональный нагрузочный тест	Пиковое потребление O ₂ > 15 мл/мин/кг Вентиляционный эквивалент CO ₂ < 45 л/мин/л/мин
BNP	В норме

Сердечные гликозиды

У больных ИЛГ показано, что при кратковременном внутривенном назначении дигоксин улучшает СВ, хотя данные о результатах длительного лечения пока отсутствуют [7]. Назначение дигоксина может быть рекомендовано больным ЛАГ для урежения желудочкового ритма при наджелудочковых тахикардиях.

Другие сердечно-сосудистые средства

В настоящее время отсутствуют убедительные данные в пользу эффективности и безопасности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и сартанов, β-адреноблокаторов и ивабрадина у больных ЛАГ. Назначение этих препаратов рекомендуется при наличии сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, таких как АГ, ишемическая болезнь сердца, левожелудочковая сердечная недостаточность.

Анемия и обмен железа

Дефицит железа определяется у 43% больных ИЛГ, 46% пациентов с ЛАГ вследствие системной склеродермии и 56% больных с синдромом Эйзенменгера [7]. У этих категорий больных показано, что дефицит железа может привести к ухудшению переносимости физических нагрузок и, вероятно, повышению смертности независимо от тяжести анемии. Требуется регулярный мониторинг состояния обмена железа у всех больных ЛАГ для своевременного определения дефицита железа и назначения терапии железосодержащими препаратами. В ряде исследований показано, что при ЛАГ нарушается абсорбция железа, поэтому внутривенное назначение может считаться предпочтительным, хотя контролируемые исследования в этой области не проводились [7].

Специфическая терапия

Антагонисты кальция

За последние годы стало очевидным, что только у небольшой части больных ИЛГ при назначении короткодействующих вазодилататоров выявляются критерии положительной ОФП, указывающие на потенциальный положительный ответ на АК [18].

Особое место в рекомендациях отводится трем препаратам: нифедипину, дилтиазему и амлодипину [7]. Выбор в пользу нифедипина или дилтиазема определяется в зависимости от исходной частоты сердечных сокращений. Пациентам с относительной брадикардией следует рекомендовать нифедипин, при относительной тахикардии – дилтиазем. Больным ИЛГ рекомендуются высокие суточные дозы препаратов: для нифедипина – 120–240 мг, дилтиазема – 240–720 мг, амлодипина – до 20 мг. Необходимо осуществлять постепенную титрацию дозы препаратов. Начальная доза составляет для нифедипина с медленным высвобождением 30 мг 2 раза в сутки, дилтиазема – 60 мг 3 раза в сутки, амлодипина – 2,5 мг 1 раз в сутки. Затем постепенно в течение нескольких недель дозы препаратов увеличивают до максимально переносимых. Уве-

личению дозы иногда препятствуют системная гипотония, отеки голеней и стоп.

Необходимо контролировать стабильность клинического эффекта АК. У больных ИЛГ с положительной ОФП спустя 3–4 мес постоянной терапии АК рекомендуется оценка эффективности терапии с обязательным проведением контрольной катетеризации правых отделов сердца через 3–4 мес. При неадекватном ответе – недостижении I или II ФК (ВОЗ), отсутствии существенного улучшения/почти нормализации гемодинамических показателей – требуется коррекция терапии. В ряде случаев необходимо сочетание АК с другими ЛАГ-специфическими препаратами, поскольку отмена первых приводит к клиническому ухудшению.

Назначение АК без проведения ОФП или отрицательной ОФП чревато развитием тяжелых побочных эффектов – гипотонии, синкопе, правожелудочковой сердечной недостаточности [18]. Результат ОФП не является предиктором долгосрочной эффективности АК у больных ЛАГ-СЗСТ, при ВИЧ (ЛАГ-ВИЧ), портолегочной гипертензии, легочной веноокклюзионной болезни [7]. Рекомендации по применению АК у больных ЛАГ представлены в табл. 9.

Антагонисты рецепторов эндотелина

Активация системы ЭТ у больных ЛАГ показана при оценке плазматических и тканевых концентраций ЭТ-1, что является обоснованием для использования АРЭ, блокирующих рецепторы типа А (ЭТА) или одновременно оба типа рецепторов – ЭТА и ЭТВ [1, 2].

ЭТ-1 – это пептид эндотелиального происхождения, характеризующийся мощными вазоконстрикторными и митогенными свойствами в отношении гладкомышечных клеток. Активация ЭТА- и ЭТВ-рецепторов гладкомышечных клеток вызывает вазоконстрикторный и митогенный эффект. Стимуляция ЭТВ-рецепторов способствует клиренсу ЭТ-1 в легких, увеличению продукции NO и ПЦ. Однако при ЛАГ имеется очевидный дефицит ЭТВ-рецепторов в эндотелии. Исследования экспрессии ЭТ-1 в легочной ткани подтверждают его роль в патогенезе ЛАГ, однако не установлено, является ли его повышенная продукция причиной или следствием заболевания.

С АРЭ проведено три крупных РКИ. В настоящее время показано, что, несмотря на различия в активности по отношению к различным рецепторам, эффективность двойных и селективных АРЭ у больных ЛАГ сравнима.

Амбризентан – несультфонамидный АРЭ, производное пропановой кислоты, селективный антагонист рецепторов ЭТА. Препарат исследовался в пилотном и двух плацебо-контролируемых РКИ ARIES-1 и ARIES-2, в которых доказано позитивное влияние терапии на клиническую симптоматику и переносимость физических нагрузок, гемодинамику и способность увеличивать время до развития клинического ухудшения у больных ИЛГ, ЛАГ-СЗСТ, ЛАГ-ВИЧ [19].

Такие побочные эффекты, как периферические отеки и головная боль, отмечались несколько чаще при приеме амбризентана в сравнении с плацебо. Ни у одного больного в группе амбризентана не наблюдалось повышения уровня трансаминаз более чем в 3 раза по отношению к верхней границе нормы.

В рекомендациях CHEST описываются важнейшие результаты РКИ. В двух 12-недельных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях ARIES-1 (n=202) и ARIES-2 (n=192) изучались эффективность и безопасность амбризентана, применяемого в различных дозовых режимах – 2,5 или 5 мг в ARIES-1; 5 или 10 мг в ARIES-2 [6, 19]. Первичной конечной точкой явилась динамика ДбМХ к 12-й неделе лечения. В качестве вторичных точек в исследованиях оценивались: ФК, развитие клинического ухудшения, качество жизни, динамика NT-proBNP. Клиническое ухудшение ЛАГ определялось при смертельном исходе, трансплантации легких, госпитализации по причине ухудшения ЛАГ, атриосептосто-

мии, отмене лечения вследствие потребности в дополнительной ЛАГ-специфической терапии или досрочного прекращения участия в исследовании к 4-й неделе лечения в случае более чем 20% снижения ДбМХ по сравнению с исходной, увеличения ФК на ≥ 1 , декомпенсации сердечной недостаточности (повышение центрального венозного давления, гепатомегалия, асцит, периферические отеки), прогрессирующей почечной или печеночной недостаточности, при систолическом артериальном давлении (АД) < 85 мм рт. ст. В оба РКИ включались пациенты в возрасте старше 18 лет с ЛАГ различной этиологии (ИЛГ, ЛАГ вследствие приема аноректиков, ЛАГ-СЗСТ или ЛАГ-ВИЧ), при любом ФК. Однако большинство больных имели ФК II (ARIES-1 – 32%; ARIES-2 – 45%) или III (ARIES-1 – 58%; ARIES-2 – 52%), с небольшой долей ФК I (ARIES-1 – 2,5%; ARIES-2 – 1,5%) и IV (ARIES-1 – 7%; ARIES-2 – 2%). Средний плацебо-корректированный эффект терапии в ARIES-1 составил +31 м ($p=0,008$) и +51 м ($p=0,001$) в группах лечения 5 и 10 мг соответственно; в ARIES-2 – +32 м ($p=0,02$) и +59 м ($p=0,001$) в группах лечения 2,5 и 5 мг амбризентана соответственно.

У 280 больных, завершивших 48 нед монотерапии амбризентаном, улучшение ДбМХ составило +39 м по сравнению с исходной. В трех группах различных дозовых режимов терапии прирост ДбМХ варьировал от +31 до +59 м.

Динамика ДбМХ с учетом результатов в группе плацебо достоверно не различалась у больных с различным ФК: 36–55 м при ФК II и 39–45 м при ФК III [19].

В сравнении с плацебо амбризентан не влиял на риск развития фатального исхода или потребность в госпитализации. В ARIES-1 частота фатальных исходов и потребности в госпитализации по причине прогрессирования ЛАГ существенно не различалась в группах амбризентана и плацебо: 2 (3%) случая смерти в группе плацебо и 2 (1,5%) – в группах амбризентана 5 и 10 мг к 12-й неделе лечения (относительный риск – ОР 0,49; 95% доверительный интервал – ДИ 0,07–3,55); 2 (3%) госпитализации в группе плацебо и 4 (3%) – в группах амбризентана (ОР 1,00; 95% ДИ 0,18–5,60) [19].

В ARIES-2 частота фатальных исходов также существенно не различалась в группах лечения: 3 (5%) случая смерти в группе плацебо и 2 (1,6%) в группах амбризентана 2,5 и 5 мг к 12-й неделе лечения (ОР 0,14; 95% ДИ 0,01–2,78). Однако госпитализация по причине прогрессирования ЛАГ потребовалась 9 (14%) пациентам в группе плацебо и 5 (4%) в группах амбризентана (ОР 0,26; 95% ДИ 0,08–0,80).

Частота нарушений функции печени составляет 0,8 до 3%. Ежемесячный контроль трансаминаз не требуется [6]. На фоне терапии амбризентаном чаще по сравнению с другими АРЭ возникают периферические отеки.

Бозентан – первая молекула из класса АРЭ, воздействующая на систему ЭТ-1. Препарат, блокирующий оба типа рецепторов, оценивался при ЛАГ (ИЛГ, ЛАГ-СЗСТ, синдром Эйзенменгера) в 6 РКИ (Study-351, BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5, EARLY, COMPASS-2). Он проде-

монстрировал способность улучшать толерантность к физическим нагрузкам и ФК, гемодинамические и эхокардиографические параметры, увеличивать время до развития клинического ухудшения у больных ЛАГ в сравнении с плацебо [1, 2, 11, 20, 21].

Побочные эффекты бозентана, выявленные в РКИ, включают нарушение функции печени с повышением уровня трансаминаз, периферические отеки, сердцебиение, боли в груди. Рекомендуется ежемесячный контроль за уровнем трансаминаз в крови у больных, получающих бозентан. Повышение уровня трансаминаз отмечается примерно у 10% больных дозозависимо и обратимо после уменьшения дозы или отмены препарата. Наиболее вероятным механизмом воздействия бозентана на уровень печеночных ферментов является дозозависимая конкуренция с желчными солями, что приводит к их задержке в гепатоцитах.

В рекомендациях CHEST дается подробное описание результатов ключевых РКИ с препаратом. Так, в пилотном 12-недельном исследовании с участием 351 больного у 32 пациентов с ИЛГ и ЛАГ-СЗСТ с ФК III–IV плацебо-корректированный прирост ДбМХ в группе бозентана составил +76 м (95% ДИ 12–139; $p=0,021$) [2]. Плацебо-корректированный прирост величины СИ в группе бозентана составил +1,0 л/мин/м² (95% ДИ 0,6–1,4; $p=0,0001$), а снижение величины ЛСС по отношению к группе плацебо составило -415 динх \times см⁻⁵ ($p=0,0002$).

В РКИ BREATHE-1 213 пациентов с ИЛГ и ЛАГ-СЗСТ были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения 62,5 мг бозентана или плацебо 2 раза в день в течение 4 нед, затем соответственно 125 или 250 мг дважды в день в течение 12 нед. Бозентан в сравнении с плацебо обеспечивал прирост ДбМХ на 44 м (95% ДИ 21–67 м; $p=0,001$). В качестве вторичной конечной точки оценивалось влияние терапии на заболеваемость и смертность пациентов. Комбинированная конечная точка включала все случаи фатальных исходов, потребность в проведении трансплантации легких или атриосептостомии, госпитализации по причине ухудшения ЛАГ, отсутствие клинического улучшения или прогрессирование заболевания, приводящее к отмене бозентана, потребность в назначении эпипростенола [11]. К 28-й неделе наблюдения в группе плацебо наблюдались 2 (3%) случая смерти, что достоверно не отличалось от групп бозентана (1%; ОР 0,23; 95% ДИ, 0,02–2,63). Девять случаев ухудшения ЛАГ, в том числе с потребностью в госпитализации (13% пациентов), отмечалось в группе плацебо, что существенно не отличалось от 6 (4%) случаев в группах бозентана (ОР 0,29; 95% ДИ, 0,10–0,85).

В РКИ BREATHE-5 54 пациента с синдромом Эйзенменгера ФК III были рандомизированы в соотношении 2:1 для получения бозентана ($n=37$) или плацебо ($n=17$) в течение 16 нед. Бозентан в сравнении с плацебо обеспечивал снижение индекса ЛСС на -472,0 динх \times см⁻⁵ ($p=0,04$), среднего давления в легочной артерии (ДЛАСр) – на -5,5 мм рт. ст. ($p=0,04$) и повышал ДбМХ на +53,1 м ($p=0,008$) [20].

В РКИ EARLY с применением бозентана были включены 185 пациентов с ЛАГ II ФК по ВОЗ (ИЛГ, наследуемая ЛАГ,

Таблица 9. Рекомендации по назначению АК у больных ЛАГ с положительной ОФП

Рекомендации	Класс	Уровень
АК в высоких дозах рекомендуются для лечения больных ИЛГ/наследуемой ЛАГ, ЛАГ вследствие приема лекарств при положительной ОФП	I	C
Больным ИЛГ/наследуемой ЛАГ, ЛАГ вследствие приема лекарств, получающим АК в высоких дозах, требуется тщательный динамический контроль с проведением повторного визита через 3–4 мес после инициации терапии	I	C
Продолжение лечения АК в высоких дозах рекомендуется у больных ИЛГ/наследуемой ЛАГ, ЛАГ вследствие приема лекарств при ФК I–II и значительном улучшении гемодинамики, близком к нормализации	I	C
Присоединение ЛАГ-специфической терапии показано больным ИЛГ/наследуемой ЛАГ, ЛАГ вследствие приема лекарств при ФК III–IV без значительного улучшения в результате лечения АК в высоких дозах	I	C
Назначение АК в высоких дозах не рекомендуется больным ЛАГ без проведения или в случае отрицательной ОФП, за исключением клинических ситуаций, когда назначение стандартных доз препаратов обусловлено другими показаниями	III	C

ЛАГ-СЗСТ, ЛАГ-ВИЧ, прием аноректиков, ЛАГ-ВПС) [21]. Плацебо-корригированный прирост ДбМХ в группе бозентана составил +76 м (95% ДИ 12–139; $p=0,021$). В группу лечения бозентаном были рандомизированы 93 пациента и 92 – в группу плацебо, при этом 14 (15%) и 15 (16%) человек в каждой из групп соответственно получали силденафил. К 6 мес лечения ДбМХ в среднем возросла на +11,2 м в группе бозентана (95% ДИ 4,6–27,0 м) и снизилась на -7,9 м в группе плацебо (95% ДИ 24,3–8,5), однако достоверной разницы между группами выявлено не было (+19,1 м, 95% ДИ 3,6–41,8; $p=0,08$).

При оценке гемодинамических параметров к 6 мес лечения снижение ЛСС в среднем составило 83,2% (95% ДИ 73,8–93,7) в группе бозентана и 107,5% по сравнению с исходным (95% ДИ 97,6–118,4) в группе плацебо (эффект лечения – -22,6%; 95% ДИ 33,5–10,0; $p=0,0001$).

Число случаев клинического ухудшения ЛАГ (фатальный исход по любой причине, побочные явления, приводящие к постоянной отмене препарата исследования, потребность в госпитализации по причине ухудшения ЛАГ или прогрессирование симптомов ЛАГ) достоверно не различалось в группах бозентана и плацебо. За 6 мес наблюдения умерли 2 больных: 1 (1%) – в группе бозентана, 1 (1%) – в группе плацебо (ОР 0,32; 95% ДИ 0,03–3,16).

Мацитентан – двойной АРЭ, который изучался в длительном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании SERAPHIN (фаза III) для оценки влияния терапии на заболеваемость и смертность больных ЛАГ [22]. В наиболее крупное за последние годы РКИ больных ЛАГ включались пациенты старше 12 лет, имеющие ИЛГ или наследуемую ЛАГ, ЛАГ-СЗСТ, ЛАГ после хирургической коррекции ВПС – системно-легочных шунтов, ЛАГ-ВИЧ или вследствие приема лекарственных препаратов/токсинов; 742 больных были рандомизированы в соотношении 1:1:1 для получения мацитентана 3 мг ($n=250$) и 10 мг ($n=242$) или плацебо ($n=250$) 1 раз в сутки в течение примерно 100 нед.

Комбинированной первичной конечной точкой явился период времени до развития первого клинического события, связанного с ухудшением течения ЛАГ (прогрессирование заболевания, инициация терапии парентеральными простаноидами, трансплантация легких, предсердная септостомия) или наступления фатального исхода. Клинические события были выбраны в качестве конечных точек в соответствии с рекомендациями IV Мирового симпозиума по ЛГ (Дана-Пойнт, США, 2008). Прогрессирование ЛАГ устанавливалось при достижении совокупности трех критериев – снижение ДбМХ на 15% и более по сравнению с исходной величиной (результат подтверждался в двух тестах, проведенных в различные дни в течение 2-недельного периода), ухудшение клинической симптоматики ЛАГ (ухудшение ФК, появление признаков декомпенсации ПЖ без существенной динамики при применении пероральных диуретиков), потребность в дополнительной терапии. Терапия характеризовалась благоприятным профилем переносимости. Частота более чем 3-кратного повышения трансаминаз и развития периферических отеков не различалась в группах лечения, что указывает на отсутствие гепатотоксичности препарата. При назначении мацитентана достоверно чаще в сравнении с плацебо отмечалась анемия. Снижение гемоглобина на 8 г/дл и менее наблюдалось у 4,3% больных, принимающих мацитентан 10 мг/сут.

В рекомендациях CHEST подчеркивается, что наиболее часто первичная конечная точка достигалась при развитии клинического ухудшения. Применение мацитентана в дозах 3 мг (ОР 0,70; 97,5% ДИ 0,52–0,96; $p=0,01$) и 10 мг (ОР 0,55; 97,5% ДИ 0,39–0,76; $p=0,001$) в сравнении с плацебо способствовало снижению риска заболеваемости и смертности при ЛАГ на 30 и 45% соответственно [6]. Причем эффект терапии не зависел от того, получали ли больные исходно сопутствующую ЛАГ-специфическую терапию ИФДЭ-5, пероральными или ингаляционными

простаноидами. К 6-му месяцу наблюдения в группе плацебо ДбМХ уменьшилась на 9,4 м, в группах лечения мацитентаном прирост дистанции составил +7,4 м при назначении дозы 3 мг [эффект терапии +16,8 м в сравнении с плацебо (97,5% ДИ 2,7–3,4; $p=0,01$)] и +12,5 м при назначении 10 мг [эффект терапии +22,0 м в сравнении с плацебо (97,5% ДИ 3,2–40,8; $p=0,008$)]. ФК улучшился по сравнению с исходным к 6-му месяцу лечения у 13% больных в группе плацебо, 20% – в группе мацитентана 3 мг ($p=0,04$) и 22% – в группе 10 мг ($p=0,006$). По сравнению с группой плацебо терапия мацитентаном вызывала достоверное снижение ЛСС и повышение СИ.

Ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5

Ингибиторы цГМФ-зависимой ФДЭ-5 предотвращают дегградацию цГМФ, что приводит к вазодилатации за счет влияния на систему NO–цГМФ. Поскольку в легочных сосудах содержится значительное количество ФДЭ-5, ингибиторы этого изофермента (ИФДЭ-5) изучались при ЛАГ. Три одобренных для лечения эректильной дисфункции препарата – силденафил, тадалафил, варденафил – вызывают выраженную дилатацию легочных сосудов, снижение ЛСС и перегрузки ПЖ. Максимум действия при применении силденафила, тадалафила, варденафила достигается через 60, 75–90 и 40–45 мин соответственно [7]. ИФДЭ-5 обладают антипролиферативным эффектом [4].

Силденафил – мощный селективный ИФДЭ-5 для перорального назначения. В 4 РКИ у больных ЛАГ доказаны позитивные эффекты силденафила в виде улучшения толерантности к физическим нагрузкам, клинической симптоматики и/или гемодинамики [7].

В исследовании PACES силденафил при присоединении к внутривенному эпипростенолу к 12-й неделе лечения улучшал ДбМХ и увеличивал время до развития клинического ухудшения.

Рекомендованная доза составляет 20 мг 3 раза в сутки. Побочные эффекты выражены незначительно и вызваны вазодилатацией (головная боль, приливы, кровохарканье). На основании данных фармакокинетических исследований была одобрена внутривенная форма силденафила для больных ЛАГ, временно неспособных продолжить пероральную терапию [7].

Тадалафил – селективный ИФДЭ-5 для однократного приема перорально. В исследовании PHIRST 406 больным ЛАГ (53% из них получали предшествующую ЛАГ-специфическую терапию) назначался тадалафил в дозах 5, 10, 20, 40 мг 1 раз в сутки. Препарат в максимальной дозе против плацебо продемонстрировал благоприятные эффекты на симптоматику, толерантность к нагрузкам, гемодинамические параметры, время до развития клинического ухудшения [24]. Профиль побочных эффектов соответствует таковому у силденафила (головная боль, приливы).

Варденафил – ИФДЭ-5 для двукратного приема перорально. В РКИ 66 больных ЛАГ, ранее не получавших ЛАГ-специфическую терапию, принимали варденафил в дозах 5 мг 2 раза в сутки, что привело к улучшению толерантности к нагрузкам, гемодинамическим параметрам и времени до развития клинического ухудшения [7]. Побочные эффекты варденафила подобны таковым у силденафила.

В рекомендациях CHEST обсуждаются результаты 2 РКИ с ИФДЭ-5 – SUPER-1 и PHIRST [6]. В РКИ SUPER-1 силденафил назначался в дозах 20, 40, 80 мг 3 раза в сутки в течение 12 нед 278 больным ЛАГ, ранее не получавшим ЛАГ-специфическую терапию, в сравнении с плацебо. Больные главным образом относились к ФК II или III [4]. Первичной конечной точкой была динамика ДбМХ. Поскольку во всех группах силденафила достигался достоверный эффект прироста в сравнении с плацебо, это послужило основанием для одобрения Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) дозы 20 мг 3 раза в сутки. Тем более что разницы в результатах лечения при сравнительной оценке раз-

нодозовых групп лечения от 20 до 80 мг 3 раза в сутки не отмечалось. При гемодинамическом исследовании исходно и на 12-й неделе терапии в группах силденафила по сравнению с плацебо отмечалось достоверное снижение ДЛАСр и ЛСС. Доля больных с улучшением ФК как минимум на 1 была выше в каждой группе лечения силденафилом против плацебо [4]. Только 7% пациентов в группе плацебо улучшили ФК, в то время как в группах силденафила 20, 40, 80 мг 3 раза в сутки – 28, 36, 42% соответственно. Не было различий между группами силденафила и по числу клинических событий, свидетельствующих о прогрессировании ЛАГ (смерть, легочная трансплантация, госпитализация по причине ЛАГ, инициация дополнительной ЛАГ-специфической терапии).

В РКИ RHIRST 405 пациентов с ЛАГ были рандомизированы для получения плацебо или тадалафила в дозах 2,5, 10, 20, 40 мг 1 раз в сутки в течение 16 нед [24]. Почти 1/2 больных получали предшествующую ЛАГ-специфическую терапию, чаще всего бозентан. Тадалафил в максимальной дозе в сравнении с плацебо к 16-й неделе обеспечивал прирост ДбМХ (первичная конечная точка) на 33 м ($p=0,01$). Прирост ДбМХ на фоне терапии тадалафилом не различался в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующей терапии. Средний прирост ДбМХ при назначении тадалафила 40 мг/сут составил +24 м по сравнению с исходным у больных ФК I или II, +36 м – при ФК III или IV. В группах тадалафила и плацебо не различался процент больных с ухудшением или улучшением ФК.

При оценке влияния терапии на клиническое течение ЛАГ (случаи фатальных исходов, потребность в проведении трансплантации легких или комплекса сердце–легкие, атриосептостомии, госпитализации по причине ухудшения ЛАГ, назначении дополнительной ЛАГ-специфической терапии или ухудшения ФК) наблюдалось снижение процента больных с ухудшением ФК к 16-й неделе лечения [24].

Стимуляторы растворимой гуанилатциклазы

Если ИФДЭ-5, такие как силденафил, тадалафил, варденафил, оказывают влияние на путь NO–цГМФ за счет влияния на деградацию цГМФ, то стимуляторы рГЦ повышают продукцию цГМФ [5, 7]. Доклинические исследования на разных животных моделях доказали антипролиферативные и антиремоделирующие эффекты стимуляторов рГЦ.

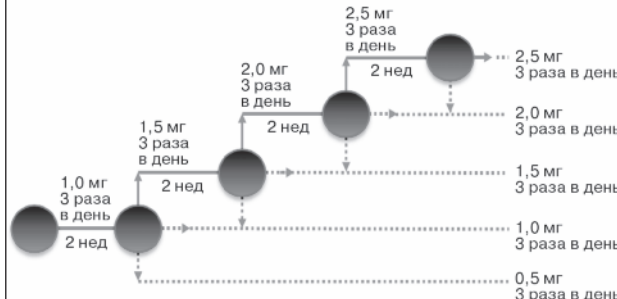
Риоцигуат. В 12-недельном двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании PATENT-1 были показаны эффективность и безопасность риоцигуата у 443 больных ЛАГ, 44 и 6% из них получали предшествующую терапию АРЭ или простаноидами соответственно. Препарат исследования назначался в разовой дозе до 2,5 мг 3 раза в сутки, что позволило улучшить клиническую симптоматику, толерантность к нагрузкам, гемодинамические параметры, ФК (ВОЗ), продлить время до развития клинического ухудшения. Улучшение ДбМХ к 12-й неделе лечения достигалось также у больных, получавших предшествующую ЛАГ-специфическую терапию [6, 7, 32]. Наиболее частым серьезным нежелательным явлением в группах плацебо и риоцигуата 2,5 мг были синкопе (4 и 1% соответственно). Комбинация риоцигуата и ИФДЭ-5 противопоказана вследствие гипотонии и других побочных эффектов, установленных в открытой фазе РКИ.

В рекомендациях CHEST дана подробная характеристика 12-недельного РКИ PATENT-1. Всего были включены 443 пациента с ЛАГ в возрасте 18–80 лет (ИЛГ, семейная ЛАГ или ЛАГ, ассоциированная с заболеваниями соединительной ткани, ВПС, портальной гипертензией и циррозом печени или с приемом аноректиков или амфетаминов), при ДбМХ 150–450 м, ЛСС > 300 дин·с·см⁻⁵, ДЛАСр > 25 мм рт. ст. [7]. Допускалось включение как пациентов, ранее не получавших ЛАГ-специфическую те-

Рис. 2. Схема индивидуальной титрации дозы риоцигуата* в рандомизированном контролируемом исследовании PATENT-1.

Титрация дозы проводилась каждые 2 нед в соответствии с периферическим систолическим давлением до принятия утренней дозы:

- ≥95 мм рт. ст. – увеличение дозы (+0,5 мг 3 раза в день)
- 90–94 мм рт. ст. – поддерживающая доза
- <90 мм рт. ст. – без симптомов гипотензии: уменьшение дозы (-0,5 мг 3 раза в день)
- <90 мм рт. ст. с симптомами гипотензии – прекратить лечение на 24 ч и начать с уменьшенной на 0,5 мг 3 раза в день дозы.



*Оптимальная доза подбиралась индивидуально для каждого пациента на основе разработанной схемы титрования [32].

рапию, так и постоянно принимавших АРЭ или простаноиды перорально, ингаляционно или подкожно на протяжении не менее 90 дней до начала исследования в стабильных дозах. Предшествующая терапия включала ОАК, диуретики, оксигенотерапию в стабильных дозах. Прием ИФДЭ-5 являлся противопоказанием для включения. Больные рандомизировались в соотношении 2:4:1 в группы плацебо, приема риоцигуата с индивидуальным подбором дозы для каждого больного до максимальной 2,5 мг 3 раза в сутки или группу риоцигуата с индивидуальным подбором дозы для каждого больного до максимальной 1,5 мг 3 раза в сутки. Лечение риоцигуатом начиналось в дозе 1 мг 3 раза в сутки. Титрация дозы осуществлялась индивидуально для каждого больного под контролем систолического АД и появления симптомов гипотонии (рис. 2). Доза, достигнутая к 8-й неделе лечения, расценивалась как оптимальная для пациента и не увеличивалась на протяжении последующих 4 нед [6, 32].

Первичной конечной точкой была динамика ДбМХ к 12-й неделе лечения. Вторичными конечными точками была динамика к 12-й неделе по сравнению с исходным уровнем следующих показателей: ЛСС, NT-proBNP, ФК (ВОЗ), время до развития клинического ухудшения (определяемое как смерть, предсердная септостомия, трансплантация сердца/легких, госпитализация вследствие прогрессирования ЛАГ, инициация новой ЛАГ-специфической терапии, или изменения терапии простаноидами, или ухудшение ДбМХ или ФК по ВОЗ, индекса одышки по Боргу, оценка качества жизни – опросник EQ-5D и LPH), а также безопасность терапии.

К 12-й неделе ДбМХ увеличилась в среднем на 30 м от исходной в группе риоцигуата с максимальной дозой 2,5 мг и снизилась в среднем на 6 м в группе плацебо ($p<0,001$). Величина ЛСС в группе риоцигуата с максимальной дозой 2,5 мг снизилась на 223 дин·с·см⁻⁵, а в группе плацебо – на 9 дин·с·см⁻⁵ ($p<0,001$). Статистически значимыми при назначении риоцигуата в сравнении с плацебо были изменения гемодинамических показателей – ДЛАСр и СВ, а также NT-proBNP, ФК (ВОЗ), степени одышки по Боргу. Достоверно реже в группе риоцигуата с максимальной дозой 2,5 мг в сравнении с плацебо наступали события, указывающие на клиническое ухудшение ЛАГ.

Наиболее частыми серьезными нежелательными явлениями были синкопе (1 и 4% соответственно в группе риоцигуата с максимальной дозой 2,5 мг и плацебо), ухудшение ЛАГ (менее 1 и 2% в группах риоцигуата с макси-

мальной дозой 2,5 мг и плацебо соответственно), боли в груди (по 1% больных в обеих группах), правожелудочковая сердечная недостаточность (по 1% больных в обеих группах). Среди серьезных нежелательных явлений, связанных с приемом риюцигата в максимальной дозе 2,5 мг, были отмечены 3 (1%) случая синкопе, 1 случай повышения печеночных ферментов, головокружение, пресинкопе, острая почечная недостаточность, гипотония (всего 0,4% больных) [6].

Простаноиды

ПЦ, продуцируемый преимущественно эндотелиальными клетками, оказывает мощное вазодилатирующее действие во всех сосудистых бассейнах. Этот мощный эндогенный ингибитор агрегации тромбоцитов также оказывает цитопротективный и антипролиферативный эффекты [3]. Роль нарушенной продукции ПЦ при ЛАГ доказывается как снижением экспрессии простаглицинсинтазы в легочных артериях, так и уменьшением экскреции его метаболитов с мочой [1]. Это является обоснованием для использования аналогов ПЦ для лечения больных ЛАГ. Препараты обладают различными фармакокинетическими характеристиками, но подобными фармакодинамическими эффектами.

Берапрост – первый химически стабильный аналог ПЦ для назначения перорально. В РКИ ALPHAVET, проведенном в Европе, и РКИ (США) берапрост при назначении более чем 100 больным ЛАГ улучшал переносимость нагрузок при назначении препарата в течение периода до 3–6 мес [25]. При этом не наблюдалось улучшения гемодинамики или влияния на прогноз больных. Наиболее частыми побочными эффектами были головные боли, приливы, боли в челюсти, диарея.

Эпопростенол (синтетический ПЦ) – препарат с коротким периодом полужизни (3–5 мин), стабильный при комнатной температуре в течение около 8 ч, что требует охлаждения и постоянного внутривенного введения с помощью помпы и постоянных катетеров (Hickman). Эффективность инфузии эпопростенола изучалась в 3 неконтролируемых исследованиях у больных ИЛГ с ФК III и IV, а также при ЛАГ на фоне системной склеродермии [3, 7]. Препарат улучшал клиническую симптоматику, толерантность к физическим нагрузкам, гемодинамические параметры как при ИЛГ, так и при ЛАГ-СЗСТ. У больных ИЛГ эпопростенол является единственным препаратом, доказавшим способность улучшать выживаемость [1]. Долгосрочная эффективность терапии эпопростенолом показана у больных ИЛГ и ассоциированными формами ЛАГ, а также неоперабельной хронической тромбоэмболической ЛГ (ХТЭЛГ) III и IV ФК [7]. Препарат увеличивает СВ и уменьшает ЛСС, при длительном применении улучшает качество жизни больных ЛГ разной этиологии, увеличивая толерантность к физическим нагрузкам [6].

Терапия начинается со стартовой дозы 2 нг/кг/мин и постепенно титруется на 2 нг/кг/мин каждые 15 мин под контролем состояния (появление побочных эффектов – приливы, головная боль, диарея, боль в ногах, снижение системного давления). Оптимальная для большинства пациентов доза составляет 20–40 нг/кг/мин [7].

Серьезные нежелательные явления эпопростенола связаны с необходимостью использования инфузионной системы (тромбозы катетера, инфекционные осложнения, парадоксальные эмболии, нарушение работы помпы). Следует избегать внезапного прекращения инфузии препарата из-за риска феномена отмены с ухудшением симптоматики и даже фатальных исходов. При применении термостабильной формы эпопростенола не требуется охлаждения. Препарат остается стабильным в течение 8–12 ч [7].

Илопрост – химически стабильный аналог ПЦ для внутривенного применения, назначения перорально и в аэрозольной форме для проведения ингаляций. Эффек-

тивность ингаляционного илопроста оценивалась в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании AIR-1 у больных ЛАГ и ХТЭЛГ. Повторные ингаляции илопроста/плацебо проводились 6–9 раз по 2,5–5 мкг на ингаляцию в течение дня (в среднем 30 мкг/сут). В данном исследовании были доказаны эффективность и безопасность ингаляционного илопроста в лечении больных первичной (идиопатической) ЛГ и некоторых форм ЛАГ и ХТЭЛГ [7, 26]. Во втором исследовании STEP у 60 больных, ранее получавших бозентан, присоединение к терапии ингаляционного илопроста приводило к увеличению ДБМХ ($p < 0,051$) по сравнению с плацебо [27]. Другое подобное РКИ оказалось безуспешным и было прекращено досрочно [7].

Ингаляционный илопрост хорошо переносился. Наиболее частыми побочными эффектами стали приливы и боли в челюсти. Постоянное внутривенное применение илопроста в небольших сериях пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ оказалось столь же эффективным, как при использовании эпопростенола [7]. Эффективность пероральной формы илопроста при ЛАГ не изучалась.

Трепростинил – трициклический бензидиновый аналог эпопростенола, обладающий термостабильностью в физиологическом растворе, что позволяет использовать его внутривенно и подкожно. Постоянная подкожная инфузия трепростинила осуществляется с помощью микроинфузионной помпы и небольшого подкожного катетера. Эффективность трепростинила при подкожном назначении изучалась в РКИ, доказавшем способность препарата улучшать толерантность к физической нагрузке, гемодинамические показатели, клиническую симптоматику [28]. Наибольшее улучшение ДБМХ отмечалось у исходно наиболее тяжелых больных, а также при хорошей переносимости высоких доз (более 13,8 нг/кг/мин). Наиболее частым побочным эффектом, приводящим к отмене лечения, являются локальные боли в месте пункции (8%) [7]. Начальная доза обычно составляет 1–2 нг/кг/мин. Увеличение дозы осуществляется под контролем переносимости (локальные боли в месте пункции, приливы, головная боль) до оптимальной – 20–80 нг/кг/мин. В РКИ с внутривенным трепростинилом включались больные ЛАГ, однако набор пациентов был приостановлен из соображений безопасности после включения 45 (36%) из запланированных 126 больных [7]. Доза внутривенного трепростинила в 2–3 раза превышает дозу эпопростенола для внутривенного применения [6].

РКИ TRIUMPH с ингаляционным трепростинилом у больных ЛАГ, находящихся на базовой терапии бозентаном или силденафилом, показало позитивные результаты: улучшение переносимости физических нагрузок с приростом ДБМХ на 20 м при максимальной, +12 м – при базовой дозах [7]. Кроме того, назначение трепростинила ингаляционно по сравнению с плацебо приводило к снижению NT-proBNP и улучшению качества жизни.

Пероральная форма трепростинила изучалась в 2 РКИ у больных ЛАГ, получавших базовую терапию бозентаном и/или силденафилом. В обоих исследованиях не удалось достичь первичной конечной точки (ДБМХ) [7]. Однако в дополнительном РКИ у ранее не леченных больных ЛАГ улучшение ДБМХ оказалось достоверным – +26 м при максимальной и +17 м при базовой дозах.

В рекомендациях CHEST отмечено, что терапия берапростом не приводила к улучшению гемодинамики и не оказывала влияния на долгосрочный прогноз больных ЛАГ. Наиболее частыми побочными эффектами были головные боли, приливы, боли в челюсти, диарея.

Число РКИ с применением эпопростенола ограничено. В дизайне двойного слепого исследования у больных ЛАГ IV ФК не проведено ни одного исследования. Однако проспективные контролируемые открытые исследования показали эффективность терапии у пациентов с ИЛГ и ЛАГ-СЗСТ [6]. В частности, в 12-недельном проспектив-

ном многоцентровом открытом РКИ результаты комбинированной терапии с присоединением постоянной внутривенной инфузии эпипростенола к традиционной терапии (АК, антикоагулянты, диуретики, дигоксин, O_2) сравнивались с результатами традиционной терапии у 81 пациента с тяжелой ИЛГ (ФК III или IV) [3]. Толерантность к нагрузкам улучшилась у 41 пациента, получавшего эпипростенол (ДбМХ 362 м к 12-й неделе против 315 м в группе базовой терапии), и снизилась у 40 пациентов на традиционной терапии (204 м к 12-й неделе против исходной 270 м; $p=0,002$). Улучшение ФК наблюдалось у 16 (40%) из 40 пациентов, ухудшение – у 5 (13%), без динамики – у 19 (48%) по сравнению с группой, получавшей традиционное лечение, в которой только 1 (3%) пациент улучшил ФК, у 3 (10%) пациентов произошло ухудшение ФК, у 27 (87%) – без динамики по сравнению с исходным. Кроме того, отмечалось улучшение при оценке показателей качества жизни, гемодинамики и прогноза. У умерших пациентов в исследовании исходно отмечалась крайне низкая ДбМХ (192 м против 305 м).

В многоцентровом контролируемом открытом РКИ у больных ЛАГ вследствие системной склеродермии ФК IV при длительном лечении эпипростенолом наблюдалось улучшение переносимости нагрузок и гемодинамики [29]. ДбМХ на фоне терапии эпипростенолом улучшилась до 316 м к 12-й неделе лечения по сравнению с исходной 270 м, на базовой терапии – ДбМХ снизилась до 192 м к 12-й неделе по сравнению с исходной 240 м. Разница средней ДбМХ между группами лечения составила 108 м (95% ДИ 55,2–180,0 м; $p=0,001$). К 12-й неделе у 21 (38%) пациента улучшился ФК в группе эпипростенола, в то время как ни у одного из 55 пациентов, получавших традиционную терапию, данный показатель не улучшился [29]. При достоверном улучшении гемодинамических параметров в группе эпипростенола результаты выживаемости больных ЛАГ-СЗСТ не различались.

В 12-недельном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании с ингаляционным илопростом 6–9 раз в сутки изучалась комбинированная первичная конечная точка (улучшение ДбМХ на более чем 10%, улучшение ФК + отсутствие клинического ухудшения) [26]. У 146 пациентов с ЛАГ и 57 с ХТЭЛГ первичная конечная точка была достигнута у 17% по сравнению с 5% у больных, получавших плацебо ($p=0,007$). Средний прирост ДбМХ составил +36 м в пользу илопроста ($p=0,004$) и +59 м в подгруппе 102 пациентов с ИЛГ.

Трепростинил изучался в плацебо-контролируемых двойных слепых РКИ в виде внутривенной, подкожной формы в открытом плацебо-контролируемом РКИ по изучению ингаляционной формы, причем во всех исследованиях у пациентов с ЛАГ были достигнуты положительные результаты [6, 28].

В плацебо-контролируемом РКИ с внутривенным трепростинилом 39 больных ЛАГ III и IV ФК (ИЛГ или семейная ЛАГ) были рандомизированы 2:1 для лечения трепростинилом (внутривенно; $n=30$) или плацебо ($n=14$). Плацебо-корригированная ДбМХ увеличилась в группе лечения внутривенным трепростинилом на 83 м ($p=0,008$) ($326,4 \pm 23$ м по сравнению с исходной $259,2 \pm 11,9$ м в группе трепростинила против $205,5 \pm 36$ м по сравнению с исходной $231,4 \pm 19,7$ м в группе плацебо).

В двойное слепое рандомизированное многоцентровое плацебо-контролируемое исследование по изучению подкожной формы трепростинила включались 5470 пациентов с ИЛГ, ЛАГ-СЗСТ, ЛАГ-ВПС ФК II, III, IV. В результате активной терапии достигалось улучшение толерантности к физической нагрузке – ДбМХ (средняя разница между группами – 16 м; $p=0,006$) [28]. Наблюдалось достоверное дозозависимое улучшение всех ключевых показателей гемодинамики (ДПП, ДЛАСр, СИ, индекс ЛСС).

Важно сопоставить частоту нежелательных явлений при назначении различных простаноидов. Чаще они на-

блюдаются при назначении эпипростенола или трепростинила в сравнении с плацебо. Это головная боль, боль в челюсти, диарея, боль в животе, анорексия, рвота, светочувствительность, кожные высыпания, артралгии [6]. Другие неблагоприятные явления при использовании внутривенных простаноидов включают инфекционные осложнения, связанные с применением катетера, сепсис, нарушение работы помпы.

Боль в месте пункции часто возникает при подкожной инфузии трепростинила. Ингаляционные простагландины приводят к возникновению кашля, головной боли, приливов, тошноте и обморокам (при применении илопроста чаще, чем в группе плацебо) [26]. Кашель, головная боль, приливы возникают чаще при назначении трепростинила, чем плацебо [28].

Селексипаг – селективный агонист рецепторов ПЦ (IP) для перорального назначения. Хотя селексипаг и его метаболиты воздействуют на IP-рецепторы подобно эндогенному ПЦ (агонизм отношению IP-рецепторам), по химическому строению и фармакологическому действию они отличаются от ПЦ [7]. В пилотном РКИ у пациентов с ЛАГ, получавших стабильную терапию АРЭ и/или ИФДЭ-5, селексипаг способствовал снижению ЛСС к 17-й неделе лечения.

В РКИ фазы III по оценке клинических исходов у 1156 пациентов с ЛАГ селексипаг в виде монотерапии или в комбинации с АРЭ и/или ИФДЭ-5 снижал заболеваемость и смертность пациентов (комбинированная первичная конечная точка) на 39% (ОР 0,61; $p=0,0001$; смерть от всех причин, госпитализация вследствие ухудшения ЛАГ, трансплантация легких, атриосептостомия, инициация парентеральных простаноидов или постоянная O_2 -терапия вследствие прогрессирования заболевания).

Комбинированная терапия

Комбинированная терапия – последовательное применение двух или более классов лекарственных препаратов – успешно используется в лечении системной АГ и сердечной недостаточности. Этот подход является привлекательным для контроля ЛАГ, поскольку в клиническую практику внедрены разные классы лекарственных препаратов, воздействующих на три отдельных сигнальных пути патогенеза: простагландины/простаноиды (ПЦ), АРЭ (ЭТ-1), ИФДЭ-5 и стимуляторы рГЦ (НО).

В последние годы опыт применения комбинированной терапии значительно возрастает, и недавний метаанализ 6 РКИ по применению комбинированной терапии у 858 пациентов показал, что в группе комбинации препаратов по сравнению с контролем отмечаются значительное снижение риска клинического ухудшения (ОР 0,48; 95% ДИ 0,26–0,91; $p=0,023$), достоверный прирост ДбМХ на 22 м и уменьшение ДЛАСр, ЛСС, ДПП. Частота серьезных нежелательных явлений между группами не различалась (ОР 1,17; 95% ДИ 0,40–3,42; $p=0,77$) [7, 30]. Снижение смертности от всех причин не было статистически значимым. Тем не менее уровень смертности больных ЛАГ, участвующих в РКИ, является относительно низким, что не позволяет выявить статистическую достоверность, ведь размер выборки должен достигать нескольких тысяч пациентов [7].

Последовательная лекарственная комбинированная терапия рекомендуется для лечения больных с недостаточным ответом на начальную моно- или стартовую пероральную комбинированную терапию. Начальная комбинированная терапия, включающая парентеральные простаноиды, рекомендуется при высоком риске летальности (более 10% в год); см. табл. 6.

Тактика комбинированной терапии: последовательная или стартовая

Последовательная комбинированная терапия является наиболее широко применяемой стратегией как в РКИ, так и в клинической практике: к первому препара-

ту добавляется второй, а затем третий в случае неадекватной терапии или клинического ухудшения. Для адекватной оценки клинических результатов применяется система стратификации риска для оценки прогноза заболевания.

Стратегия терапии, направленная на достижение целей лечения, основана на применении установленных прогностических показателей в качестве мишеней лечения. Терапия считается адекватной при выполнении всех задач.

Основное отличие этого подхода заключается в том, что пациенты, которые стабилизируются, или даже те, кто достигает некоторого улучшения, могут получить дополнительную терапию при недостижении всех целей лечения.

Американские эксперты при изложении подходов к фармакотерапии ЛАГ в рекомендациях CHEST выделяют категории бессимптомных пациентов и больных, испытывающих симптомы ЛАГ различной выраженности в зависимости от ФК.

Лечение ранее не леченных пациентов с ЛАГ без клинических симптомов (ФК I) и пациентов с риском развития данного вида ЛАГ

ЛАГ редко диагностируется у пациентов без симптомов заболевания (ФК I). Такие больные могут быть выявлены при проведении процедур скрининга у лиц из группы риска развития ЛАГ. Однако в настоящее время отсутствуют доказательства того, что инициация ЛАГ-специфической терапии может принести пользу пациентам с ФК I [6].

Считается, что первостепенное значение для подтверждения отсутствия клинических симптомов имеет тщательный сбор анамнеза. Часто пациенты адаптируют свою физическую активность с учетом собственного уровня переносимости нагрузок.

Бессимптомных пациентов следует повторного обследовать через определенные интервалы времени для исключения ЛАГ. Потребность в частоте скрининга не изучена, впрочем, как и оптимальная длительность интервалов между визитами. Желательно осуществлять частый контроль (например, каждые 3–6 мес), пока не установлен оптимальный график визитов для таких больных. Точно не установлен пока и характер тестирования (например, физической нагрузки или ЭхоКГ).

Пациенты с симптомами ЛАГ ФК II (ВОЗ)

У пациентов с симптомами ЛАГ АК рекомендованы только определенной подгруппе больных ЛАГ после оценки вазореактивности. Достижение критериев положительной ОФП при применении короткодействующих вазодилаторов является единственным предиктором долгосрочного эффекта АК [6, 18].

ОФП должны проводиться специалистами, обладающими достаточным опытом с точки зрения методологии и интерпретации результатов. Противопоказаниями к ОФП являются: низкое АД, низкий СВ, ФК IV. ОФП может осложниться развитием гипотонии, поэтому следует проанализировать возможную пользу ОФП для определения тактики лечения и риска осложнений.

Ингаляционный NO, внутривенный ацетилхолин, толазоллин, эпопростенол или аденозин в ОФП позволяют выявить пациентов с выраженным снижением ДЛА. Критерием сохранной вазореактивности является снижение ДЛАСр более чем на 10 мм рт. ст. при достижении абсолютной величины менее 40 мм рт. ст. с повышением или при стабильной величине СВ [6].

Данные о долгосрочной эффективности АК с выживаемостью до 5–18 лет получены в 2 крупных неконтролируемых исследованиях. Примерно 10% больных ИЛГ имеют положительную ОФП и достигают успеха при применении высоких доз АК со значительным снижением ДЛА и ЛСС. При ассоциированных формах ЛАГ редко

встречаются пациенты со стабильным долгосрочным эффектом АК даже при исходно положительной ОФП [31].

Оптимальные режимы назначения АК не изучены. Американские эксперты предлагают применять амлодипин в дозе 20–30 мг/сут, нифедипин 180–240 мг/сут, дилтиазем 720–960 мг. Такие высокие дозы АК хорошо переносятся больными с «классической» положительной ОФП. Наиболее частым побочным эффектом являются отеки голеней, которые возможно нивелировать с помощью диуретиков.

АК не имеют специфического одобрения FDA или Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agencies) для лечения больных ЛАГ.

Пациенты с положительной ОФП часто демонстрируют значительное улучшение уже в первые месяцы от начала лечения. Пока не установлено, выделяет ли результат ОФП две различные категории больных ИЛГ или заболевание имеет разные стадии течения. Возможно, речь идет о комбинации этих двух факторов [6]. При отсутствии резерва вазореактивности маловероятно, что больные могут достигнуть клинического улучшения при длительном назначении АК.

Таким образом, больным ЛАГ при отсутствии противопоказаний рекомендуется проведение ОФП в условиях экспертного центра (СВ).

Больные ЛАГ с положительной ОФП во время катетеризации правых отделов сердца при отсутствии признаков правожелудочковой сердечной недостаточности или противопоказаний к назначению АК являются кандидатами для назначения АК (СВ).

У больных ЛАГ АК могут вызвать системную гипотонию, рефлекторную тахикардию, активацию симпатoadреналовой системы, ишемию ПЖ. Описаны серьезные нежелательные явления при применении АК у больных ЛАГ, что требует осторожного отношения и обязательного проведения ОФП с короткодействующими вазодилаторами [31].

АК не должны назначаться больным ЛАГ эмпирически при отсутствии резерва вазореактивности (СВ).

Прямые сравнительные исследования пероральных препаратов для лечения ЛАГ в виде монотерапии у пациентов, ранее не получавших лечения, не проводились. В США для лечения ЛАГ в настоящее время одобрены три пероральных АРЭ (бозентан, амбризентан, мацитентан), два пероральных ИФДЭ-5 (силденафил, тадалафил), единственный из класса стимуляторов рГЦ (риоцигуат); табл. 10. Все шесть препаратов рекомендуются для лечения больных ЛАГ ФК II. Однако большинство пациентов, которые включались в РКИ, что способствовало утверждению этих лекарств для лечения данной категории больных во время исследования, имели ФК III. Лишь около 1/3 пациентов, включенных в любой из этих РКИ, имели исходно ФК II, а общее число больных с ФК II во всех этих исследованиях было достаточно мало. За исключением одного РКИ с бозентаном, ни одно другое РКИ не было спланировано так, чтобы изучить эффективность лечения при ЛАГ ФК II [21].

В результате не вполне ясно, возможно ли экстраполировать результаты исследований, полученные преимущественно при ФК III, на пациентов с ФК II. Несмотря на то что эксперты отмечают эти ограничения в плане сравнения РКИ, имеющиеся данные позволяют предположить, что пациенты с ЛАГ ФК II могут получить успех от лечения АРЭ, ИФДЭ-5 или стимулятором рГЦ риоцигуатом.

ИФДЭ-5 и АРЭ должны назначаться в рекомендованных дозах. Хотя FDA для лечения ЛАГ утвердила дозу силденафила 20 мг 3 раза в сутки, в одном РКИ осуществлялась титрация дозы препарата до 80 мг 3 раза в день, что привело к дозозависимому улучшению гемодинамики. Для пациентов, которые не достигают адекватного клинического ответа или неспособны его поддерживать на назначении силденафила 20 мг 3 раза в сутки, рекомендуется рассмотреть увеличение дозы до максимальной 80 мг 3 раза в сутки или добавить еще один препарат.

Бозентан 125 мг 2 раза в сутки ассоциируется с большей частотой повышения уровня трансаминаз, превышающей дозы не рекомендуется.

Назначение амбризентана в дозе 10 мг привело к большему приросту ДбМХ, чем при дозе 5 мг, без значимого увеличения неблагоприятных эффектов. Поэтому пациенты должны начинать лечение с 5 мг/сут, при хорошей переносимости и недостижении целей лечения доза должна быть увеличена до 10 мг.

Требуется титрация дозы риоцигуата. Получены данные о риске развития системной гипотонии при назначении данного препарата больным, получавшим ИФДЭ-5. Поэтому пациентам мужского пола, которые используют ИФДЭ-5 для лечения эректильной дисфункции, противопоказано назначение риоцигуата.

Таким образом, пациентам с ЛАГ ФК II (ВОЗ), ранее не получавшим ЛАГ-специфическую терапию, которым не показана терапия АК или последняя была неэффективной, эксперты предлагают монотерапию АРЭ, ИФДЭ-5 или стимулятором рГЦ риоцигуатом.

- Амбризентан рекомендуется для улучшения ДбМХ (1С).
- Бозентан предлагается использовать для увеличения времени до развития клинического ухудшения (СВ) и улучшения гемодинамических показателей.
- Мацитентан предлагается использовать для увеличения времени до развития клинического ухудшения (СВ).
- Силденафил рекомендуется для улучшения ДбМХ (1С).
- Тадалафил предлагается использовать для улучшения ДбМХ (СВ).
- Риоцигуат предлагается использовать для улучшения ДбМХ (СВ), улучшения ФК по ВОЗ (СВ), увеличения времени до развития клинического ухудшения (СВ) и гемодинамических показателей.
- Трепростинил для подкожной инфузии в отличие от других парентеральных и ингаляционных простаноидов является единственным простаноидом, который применялся для лечения пациентов с ЛАГ ФК II. Учитывая значительно более высокую стоимость, риски и сложности при назначении препаратов, связанных с ингаляционным введением или потребностью непрерывной инфузии производных ПЦ, простаноиды не рекомендуются в качестве начальной терапии для пациентов с ФК II.

Отсутствуют данные, подтверждающие, что может быть полезным добавление ингаляционного или парентерального простаноида в качестве 2-й линии терапии у пациентов с сохраняющимся ФК II. Парентеральные или ингаляционные простаноиды не могут быть выбраны в качестве начальной терапии для лечения ранее не леченных пациентов с ЛАГ и симптомами ФК II или в качестве 2-й линии для пациентов с ЛАГ и ФК II, которые не достигли целей лечения (СВ). Простаноиды могут рассматриваться для лечения больных, неспособных получать пероральные препараты, или при непереносимости либо противопоказаниях к назначению ИФДЭ-5, АРЭ или их комбинации.

- Предлагается не выбирать парентеральные либо ингаляционные простаноиды в качестве начальной терапии для лечения ранее не леченных пациентов с ЛАГ ФК II (ВОЗ) или как препараты 2-й линии для пациентов с симптомами ЛАГ ФК II (ВОЗ), которые не достигли целей лечения (СВ) [6].

Пациенты с симптомами ЛАГ ФК III

Прямые сравнительные РКИ пероральной монотерапии у ранее не леченных пациентов с ЛАГ не проводились, поэтому невозможно предложить рекомендации, которые бы показали приоритет одного препарата или класса лекарственных средств над другим. ИФДЭ-5, АРЭ должны назначаться в рекомендованных дозах (см. табл. 10).

FDA утвердило дозу силденафила 20 мг 3 раза в сутки для лечения ЛАГ. Однако в одном РКИ осуществлялась титрация дозы препарата до 80 мг 3 раза в день, что привело к дозозависимому улучшению гемодинамики [6].

У пациентов, которые не демонстрируют и не поддерживают адекватный клинический ответ при назначении дозы 20 мг 3 раза в сутки, рекомендуется рассмотреть увеличение дозы на 20 мг до максимума 80 мг 3 раза в сутки или добавления второго препарата.

Тадалафил в дозе более 40 мг/сут не назначался в РКИ, поэтому более высокие дозы не рекомендуются пациентам с ЛАГ.

Бозентан 125 мг 2 раза в сутки ассоциируется с большей частотой повышения уровня трансаминаз, превышающей дозы не рекомендуется.

Назначение амбризентана в дозе 10 мг привело к большему приросту ДбМХ, чем при дозе 5 мг без значимого увеличения неблагоприятных эффектов.

Поэтому пациенты должны начинать лечение 5 мг/сут, при хорошей переносимости и недостижении целей лечения, доза должна быть увеличена до 10 мг.

Требуется титрация дозы риоцигуата. Получены данные о риске развития системной гипотонии при назначении риоцигуата больным, получавшим ИФДЭ-5. Поэтому пациентам мужского пола, которые используют ИФДЭ-5 для лечения эректильной дисфункции, противопоказано назначение риоцигуата.

Таким образом, пациентам с симптомами ЛАГ ФК III (ВОЗ), ранее не получавшим ЛАГ-специфическую терапию, которым не показана терапия АК или последняя была неэффективной, предлагается инициировать монотерапию АРЭ, ИФДЭ-5 или стимулятором рГЦ риоцигуатом.

- Бозентан рекомендуется для улучшения ДбМХ (1В).
- Бозентан предлагается использовать для снижения потребности в госпитализациях, связанных с прогрессированием ЛАГ в краткосрочной перспективе (2С) и улучшения гемодинамических показателей.
- Амбризентан рекомендуется для улучшения ДбМХ (1С).
- Мацитентан предлагается использовать для улучшения ФК по ВОЗ (СВ) и увеличения времени до развития клинического ухудшения (СВ).
- Рекомендуется использовать силденафил для улучшения ДбМХ (1С) и улучшения ФК по ВОЗ (СВ). Предлагается использовать силденафил для улучшения гемодинамических показателей.
- Тадалафил предлагается использовать для улучшения ДбМХ (СВ), улучшения ФК по ВОЗ (СВ), увеличения времени до развития клинического ухудшения (СВ) и улучшения гемодинамических показателей.
- Риоцигуат предлагается использовать для улучшения ДбМХ (СВ), улучшения ФК по ВОЗ (СВ), увеличения времени до развития клинического ухудшения (СВ) и улучшения гемодинамических показателей.
- Ингаляционные простаноиды (илопрост, трепростинил) показали менее надежные эффекты, чем внутривенная терапия. Вместе с тем у ряда пациентов может быть целесообразной начальная терапия при наличии противопоказаний к пероральным препаратам и/или при невозможности назначения постоянной внутривенной терапии. Из-за простоты назначения пероральные препараты, как правило, являются предпочтительными в качестве начальной терапии, если пациент не имеет тяжелой симптоматики или имеется медленный темп прогрессирования симптомов. Большинство клинических данных получены у больных ИЛГ. Следует учитывать, что при ЛАГ, связанной с системной склеродермией, ответ на простаноиды оказался менее впечатляющим, чем у пациентов с ИЛГ. Проведение внутривенной терапии простаноидами требует специального обучения, мотивации и поддержки пациента с круглосуточной помощью экспертного центра в случае неисправности прибора.

Каждый из парентеральных простаноидов был изучен и одобрен для использования у пациентов с ЛАГ ФК III.

Таким образом, для лечения ранее не леченных пациентов с ЛАГ ФК III (ВОЗ), которые имеют признаки быстро-

Таблица 10. Тактика лечения пациентов с симптомами ЛАГ ФК II–III (ВОЗ), ранее не получавших ЛАГ-специфическую терапию, которым не показана терапия АК или последняя была неэффективной [6]

Рекомендуется или предлагается использовать для	Риоцигуат	Амбризентан	Бозентан	Мацитентан	Силденафил	Тадалафил
Для лечения пациентов с симптомами ЛАГ ФК II (ВОЗ), ранее не получавших ЛАГ-специфическую терапию, которым не показана терапия АК или последняя была неэффективной, предлагается начать монотерапию АРЭ, ИФДЭ-5 или стимулятором рГЦ риоцигуатом						
Улучшение Д6МХ	✓ Уровень СВ	✓ Уровень 1С			✓ Уровень 1С	✓ Уровень СВ
Улучшения ФК (ВОЗ)	✓ Уровень СВ					
Увеличение времени до развития клинического ухудшения	✓ Уровень СВ		✓ Уровень СВ	✓ Уровень СВ		
Улучшение гемодинамических показателей	✓		✓			
Для лечения пациентов с симптомами ЛАГ ФК III (ВОЗ), ранее не получавших ЛАГ-специфическую терапию, которым не показана терапия АК или последняя была неэффективной, предлагается начать монотерапию АРЭ, ИФДЭ-5 или стимулятором рГЦ риоцигуатом						
Улучшение Д6МХ	✓ Уровень СВ	✓ Уровень 1С	✓ Уровень 1В		✓ Уровень 1С	✓ Уровень СВ
Улучшения ФК (ВОЗ)	✓ Уровень СВ			✓ Уровень СВ	✓ Уровень СВ	✓ Уровень СВ
Увеличение времени до развития клинического ухудшения	✓ Уровень СВ			✓ Уровень СВ		✓ Уровень СВ
Улучшение гемодинамических показателей	✓		✓		✓	✓
Другое			Для уменьшения потребности в госпитализациях, связанных с прогрессированием ЛАГ в краткосрочной перспективе (уровень 2С)			

го прогрессирования заболевания или другие предикторы неблагоприятного прогноза, предлагается назначение парентеральных простаноидов.

- Предлагается использовать непрерывную внутривенную терапию эпопростенолом для улучшения ФК (СВ), Д6МХ (СВ) и гемодинамических показателей.
- Предлагается использовать трепростинил в виде непрерывной внутривенной инфузии для улучшения Д6МХ (СВ).
- Предлагается использовать непрерывную подкожную терапию трепростинилом для улучшения Д6МХ (СВ) и улучшения гемодинамических показателей.
- Все парентеральные простаноиды изучались и одобрены для назначения пациентам с ЛАГ ФК III (ВОЗ). Учитывая сложности при проведении инфузии, риск тяжелых осложнений, высокую стоимость парентеральных простаноидов, эти препараты, как правило, должны использоваться в качестве начальной терапии для пациентов с ФК III, у которых наблюдаются быстрое прогрессирование заболевания или другие маркеры неблагоприятного клинического исхода. В полной мере они не изучены для применения в виде начальной комбинированной терапии в сочетании с пероральными АРЭ или ИФДЭ-5, но их возможно рассматривать в качестве препаратов для последовательной комбинированной терапии у пациентов, получавших один или два пероральных препарата, которые не достигли целей лечения, или в случае клинического ухудшения.

Таким образом, для пациентов с ЛАГ ФК III (ВОЗ) с признаками прогрессирования заболевания и/или при наличии предикторов неблагоприятного прогноза, несмотря на лечение одним или двумя ЛАГ-специфическими пероральными препаратами, предлагается присоединить парентеральные или ингаляционные простаноиды.

- Предлагается назначение внутривенного эпопростенола для улучшения ФК по ВОЗ (СВ), улучшения Д6МХ (СВ) и улучшения гемодинамических показателей.
- Предлагается назначение внутривенного трепростинила для улучшения Д6МХ (СВ) и гемодинамических показателей.
- Пациентам с ЛАГ с сохраняющимися симптомами, несмотря на прием АРЭ или ИФДЭ-5 в стабильных рекомендованных дозах, предлагается добавление ингаляционного трепростинила для улучшения Д6МХ (2С). Обычная начальная доза ингаляционного трепростинила составляет 3 ингаляции (18 мкг) каждые 6 ч, однако для достижения оптимального эффекта может потребоваться титрация до 9 ингаляций (54 мкг) каждые 6 ч.
- Пациентам с ЛАГ с сохраняющимися симптомами, несмотря на прием АРЭ или ИФДЭ-5 в стабильных рекомендованных дозах, предлагается добавление ингаляционного илопроста для улучшения ФК по ВОЗ (СВ) и увеличения времени до развития клинического ухудшения (СВ) [6].

Таблица 11. Тактика лечения пациентов с симптомами ЛАГ ФК III или IV (ВОЗ) с неудовлетворительным клиническим статусом, несмотря на проводимую ЛАГ-специфическую монотерапию [6]

Пациентам с ЛАГ ФК III или IV (ВОЗ) с неудовлетворительным клиническим статусом, несмотря на проводимую ЛАГ-специфическую монотерапию, предлагается добавление второго препарата для терапии ЛАГ с целью улучшения толерантности к физической нагрузке. Таких пациентов необходимо наблюдать в экспертных центрах для больных ЛАГ

У пациентов с ЛАГ с сохраняющимися симптомами, несмотря на прием стабильных доз:					
	АРЭ или ИФДЭ-5	АРЭ или ИФДЭ-5	Внутривенный эпопростенол	ИФДЭ-5 или ингаляционные простагоиды	Бозентан, амбризентан или ингаляционные простагоиды
Рекомендуется или предлагается использовать	+ ингаляционный илопрост	+ ингаляционный трепростинил*	+ силденафил или дальнейшая титрация дозы эпопростенола	+ мацитентан	+ риоцигуат
Для улучшения ДбМХ	✓ Уровень СВ	✓ Уровень 1С	✓ Уровень СВ	✓ Уровень СВ	✓ Уровень СВ
Для улучшения ФК (ВОЗ)				✓ Уровень СВ	✓ Уровень СВ
Для увеличения времени до развития клинического ухудшения				✓ Уровень СВ	✓ Уровень СВ
Для улучшения гемодинамических показателей					✓

*Обычная начальная доза ингаляционного трепростинила составляет 3 ингаляции (18 мкг) каждые 6 ч. Однако для достижения оптимального эффекта может потребоваться повышение дозы ингаляционного трепростинила до 9 ингаляций (54 мкг) каждые 6 ч.

Пациенты с симптомами ЛАГ ФК IV (ВОЗ)

Большинство экспертов рассматривают эпопростенол в качестве терапии выбора для пациентов с ФК IV на основании значительного клинического опыта и улучшения выживаемости больных ИЛГ в одном исследовании [3]. Быстрое начало действия при внутривенном назначении и возможность быстрой титрации препарата определяют преимущества этой терапии по сравнению с пероральной у пациентов ФК IV.

Данные РКИ ограничены, но имеется значительный клинический опыт по применению внутривенного трепростинила. Считается, что по сравнению с эпопростенолом эта терапия может быть сопряжена с большим риском катетерассоциированных инфекций. При назначении трепростинила требуются более высокие дозы для достижения сравнимого эффекта [28].

Пациенты с ЛАГ ФК IV должны своевременно консультироваться трансплантологами для постановки в лист ожидания трансплантации легких.

Таким образом, для лечения ранее не леченных пациентов с ЛАГ ФК IV (ВОЗ) предлагается начальная монотерапия парентеральным простагоидом.

- Предлагается использовать непрерывную внутривенную терапию эпопростенолом для улучшения ФК по ВОЗ (СВ), ДбМХ (СВ) и гемодинамических показателей.
- Предлагается использовать непрерывную терапию внутривенным трепростинилом для улучшения ДбМХ (СВ).
- Предлагается использовать непрерывную терапию подкожным трепростинилом для улучшения ДбМХ (СВ) и гемодинамических показателей.
- Для лечения ранее не леченных пациентов с ЛАГ ФК IV (ВОЗ), которые отказываются от терапии парентеральными простагоидами или неспособны ее использовать, предлагается лечение ингаляционными простагоидами в комбинации с АРЭ. В этих клинических ситуациях:
 - предлагается использовать бозентан для улучшения ДбМХ (2В) и гемодинамических показателей;
 - предлагается использовать ингаляционный илопрост для улучшения ДбМХ (СВ) и ФК по ВОЗ (СВ);
 - предлагается использовать ингаляционный трепростинил (только в комбинации) для улучшения ДбМХ (СВ).

Пациенты с ЛАГ, получающие специфическую терапию

При неэффективности ЛАГ-специфической монотерапии рассматривается присоединение препарата из другого класса. В РКИ второй препарат ЛАГ-специфической терапии обычно добавлялся к базовому первому препарату. В настоящее время отсутствуют данные о том, возможно ли рассматривать замену первого неэффективного препарата на другой, если стартовая монотерапия была неэффективной. Отсутствие клинического улучшения или ухудшение статуса больных на фоне терапии может указывать на возможную неэффективность данного препарата или прогрессирование ЛАГ либо сочетание этих двух факторов. Учитывая вероятность побочных реакций и высокую стоимость лекарственных препаратов, следует подчеркнуть, что сохраняются неизученные аспекты, требующие дальнейшего изучения.

Стартовая комбинированная терапия у пациентов с ЛАГ ФК III–IV

В небольшом РКИ 33 пациента с ЛАГ ФК III, получавшие стабильную терапию внутривенным эпопростенолом, рандомизировались в группы бозентана или плацебо [11]. Большинство из них имели ИЛГ (n=27) или ЛАГ-СЗСТ (n=6). Независимо от этиологии ЛАГ пациенты достигали улучшения ДбМХ, ФК и ЛСС. Однако различий между группами по первичной конечной точке – динамика общего ЛСС к 16-й неделе по сравнению с исходным в группах эпопростенол/бозентан или эпопростенол/плацебо – не наблюдалось (-36,3% против 22,6%; p=0,08). Часте серьезные нежелательные явления возникали в группе комбинированной терапии.

Добавление ингаляционного простагоида к пероральной монотерапии

Проведено два контролируемых проспективных двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ с добавлением ингаляционного простагоида/плацебо у пациентов с ЛАГ, находящихся на стабильной монотерапии АРЭ или ИФДЭ-5. Большинство пациентов имели ИЛГ или ЛАГ-СЗСТ. В РКИ были включены 235 (98%) пациентов с ЛАГ

ФК III или IV с ДбМХ 200–450 м, получавших бозентан (70%) в течение по крайней мере 3 мес или силденафил (30%). Ингаляционный трепростинил/плацебо до 54 мкг/сут назначались 4 раза в день [6].

Ингаляционный трепростинил улучшал переносимость физической нагрузки (плацебо-корректированная разница +20 м по сравнению с исходной к 12-й неделе лечения; $p=0,001$), качество жизни, хорошо переносился больными. Начальная доза ингаляционного трепростинила – 3 ингаляции (18 мкг) каждые 6 ч. Однако оптимальный эффект ингаляционного трепростинила часто достигается при титрации дозы препарата до 9 ингаляций (54 мкг) каждые 6 ч.

В РКИ 67 (94%) пациентов с ЛАГ, которые, несмотря на прием бозентана, сохраняли ФК III, были рандомизированы в группы ингаляционного илопроста или плацебо [27]. При сравнении с плацебо к 12-й неделе илопрост показал тенденцию к улучшению толерантности к физической нагрузке по сравнению с плацебо ($p=0,051$), улучшение ФК по ВОЗ ($p=0,002$), хорошую переносимость.

Добавление силденафила к стабильной терапии эпипростенолом

В двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ сравнивалась эффективность силденафила или плацебо у пациентов с ЛАГ на фоне применения стабильных доз внутривенного эпипростенола (от 10 до 50 нг/кг/мин) в течение 16 нед [23]. 267 пациентов с ЛАГ (большинство с ИЛГ) имели ФК II (25%) или III (65%), ДбМХ от 100 до 450 м. Начальная доза силденафила составила 20 мг 3 раза в сутки. Однако для оптимального эффекта часто требовалась титрация дозы до 80 мг каждые 8 ч в течение 8 нед. Плацебо-корректированный прирост ДбМХ в группе силденафила составил +28,8 м (95% ДИ 13,9–43,8 м). Отмечалось улучшение гемодинамических параметров и времени до клинического ухудшения. При совместном назначении силденафила и внутривенного эпипростенола чаще возникали головные боли и диспепсия.

Присоединение ИФДЭ-5 к стабильной терапии АРЭ

В 16-недельном РКИ тадалафил/плацебо в дозах 2,5, 10, 20 или 40 мг/сут добавлялись к стабильной терапии бозентаном у 405 пациентов с ЛАГ [24]. Плацебо-корректированный прирост ДбМХ у больных в группе плацебо составил +44 м ($p=0,01$). Прирост ДбМХ в группе тадалафила +23 м на фоне терапии бозентаном оказался недостоверным. Несмотря на то что тадалафил 40 мг в виде монотерапии оказался эффективным у больных ЛАГ, его эффективность в комбинации с бозентаном оказалась сомнительной.

Таким образом, пациентам с ЛАГ, у которых начинается лечение внутривенным эпипростенолом, предлагается одновременно не назначать терапию бозентаном (СВ).

Пациентам с ЛАГ ФК III или IV (ВОЗ) с неудовлетворительным клиническим статусом, несмотря на проводимую ЛАГ-специфическую монотерапию, предлагается добавление второго препарата для терапии ЛАГ с целью

улучшения толерантности к физической нагрузке. Таких пациентов лучше всего наблюдать в экспертных центрах для больных ЛАГ.

- Для пациентов с сохраняющимися симптомами ЛАГ, несмотря на прием АРЭ или ИФДЭ-5 в стабильных дозах, предлагается добавление ингаляционного илопроста с целью улучшения ДбМХ (СВ).
- Для пациентов с сохраняющимися симптомами ЛАГ, несмотря на прием АРЭ или ИФДЭ-5 в стабильных дозах, рекомендуется добавление ингаляционного трепростинила с целью улучшения ДбМХ (1С). Обычная начальная доза ингаляционного трепростинила составляет 3 ингаляции (18 мкг) каждые 6 ч, однако для достижения оптимального эффекта может потребоваться титрация дозы до 9 ингаляций (54 мкг) каждые 6 ч.
- Для пациентов с сохраняющимися симптомами ЛАГ на фоне внутривенного эпипростенола предлагается добавление силденафила или повышение дозы эпипростенола с целью улучшения ДбМХ (СВ).
- Для пациентов с сохраняющимися симптомами ЛАГ, несмотря на прием бозентана, амбризентана или ингаляционного простаноида, предлагается добавление стимулятора рГЦ риоцигуата для улучшения ДбМХ (СВ), ФК по ВОЗ (СВ) и гемодинамических показателей, а также увеличения времени до развития клинического ухудшения (СВ).
- Для пациентов с сохраняющимися симптомами ЛАГ, несмотря на прием ИФДЭ-5 или ингаляционного простаноида, предлагается добавление мацитентана для улучшения ДбМХ (СВ), ФК по ВОЗ (СВ) и увеличения времени до развития клинического ухудшения (СВ).
- Для пациентов с ЛАГ ФК III или IV (ВОЗ) с неудовлетворительным или ухудшающимся клиническим статусом, несмотря на проводимую ЛАГ-специфическую терапию двумя ЛАГ-специфическими препаратами, предлагается добавление третьего препарата для лечения ЛАГ (СВ).
- Таких пациентов лучше всего наблюдать в экспертных центрах для пациентов с ЛАГ [6].

Итак, в современных зарубежных рекомендациях обозначены пути для оптимизации лечения ЛАГ, направленные на достижение целей терапии. Такая стратегия позволяет повысить эффективность лечения и улучшить прогноз больных. Особое место занимают новые лекарственные препараты: риоцигуат, мацитентан, селексипаг, – которые в последние годы изучались в крупных рандомизированных исследованиях и получили надежную доказательную базу. В нашей стране в клиническую практику успешно внедрены 6 препаратов (бозентан, амбризентан, мацитентан, илопрост, силденафил, риоцигуат) из четырех классов ЛАГ-специфической терапии, что позволяет реализовать стратегию комбинированной терапии. Представляет интерес и возможность улучшения результатов монотерапии с помощью замены ранее неэффективного препарата, например ИФДЭ-5 на риоцигуат. При пересмотре Национальных рекомендаций 2013 г. российские эксперты смогут дать ответы на сложные, дискуссионные вопросы.

Литература/References

1. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Терапевт. архив. 2014; 9: 4–23. / Chazova I.E., Avdeev S.N., Tsareva N.A. et al. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu legочноi gipertonii. Terapevt. arkhiv. 2014; 9: 4–23. [in Russian]
2. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001; 358 (9288): 1119–23.
3. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA et al. Primary Pulmonary Hypertension Study Group. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 334 (5): 296–301.
4. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A et al. Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353 (20): 2148–57.
5. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F et al. CHEST-1 Study Group. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369 (4): 319–29.
6. Taichman DB, Ornelas J, Chung L et al. Pharmacologic therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults CHEST Guideline and Expert Panel Report. *CHEST* 2014; 146 (2): 449–75.
7. Galie N, Humbert M, Vachiery JL et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Respir J* 2015; 46 (4): 903–75.
8. McLaughlin VV, Gaine SP, Howard LS et al. Treatment goals of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 (Suppl. 25): D73–D81.
9. Lewis SZ, Diekemper R, Ornelas J, Casey KR. Methodologies for the development of CHEST guidelines and expert panel reports. *Chest* 2014; 146 (1): 182–92.

10. Sitbon O, Humbert M, Jais X et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; 111 (23): 3105–11.
11. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004; 24: 353–9.
12. Sitbon O, Jaxhs X, Savale L et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur Respir J* 2014; 43: 1691–7.
13. Galie N, Barbera JA, Frost A et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *New Engl J Med* 2015; 379 (9): 834–44.
14. Fuster V, Steele PM, Edwards WD et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984; 70: 580–7.
15. Herve P, Humbert M, Sitbon O et al. Pathobiology of pulmonary hypertension: the role of platelets and thrombosis. *Clin Chest Med* 2001; 22: 451–8.
16. Hoeper MM, Sosada M, Fabel H. Plasma coagulation profiles in patients with severe primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1998; 12: 1446–9.
17. Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1682–7.
18. Rich S. Primary Pulmonary Hypertension: Executive Summary. Evian, France: World Health Organization, 1998.
19. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ et al. Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy Studies (ARIES) Group. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008; 117 (23): 3010–9.
20. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA et al. Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy-5 (BREATHE-5) Investigators. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006; 114 (1): 48–54.
21. Galie N, Rubin LJ, Hoeper M et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371 (9630): 2093–100.
22. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN et al. SERAPHIN Investigators. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369 (9): 809–18.
23. Simonneau G, Rubin LJ, Galie N et al. PACES Study Group. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008; 149 (8): 521–30.
24. Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA et al. Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil 1 (PHIRST) Study Group. Tadalafil 1 therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009; 119 (22): 2894–903.
25. Galie N, Humbert M, Vachiery JL et al. Effect of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1496–502.
26. Olschewski H, Simonneau G, Galie N et al. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322–9.
27. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1257–63.
28. Lang I, Gomes-Sanches M, Kneussi M et al. Efficacy of long-term subcutaneous treprostinil sodium in pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 129: 1636–43.
29. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 132 (6): 425–34.
30. Galie N, Palazzini M, Manes A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *Eur Heart J* 2010; 31: 2080–6.
31. Rich S, Kaufmann E. High dose titration of calcium channel blocking agents for primary pulmonary hypertension: guidelines for short-term drug testing. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18 (5): 1323–7.
32. Ghofrani H-A et al. Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 330–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1209655 (+ supplementary materials; study protocol).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мартынюк Тамара Витальевна – д-р мед. наук, рук. лаб. легочной гипертензии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: trukhiniv@mail.ru

Чазова Ирина Евгеньевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., и.о. ген. дир. ФГБУ РКНПК, дир. ИКК им. А.Л.Мясникова, рук. отд. гипертензии ФГБУ РКНПК. E-mail: chazova@hotmail.com

Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с системной склеродермией, и идиопатическая легочная гипертензия: сравнительный анализ клинико-демографических особенностей и выживаемости по данным Российского национального регистра

Н.Н.Юдкина¹, Э.Г.Валеева², И.Н.Таран², Е.В.Николаева¹, В.М.Парамонов², И.А.Курмуков¹, З.С.Валиева², О.А.Архипова², Т.В.Мартынюк², А.В.Волков¹, Е.Л.Насонов¹, И.Е.Чазова²

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А.Насоновой. 115522, Россия, Москва, Каширское ш., д. 34а;

²Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с системной склеродермией (ЛАГ-ССД), и идиопатическая легочная гипертензия (ИЛГ) относятся к группе I по классификации ЛГ, однако имеются данные о существенных различиях в их выживаемости на фоне современной терапии.

Цель: провести сравнительную характеристику пациентов с ЛАГ-ССД и ИЛГ по данным Российского национального регистра.

Материалы и методы: 52 больных ИЛГ и 50 – ЛАГ-ССД. Пациенты не различались по функциональному классу (ФК). Средние значения ФК в группах составили 2,7±0,8 и 2,6±0,7 соответственно. Диагноз устанавливался на основании катетеризации правых отделов сердца и легочной артерии.

Результаты. Пациенты с ЛАГ-ССД на момент постановки диагноза были в среднем на 15 лет старше, чем с ИЛГ ($p<0,0001$). Дистанция 6-минутного теста ходьбы в группе ИЛГ была несколько больше. Индекс Борга был выше в группе ЛАГ-ССД ($4,2\pm2,1$ vs $3,3\pm1,5$); $p=0,049$. Степень недостаточности кровообращения (НК) и дыхательной недостаточности не различались. Самым частым первым симптомом ЛАГ была одышка (94% – при ЛАГ-ССД и 73% – при ИЛГ). Обмороки выявлялись только при ИЛГ (13%). Диагноз ЛАГ в обеих группах устанавливался поздно [при ЛАГ-ССД – через 33 (13; 56,5), при ИЛГ – через 30,5 (13,3; 76,3) мес]. Признаки НК на момент установления диагноза выявлялись с одинаковой частотой как при ЛАГ-ССД, так и ИЛГ (76 и 65% соответственно). Проявления развернутой стадии заболевания, включая признаки НК, выявлялись с одинаковой частотой. Лишь при эхокардиографии у пациентов с ЛАГ-ССД чаще обнаруживался перикардиальный выпот (56 и 35%); $p<0,05$. Больные с ССД имели достоверно более низкую массу тела (14 и 2%); $p<0,05$. При оценке центральной гемодинамики обнаружены достоверные различия: давление в правом желудочке (ДПЖ) систолическое ($73,4\pm19,1$ мм рт. ст.) и среднее давление в легочной артерии – ДЛАСр ($49,1\pm11,5$ мм рт. ст.) при ЛАГ-ССД было достоверно ниже, чем при ИЛГ ($85,9\pm25,6$ и $57,5\pm15,3$ мм рт. ст.). ДПЖ диастолическое и ДПЖ среднее были достоверно выше у пациентов с ЛАГ-ССД ($7,02\pm5,59$ и $28,5\pm12,7$ мм рт. ст.) по сравнению с $0,95\pm7,6$ и $11,7\pm6,0$ мм рт. ст. соответственно. При одинаковых показателях сердечного выброса среднее значение легочного сосудистого сопротивления было выше в группе больных ИЛГ (13,2 и 10,6 ед. Вуда); $p<0,005$. Форсированная жизненная емкость легких была в пределах нормы в обеих группах, но диффузионная способность легких при ЛАГ-ССД была ниже ($46,9\pm13,5$ и $68,5\pm12,8\%$). Уровень гемоглобина при ЛАГ-ССД был достоверно меньше (136 ± 22 г/л), чем у пациентов с ИЛГ (149 ± 19 г/л), количество эритроцитов было практически одинаковым ($4,9\pm0,6$ и $5,1\pm0,7$ соответственно). Уровень С-реактивного белка у больных ЛАГ-ССД достоверно выше, чем у пациентов с ИЛГ ($9,4\pm15,1$ и $1,1\pm1,0$ мг/л); $p<0,001$. Анализ выживаемости обнаружил достоверное ее снижение в группе ЛАГ-ССД на 2 и 3-м году наблюдения. Расхождение 5-летней выживаемости между группами составило 15%, достоверность была близка к статистически значимой ($p=0,06$).

Вывод: незначительные различия в клинической картине ЛАГ-ССД и ИЛГ отмечены на фоне существенных отклонений гемодинамических показателей, что оказывает влияние на течение и исход заболевания.

Ключевые слова: идиопатическая легочная гипертензия, легочная гипертензия, ассоциированная с системной склеродермией, выживаемость пациентов с легочной артериальной гипертензией.

✉chazova@hotmail.com

Для цитирования: Юдкина Н.Н., Валеева Э.Г., Таран И.Н. и др. Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с системной склеродермией, и идиопатическая легочная гипертензия: сравнительный анализ клинико-демографических особенностей и выживаемости по данным Российского национального регистра. Системные гипертензии. 2016; 13 (2): 65–72.

Demographic and clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary arterial hypertension: Russian National Registry analysis

N.N.Yudkina¹, E.G.Valeeva², I.N.Taran², E.V.Nikolaeva¹, V.M.Paramonov², I.A.Kurmukov¹, Z.S.Valieva², O.A.Arkipova², T.V.Martynyuk², A.V.Volkov¹, E.L.Nasonov¹, I.E.Chazova²

¹V.A.Nasonova Research Institute of Rheumatology. 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 34a;

²A.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

Pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis (SSc-PAH) and idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH) belong to group I in the clinical classification of PH, but there is evidence for significant differences in their survival due to current therapy.

Objective: the objective of this report is to compare pts with (SSc-PAH) and (IPAH) based on data of Russian National Registry.

Patients and methods: in the study we included 52 pts with IPAH and 50 with SSc-PAH. There were no differences in functional class (FC). Diagnosis was based on RHC.

Results. At the moment of diagnosis average age of patients with SSc-PAH was 15 year higher ($p<0.0001$). 6MWD was somewhat more in IPAH group. Borg index was higher in SSc-PAH (4.2 ± 2.1 vs 3.3 ± 1.5); $p<0.049$. The degree of heart failure (HF) and respiratory failure (RF) did not differ. Dyspnea was the most common among the first symptoms (94% in SSc-PAH and 73% in IPAH). Syncope were observed only in IPAH. In both the diagnosis was verified quite late (in SSc-PAH group in 33 (13; 56.5mts), IPAH – in 30.5 (13.3; 76.3mts). Signs of HF were detected in both groups with equal frequency (76% and 65% respectively). Advanced stage of PAH including symptoms of HF were detected with equal frequency. Only ECHO revealed pericardial effusion more frequently in pts with SSc-PAH (56% vs 35%, $p<0.05$). Also they had more frequently weight lost (14% vs 2%, $p<0.05$). Hemodynamics estimation revealed significant haemodynamic differences: sRVP (73.4 ± 19.1 mm Hg) and mPAP (49.1 ± 11.5 mm Hg) in SSc-PAH were significantly lower, than in IPAH (85.9 ± 25.6 mm Hg and 57.5 ± 15.3 mm Hg). dRVP and mRVP were significantly higher in SSc (7.02 ± 5.59 and 28.5 ± 12.7 mm Hg), compared to 0.95 ± 7.6 and 11.7 ± 6.0 mm Hg respectively. Whereas CO values were equal, the average PVR was

higher in IPAH (13.2 vs 10.6 WU, $p < 0.005$). RAP levels were equal at both groups. FVC was within normal limits in groups, but DLCO was lower in SSc-PAH group ($46.9 \pm 13.5\%$ vs $68.5 \pm 12.8\%$). Hb in SSc-PAH group was significantly lower (136 ± 22 g/l vs 149 ± 19 g/l), erythrocyte count was almost same in both groups (4.9 ± 0.6 and $5.1 \pm 0.7 \times 10^{12}/l$). C-reactive protein in patients with SSc-PAH was higher (9.4 ± 15.1 vs 1.1 ± 1.0 mg/l); $p < 0.001$. Significant decrease in survival during the second and third years of observation was revealed in SSc-PAH group. Difference in 5 years survival between the two groups was 15%, difference was close to statistically significant ($p = 0.06$).

Conclusion: although general clinical appearance of patients with SSc-PAH and IPAH looks similar, there are significant differences in hemodynamic indexes and laboratory signs between the two groups. This factor leads to difference in progress and outcome of the disease.

Key words: idiopathic pulmonary hypertension, pulmonary hypertension associated with systemic sclerosis, the survival rate of patients with pulmonary arterial hypertension.

✉chazova@hotmail.com

For citation: Yudkina N.N., Valeeva E.G., Taran I.N. et al. Demographic and clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary arterial hypertension: Russian National Registry analysis. *Systemic Hypertension*. 2016; 13 (2): 65–72.

Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с системной склеродермией (ЛАГ-ССД), и идиопатическая легочная гипертензия (ИЛГ) относятся к группе I по классификации ЛГ и, согласно современным представлениям, имеют схожие патогенез и клиническую картину [1–3]. Однако выживаемость больных ЛАГ-ССД и ИЛГ на фоне современной терапии существенно различается, что диктует необходимость тщательного изучения этих двух вариантов заболевания [4, 5].

ССД – системное аутоиммунное заболевание, прогноз которого определяется поражением внутренних органов, в первую очередь сердца, легких и почек [6]. Распространенность ССД невелика, колеблется, по данным разных авторов, от 138 до 286 случаев на 1 млн населения [7, 8]. Встречаемость ЛАГ при ССД варьирует от 4,9 до 38% в зависимости от применяемого метода диагностики (эхокардиография – ЭхоКГ или катетеризация правых отделов сердца и легочной артерии – ЛА). При использовании катетеризации частота прекапиллярной ЛГ составила 12% [9], включая пациентов с легочным фиброзом, и 7,85%, когда анализ был ограничен только больными ЛАГ [10].

ЛАГ наиболее часто ассоциируется с ССД среди других системных заболеваний соединительной ткани. По сравнению с ИЛГ при ЛАГ-ССД преобладают женщины (соотношение составляет 4:1), пожилого возраста (средний возраст на момент постановки диагноза ЛАГ > 60 лет), часто имеющие коморбидные состояния (сахарный диабет, АГ) [4, 5, 11]. Нескорректированный риск смерти больных ЛАГ-ССД по сравнению с ИЛГ составляет 2,9 [12].

Причина различий выживаемости не имеет окончательного объяснения. Выдвигаются гипотезы о превалирующем поражении миокарда желудочков, что может обуславливать быстрое развитие сердечной недостаточности (СН) и летальный исход. Поскольку ССД является аутоиммунным заболеванием, в патологический процесс может вовлекаться миокард левого желудочка и правого желудочка (ПЖ) как напрямую (путем воспаления и фиброза), так и опосредованно через системную гипертензию и ЛГ [13–15].

Имеется лишь несколько публикаций, в которых сопоставляются большие группы пациентов с ИЛГ и ЛАГ-ССД [5, 16]. В нашей стране подобные сравнительные исследования ранее не проводились, изучалась выживаемость больных лишь в отдельных нозологических группах ЛАГ [17–19]. Именно поэтому целью нашего исследования было выявление клинико-демографических различий пациентов с ЛАГ-ССД и ИЛГ по данным Российского национального регистра.

Материал и методы

В исследование включены 52 пациента с ИЛГ (8 мужчин и 44 женщины) и 50 – с ЛАГ-ССД (7 мужчин и 43 женщины), последовательно включенных в Российский регистр легочной гипертензии с октября 2012 г. по октябрь 2014 г. Для верификации диагноза всем больным выполнялись исследования по программе, соответствующей Российским рекомендациям по диагностике и лечению легочной гипертензии 2014 г., включая катетеризацию правых отделов сердца и ЛА [20].

Диагноз ССД был достоверным в соответствии с диагностическими критериями 2013 г. [21]. Учитывались анамнестические

данные: длительность заболевания с начала первых симптомов, симптомы дебюта заболевания, время установления диагноза ЛАГ, а также появление признаков СН.

Обследование пациентов выполнялось по единому стандарту: опрос и осмотр больного с тщательным исследованием признаков СН, выявление сопутствующих заболеваний, анализ лабораторных показателей (клинический, биохимический, иммунологический анализ крови, определение NT-proBNP), регистрация электрокардиограммы, трансторакальная ЭхоКГ, функциональные легочные тесты, включая определение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), общей емкости легких, диффузионной способности легких (ДСЛ) согласно общепринятым протоколам. Функциональный класс (ФК) ЛАГ оценивался по шкале Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA – New York Heart Association), 6-минутный тест ходьбы (6-MTX) – согласно рекомендациям Американского торакального общества с оценкой счета одышки по Боргу [22]. Риск неблагоприятного исхода у пациентов с ЛАГ рассчитывался согласно счету риска регистра REVEAL [23].

Верифицирующим диагноз ЛАГ исследованием была катетеризация правых отделов сердца и ЛА. Исследовались следующие параметры: давление в правом предсердии (ДПП), давление в ПЖ систолическое (ДПЖсист), диастолическое (ДПЖдиаст) и среднее (ДПЖср), систолическое (ДЛАсист), диастолическое (ДЛАдиаст) и среднее давление в ЛА (ДЛАср), давление заклинивания ЛА, сердечный выброс (СВ), рассчитывались общее периферическое сосудистое сопротивление, легочное сосудистое сопротивление (ЛСС), ударный объем (УО) и сердечный индекс (СИ) [24].

Для оценки выживаемости пациенты наблюдались проспективно, летальный исход регистрировался в соответствии с медицинской документацией. В связи с неадекватным обеспечением препаратами 4 больных ИЛГ обработаны данные только в 48 случаях. В анализ были включены все пациенты с ЛАГ-ССД, поскольку в случае перерыва в выдаче препарата лечение осуществлялось в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой».

Все результаты представлены в виде абсолютных значений со стандартным отклонением при соответствии нормальному распределению показателя и медианы с интерквартильным размахом (25 и 75 квартили) – при непаривальном. Различия признаков в двух группах анализировали с использованием непараметрических методов (критерия Манна–Уитни). Выживаемость оценивалась методом Каплана–Майера. Статистически значимыми считали значения $p < 0,05$.

Результаты

На момент установления диагноза пациенты с ЛАГ-ССД были в среднем на 15 лет старше, чем больные ИЛГ. Пациенты при этом не различались по ФК, что стало основанием для сопоставимости двух исследуемых групп. Средние значения ФК в группах с ЛАГ-ССД и ЛГ также не различались (табл. 1).

Дистанция в 6-MTX в группе пациентов с ИЛГ была несколько больше, чем в группе ЛАГ-ССД, однако различия были недостоверны (376 ± 101 м по сравнению с

Таблица 1. Общая характеристика больных ИЛГ и ЛАГ-ССД

Параметры	Идиопатическая ЛАГ (n=52)	ЛАГ-ССД (n=50)	p
Возраст на момент обследования, лет	37,9±10,5	52,3±12,7	0,000
Рост, см	165±7	164±8	Н.д.
Масса тела, кг	72±14	69±14	Н.д.
Пол, м/ж	8/44	7/43	Н.д.
6-МТХ			
Дистанция, м	376±101	328±138	0,080
Одышка по Боргу	3,3±1,5	4,2±2,1	0,049
ФК на момент диагноза			Н.д.
I	3 (6%)	3 (6%)	
II	19 (36%)	16 (32%)	
III	27 (52%)	24 (48%)	
IV	3 (6%)	7 (14%)	
ФК средний (суммарный)	2,6±0,7	2,7±0,8	0,465
НК			Н.д.
I	12 (23%)	6 (12%)	
II	27 (52%)	22 (44%)	
III	11 (21%)	18 (36%)	
IV	2 (4%)	4 (8%)	
ДН			Н.д.
1	0	4 (8%)	
2	51 (98%)	41 (82%)	
3	1 (2%)	5 (10%)	

Таблица 2. Анамнестические данные больных ИЛГ и ЛАГ-ССД

Параметры	Идиопатическая ЛАГ (n=52)	ЛАГ-ССД (n=50)	p
Первый симптом ЛАГ			
Одышка	38 (73%)	47 (94%)	Н.д.
Обмороки	7 (13%)	–	0,021
Кровохарканье	1 (2%)	–	Н.д.
Боль в грудной клетке	2 (4%)	1 (2%)	Н.д.
Общая слабость	1 (2%)	–	Н.д.
Кашель	1 (2%)	1 (2%)	Н.д.
Головокружение	2 (4%)	–	Н.д.
Без симптомов	–	1 (2%)	Н.д.
Начало ЛАГ			
• моносимптомное	32 (62%)	26 (52%)	
• полисимптомное	20 (38%)	24 (48%)	
ФК			Н.д.
I	3 (6%)	2 (4%)	
II	19 (36%)	15 (30%)	
III	27 (52%)	27 (54%)	
IV	3 (6%)	6 (12%)	
Время установления диагноза от момента первых симптомов, мес	52,3±59,5 30,5 (13,3; 76,3)	43,8±41,6 33 (13; 56,5)	0,767
Признаки хронической СН на момент установления диагноза			Н.д.
• есть	34 (65%)	38 (76%)	
• нет	18 (35%)	12 (24%)	

328±138 м); $p=0,09$. Индекс Борга был достоверно выше в группе больных ЛАГ-ССД. При этом степень выраженности недостаточности кровообращения (НК) и дыхательной недостаточности (ДН) в исследуемых группах не различалась (см. табл. 1).

Нами были проанализированы симптомы дебюта заболевания (табл. 2).

Среди первых симптомов ЛАГ наиболее частым являлась одышка (в 94% – при ЛАГ-ССД и в 73% – при ИЛГ). Обмороки в дебюте заболевания выявлялись только у пациентов с ИЛГ (в 13% случаев). Реже обнаруживались кровохарканье, боль в грудной клетке, общая слабость, кашель, головокружение. У 1 пациентки при рутинном обследовании ЛАГ-ССД была заподозрена, а затем и подтверждена при отсутствии клинических симптомов.

Диагноз ЛАГ в обеих группах устанавливался поздно: при ЛАГ-ССД – в среднем через 33 мес, при ИЛГ – через

30,5 мес. Признаки НК на момент установления диагноза выявлялись у 2/3 больных с одинаковой частотой как при ЛАГ-ССД, так и ИЛГ (см. табл. 2).

Средняя длительность наблюдения больных ЛАГ-ССД была на 10 мес меньше, чем пациентов с ИЛГ, однако различия не были достоверными. Счет риска ЛАГ по формуле регистра REVEAL у пациентов с ЛАГ-ССД был достоверно выше, чем при ИЛГ, в то время как прогноз по рекомендациям ESC/ERS у больных достоверно не различался. В «зеленой» зоне находились примерно равные части пациентов (около 25%), в то время как в «красной» – больных ЛАГ-ССД было относительно больше.

Проявления развернутой стадии заболевания, как и признаки НК (одышка, отеки, боль в грудной клетке, сердцебиение, гепатомегалия, прекордиальная пульсация, пульсация яремных вен и др.), выявлялись приблизительно с одинаковой частотой. Достоверно чаще у пациентов

Таблица 3. Клинические проявления ЛАГ в исследуемых группах

Параметры	Идиопатическая ЛАГ (n=52)	ЛАГ-ССД (n=50)	p
Длительность с момента первых симптомов ЛАГ, мес	52,7±59,7 31,8 (13,3; 76,0)	35,7±32,2 21,3 (13; 54)	0,281
Счет риска	7,5±1,9	10,5±2,9	0,000
Прогноз: • «зеленый» • «серый» • «красный»	13 (25%) 26 (50%) 13 (25%)	13 (26%) 18 (36%) 19 (38%)	Н.д.
Одышка по NYHA:			Н.д.
I	-	3 (6%)	
II	22 (42%)	17 (34%)	
III	30 (58%)	28 (56%)	
IV	-	2 (4%)	
Клинические проявления:			
• одышка	52 (100%)	50 (100%)	Н.д.
• отеки	23 (44%)	20 (40%)	Н.д.
• анасарка	1 (2%)	4 (8%)	Н.д.
• асцит	5 (10%)	4 (8%)	Н.д.
• гидроторакс	5 (10%)	8 (16%)	Н.д.
• гидроперикард	18 (35%)	28 (56%)	0,031
• обмороки	14 (27%)	9 (18%)	Н.д.
• кровохарканье	2 (4%)	1 (2%)	Н.д.
• боль в грудной клетке	22 (42%)	25 (50%)	Н.д.
• головокружение	20 (38%)	12 (24%)	Н.д.
• сердцебиение	33 (63%)	34 (68%)	Н.д.
• прекардиальная пульсация	24 (46%)	24 (48%)	Н.д.
• пульсация яремных вен	35 (67%)	34 (68%)	Н.д.
• гепатомегалия	19 (37%)	27 (54%)	Н.д.
• акцент II тона на ЛА	50 (96%)	49 (98%)	Н.д.
• шумы	35 (67%)	30 (60%)	Н.д.
• «застойная почка»	15 (29%)	15 (30%)	Н.д.
• потеря массы тела	1 (2%)	7 (14%)	0,023
• общая слабость	37 (71%)	40 (80%)	Н.д.
• кашель	12 (23%)	17 (34%)	Н.д.

с ЛАГ-ССД обнаруживались снижение массы тела по сравнению с исходным до заболевания (табл. 3).

При трансторакальной ЭхоКГ у 56% пациентов с ЛАГ-ССД выявлялся выпот в полости перикарда по сравнению с 35% у больных ИЛГ ($p<0,05$); см. табл. 3.

При исследовании центральной гемодинамики обнаружены достоверные различия (табл. 4).

ДПЖсист у пациентов с ЛАГ-ССД было достоверно ниже ($73,4\pm19,1$ мм рт. ст.), чем у больных ИЛГ ($85,9\pm25,6$ мм рт. ст.), в то время как ДПЖдиаст и ДПЖср было достоверно выше у пациентов с ЛАГ-ССД ($7,02\pm5,59$ и $28,5\pm12,7$ мм рт. ст.) соответственно по сравнению с $0,95\pm7,6$, $11,7\pm6,0$ мм рт. ст. у больных ИЛГ. Также различались уровни ДЛаср. У пациентов с ЛАГ-ССД этот показатель был достоверно ниже, чем при ИЛГ ($49,1\pm11,5$ по сравнению с $57,5\pm15,3$ мм рт. ст.). При схожих показателях СВ значения ЛСС были выше в группе пациентов с ИЛГ.

У больных ЛАГ-ССД имелись более низкие показатели ДСЛ ($46,9\pm13,5\%$ по сравнению с $68,5\pm12,8\%$), при этом соотношение ФЖЕЛ/ДСЛ было существенно больше 1,5. Значения ФЖЕЛ были нормальными и не различались.

Уровень гемоглобина при ЛАГ-ССД был достоверно ниже (136 ± 22 г/л), чем у пациентов с ИЛГ (149 ± 19 г/л), в то время как количество эритроцитов было практически одинаковым. СОЭ у большинства обследованных больных было в пределах нормы, однако у пациентов с ЛАГ-ССД средние значения были достоверно выше (табл. 5).

Показатели функции печени также различались у пациентов обеих групп. Уровень билирубина был достоверно выше в группе ИЛГ за счет непрямой фракции. Значения показателей щелочной фосфатазы (ЩФ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) были выше в группе ИЛГ, в то время как γ -глутамилтранспептидаза (ГГТ) – в группе ЛАГ-ССД.

Обращает на себя внимание более высокий уровень мочевой кислоты у пациентов с ЛАГ-ССД, в то время как концентрация NT-proBNP имела тенденцию к более низким значениям (см. табл. 5).

Уровень С-реактивного белка (СРБ) у пациентов с ЛАГ-ССД достоверно выше, чем у больных ИЛГ ($9,4\pm15,1$ и $1,1\pm1,0$ мг/л соответственно); $p<0,001$.

Среди сопутствующих заболеваний в исследуемых группах превалировала патология щитовидной железы. Сахарный диабет (у 5 пациентов) и ишемическая болезнь сердца (у 5 больных) встречались только в группе ЛАГ-ССД (табл. 6).

Анализ кривых выживаемости выявил достоверное ее снижение в группе ЛАГ-ССД на 2 и 3-м году наблюдения. Расхождение 5-летней выживаемости между группами составило 15%, достоверность была близка к статистически значимой ($p=0,06$).

Обсуждение

Наше исследование является первой отечественной работой, сопоставившей клинические данные пациентов с

Таблица 4. Лабораторные показатели

Показатель	ЛАГ-ССД		ИЛГ		p
	n	результат	n	результат	
Гемоглобин, г/л	49	136±22	52	149±19	0,002
Эритроциты, 10 ¹² /л	49	4,9±0,6	52	5,1±0,7	Н.д.
Гематокрит, %	48	41,7±4,8	51	43,6±5,9	0,083
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	49	8,3±4,0	52	7,6±2,1	Н.д.
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	49	252±86	52	228±63	Н.д.
СОЭ, мм/ч	49	19±18	46	9±19	0,000
АСТ, Ед/л	50	27±15	52	31±19	Н.д.
АЛТ, Ед/л	50	31±33	52	27±17	Н.д.
Общий билирубин, мкмоль/л	50	15±9	50	31±24	0,000
Прямой билирубин, мкмоль/л	40	5,6±5,3	4	18,5±5,9	0,000
ГГТП, Ед/л	48	116±142	30	67±60	0,079
ЩФ, Ед/л	47	124±76	42	200±100	0,000
ЛДГ, Ед/л	46	316±134	40	517±143	0,000
Креатинин, мкмоль/л	50	91±39	52	90±21	Н.д.
СКФ, мл/мин	49	77±32	52	76±22	Н.д.
Мочевина, ммоль/л	50	7,3±3,8	48	6,1±2,4	Н.д.
Мочевая кислота, мкмоль/л	49	466±164	35	366±126	0,007
СРБ, мг/л	47	9,4±15,1	27	1,1±1,0	0,000
NT-proBNP, пг/мл	36	1170 (271; 4522)	27	1712 (975; 3093)	Н.д.

Примечание. АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 5. Данные инструментальных обследований

Параметры	Идиопатическая ЛАГ (n=52)	ЛАГ-ССД (n=50)	p
ЧСС, в мин	79±11	79±10	Н.д.
ДПП, мм рт. ст.	6,5±4,9	7,4±4,9	Н.д.
ДПЖсист, мм рт. ст.	85,9±25,6	73,4±19,1	0,055
ДПЖдиаст, мм рт. ст.	0,95±7,6	7,02±5,59	0,000
ДПЖср, мм рт. ст.	11,7±6,0	28,5±12,7	0,000
ДЛАсист, мм рт. ст.	91,0±24,6	75,4±18,5	0,004
ДЛАдиаст, мм рт. ст.	37,0±12,0	33,4±9,9	Н.д.
ДЛАср, мм рт. ст.	57,5±15,3	49,1±11,5	0,029
ДЗЛК, мм рт. ст.	6,1±2,8	8,6±3,5	0,000
СВ, л/мин	4,3±1,5	4,6±1,8	Н.д.
СИ, л/мин/м ²	2,5±0,8	2,6±0,9	Н.д.
УО, мл	54,2±24,1	59,9±25,8	Н.д.
ЛСС, ед. Вуда	13,2±5,2	10,6±5,8	0,000
ФВД	n=25	n=45	
ФЖЕЛ, %	97,7±10,7	96,3±16	Н.д.
DLCO, %	68,5±12,8	46,9±13,5	0,000
ФЖЕЛ/DLCO	1,5±0,3	2,2±0,7	0,000

Примечание. ЧСС – частота сердечных сокращений, ДЗЛК – давление заклинивания в легочных капиллярах, ФВД – функция внешнего дыхания, DLCO – диффузная емкость легких для окиси углерода.

ЛАГ-ССД и ИЛГ и сравнившей их выживаемость. Хотя ЛАГ считается ведущей причиной смерти у больных ССД, в литературе мы обнаружили только три исследования клинических данных, гемодинамики, функции правых и левых отделов сердца и выживаемости этих групп, из которых только одно проведено на базе регистра [16, 25, 26].

Ряд работ, посвященных применению ЛАГ-специфических лекарственных препаратов (аналоги простагличина, антагонисты эндотелиновых рецепторов, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа), показал улучшение выживаемости и/или функционального статуса [5, 27]. Заслуживает внимания, что в этих исследованиях изучались исходы

Таблица 6. Коморбидность на момент включения в исследование

Патология	Идиопатическая ЛАГ (n=52)		ЛАГ-ССД (n=50)		p
	абс.	%	абс.	%	
Инфекции	1	3	12	24	0,000
Тромбоз	0	0	2	4	Н.д.
Анемия	4	8	7	14	Н.д.
Депрессия	3	6	6	12	Н.д.
АГ	5	10	23	46	0,000
Онкология	0	0	2	4	Н.д.
Патология щитовидной железы	13	25	17	34	Н.д.
Артериальная гипотензия	35	67	19	38	0,003
Поражение печени	3	6	5	10	Н.д.
Сахарный диабет	0	0	5	10	0,060
Ишемическая болезнь сердца	0	0	5	10	0,060
Хроническая обструктивная болезнь легких	2	4	4	8	Н.д.

ЛАГ, при этом пациенты с ЛАГ-ССД имели худший прогноз, чем больные ИЛГ [27, 28]. Причина этого различия остается до сих пор неясной, но может быть обусловлена тяжестью заболевания, микрососудистым поражением ПЖ и сопутствующим заболеванием левых отделов сердца.

Исходные гемодинамические параметры в изучаемых подгруппах продемонстрировали, что пациенты имеют аналогичное снижение сердечной функции, несмотря на более низкое ДЛАСр у больных с ССД. Этот феномен при сходных анатомических изменениях правых отделов сердца в обеих группах позволяет заключить, что у пациентов с ЛАГ-ССД снижена способность к ремоделированию правых отделов сердца при увеличении ЛСС. Данная дезадаптация, механизмы которой пока не объяснены, может отчасти быть результатом воспаления и фиброза, на что указывают результаты эндомиокардиальных биопсий у пациентов с ССД [29], значительно отличающихся при ИЛГ и субклиническом атеросклерозе. При терминальной ЛАГ ДЛАСр может уменьшиться вследствие снижения СВ [30]. Это позволяет предположить, что более низкое ДЛАСр у пациентов с ЛАГ-ССД связано с более тяжелой правожелудочковой дисфункцией по сравнению с больными ИЛГ. Однако в нашем исследовании не наблюдалось ожидаемого снижения СВ у пациентов с ССД по сравнению с ИЛГ. Кроме того, не было выявлено различий ФК в исследуемых группах, что подразумевает также отсутствие различий в тяжести заболевания. Это косвенно подтверждается результатами 6-МТХ, не показавшими существенных различий в пройденной дистанции, хотя различия индекса Борга приближались к статистически значимым. Необходимо учитывать, что пациенты с ЛАГ-ССД были на 15 лет старше больных ИЛГ.

История развития заболевания практически не различалась в исследуемых группах, исключение составляют обмороки как первый симптом у пациентов с ИЛГ.

Интересным представляется также и отсутствие принципиальных особенностей клинической картины на момент верификации диагноза, что происходило на 10 мес позже у больных ИЛГ. Лишь достоверное увеличение частоты выпота в полости перикарда и предшествующее похолодание были характерны для ЛАГ-ССД.

Известно, что наличие выпота в полости перикарда у больных ЛАГ обусловлено повышением ДПП [31–33]. В исследовании A.Hinderliter и соавт. присутствие перикардального выпота было предиктором высокой смертности у пациентов с ИЛГ [31]. M.Fisher и соавт. [25] показали значимое увеличение частоты летальных исходов у больных ЛАГ-ССД при развитии гидроперикарда в процессе наблюдения. Появление выпота в полости перикарда, встречавшегося почти в 2 раза чаще у пациентов с ЛАГ-

ССД, может быть отражением декомпенсацией правожелудочковой недостаточности. Не следует забывать, что гидроперикард – частая ЭхоКГ-находка у пациентов с ССД, которая может быть проявлением серозита в рамках системного заболевания и свидетельствует о худшем прогнозе (вне зависимости от наличия ЛАГ) [34, 35].

Полученные нами результаты показали значительное снижение ДСЛ у пациентов с ССД, что сопоставимо с имеющимися в литературе данными.

На фоне общего клинического сходства ЛАГ-ССД и ИЛГ неожиданными оказались многочисленные расхождения, выявляемые в лабораторных данных.

По данным G.Ruiter [36], снижение уровня железа выявлено у 30 (43%) пациентов с ИЛГ, причем анемия обнаружена только у 12 больных. Средний уровень гемоглобина в этой группе находился в нормальных пределах, но был достоверно ниже, чем у пациентов без дефицита железа. Дистанция 6-МТХ зависела от уровня сывороточного железа, но не различалась при анемическом и неанемическом железодефиците. У всех пациентов были исключены другие причины дефицита железа.

Истинный железодефицит сложно определить у больных с хроническими заболеваниями, такими как ЛАГ, с использованием стандартных лабораторных технологий из-за наличия персистирующего воспаления. При этом повышается уровень ферритина, снижаются концентрация железа и железосвязывающая способность трансферрина. Уровни циркулирующих растворимых рецепторов к трансферрину в целом не подвергаются влиянию длительного воспаления. C.Rhodes и соавт. [37], используя пороговые уровни растворимых рецепторов к трансферрину в 28,1 нмоль/л, выявили высокую частоту встречаемости (63%) железодефицита без анемии у пациентов с ИЛГ. Железодефицит, определенный по уровню циркулирующих растворимых рецепторов к трансферрину, связан со снижением дистанции 6-МТХ, ФК и является предиктором выживаемости вне зависимости от ФК и возраста.

При анализе больных ССД было установлено достоверное увеличение числа пациентов с дефицитом железа при наличии у них ЛАГ, уровни гемоглобина же существенно не различались. Обсуждается влияние уровня железа на выживаемость пациентов с ЛАГ, однако данные этого исследования не следует без наличия дополнительных данных экстраполировать на нашу когорту больных ЛАГ [38].

Все это может объяснить достоверное снижение гемоглобина в группе с ЛАГ-ССД и предполагает возможное влияние этого феномена на выживаемость данных пациентов.

СН с перегрузкой малого и большого кругов кровообращения и снижением перфузии лежит в основе пече-

ночной дисфункции, наблюдаемой у пациентов с ЛАГ [39]. Развитие застойной печени с характерными патоморфологическими изменениями («мускатная печень») вследствие повышенного центрального венозного давления, как полагают, вызывает повышение прямого и связанного билирубина сыворотки. Гемодинамические нарушения не приводят к масштабному некрозу гепатоцитов вследствие особенности кровоснабжения печени. Значимое увеличение трансаминаз развивается только в случаях критической гипотонии или гипоперфузии. Многократное увеличение ДПП ассоциируется с холестатическими изменениями [40], а повышение центрального венозного давления ухудшает функцию гепатоцита [41]. Таким образом, повышение билирубина более чувствительно к гемодинамическим изменениям, чем увеличение сывороточных трансаминаз.

Изменения функции печени в исследуемых группах соответствуют описанным закономерностям. У пациентов с ИЛГ повышенный уровень билирубина ассоциирован с увеличением ЩФ и общей ЛДГ. В группе больных ЛАГ-ССД при нормальном уровне билирубина отмечается нормальный уровень ЩФ и ЛДГ. Повышение ГГТП обусловлено характерным для ССД синдромом холестаза в рамках билиарного цирроза. Однако при сравнительном анализе признаков печеночной дисфункции ее преобладание у пациентов с ИЛГ не соответствует гемодинамическим показателям и выживаемости. Этот вопрос остается неясным и требует дополнительного изучения. Тем не менее гипербилирубинемия – это мощный, доступный, легко воспроизводимый маркер тяжелой правожелудочковой недостаточности и прогноза пациентов с ЛАГ.

Ишемия легочной ткани вносит ключевой вклад в повышение уровня мочевой кислоты, увеличиваясь пропорционально тяжести гипоксии у больных ЛАГ, хронической обструктивной болезнью легких и обструктивным апноэ. Тканевая ишемия достоверно вызывает снижение уровня аденозинтрифосфата и активирует деградацию пуриновых нуклеотидов до мочевой кислоты, приводя к гиперпродукции уратов в сердце, легких, печени и скелетной мускулатуре. Уровень МК положительно коррелировал с ЛСС и обратно с СВ, уменьшался при назначении простаноидов. Среди неинвазивных маркеров прогноза сывороточный уровень мочевой кислоты был независимо связан со смертностью пациентов с ИЛГ [42]. У паци-

ентов с хронической СН сывороточный уровень мочевой кислоты коррелирует с интерлейкином-6, растворимыми рецепторами фактора некроза опухоли, растворимыми молекулами межклеточной адгезии, Е-селектином. Уровень мочевой кислоты при хронической СН независим от дозы применяемых диуретиков, возраста, индекса массы тела, употребления алкоголя, сывороточного уровня креатинина, плазменного уровня инсулина и глюкозы, инсулинорезистентности [43].

Наши данные подтверждают закономерности, выявленные другими авторами. Уровень МК в группе пациентов с ЛАГ-ССД был достоверно выше, чем в группе ИЛГ, что отражается в худшем прогнозе [42].

Нами обнаружено, что пациенты с ЛАГ-ССД с момента постановки диагноза и начала ЛАГ-специфической терапии имеют больший риск летального исхода по сравнению с больными ИЛГ. Так 1, 3 и 5-летняя выживаемость составила 92, 76,7 и 71,3% соответственно у пациентов с ЛАГ-ССД и 97,9, 93,2 и 86,3% соответственно – у больных ИЛГ.

В связи с тем что около 40% пациентов с ЛАГ-ССД диагноз был установлен в I и II ФК, можно констатировать, что диагноз ЛАГ у больных с ССД в наших исследованиях верифицировался раньше, чем в ранее опубликованных [44].

Долгосрочная выживаемость пациентов с ЛАГ-ССД низкая, но менее драматичная, чем в ранних сообщениях [45]. Это улучшение выживаемости может отражать эффект комбинации недавних достижений в терапии, интегрированного мультидисциплинарного подхода к данным больным и раннего выявления ЛАГ. Наблюдаемая нами когорта включает пациентов, диагностированных после 2009 г., в то время, когда ЛАГ-специфическая терапия в нашей стране была уже доступна. Хотя пациенты с ЛАГ-ССД хуже отвечают на ЛАГ-специфическую терапию по сравнению с ИЛГ [5], терапия антагонистами эндотелиновых рецепторов была возможной альтернативой для пациентов, которые не могли получать внутривенный простациклин (не зарегистрирован в Российской Федерации).

Мы предполагаем, что худший прогноз пациентов с ЛАГ-ССД обусловлен генерализованной сосудистой дисфункцией и фиброзом, приводящими к дисфункции миокарда и ограничению функциональной адаптации ПЖ. Полученные нами данные подтверждают это, а нерешенные проблемы требуют дополнительных исследований.

Литература/References

1. Легочная гипертензия. Под ред. И.Е.Чазовой, Т.В.Мартынюк. М.: Практика, 2015. / *Legochnaia gipertenziia. Pod red. I.E.Chazovoi, T.V.Martyniuk. M.: Praktika, 2015. [in Russian]*
2. Волков А.В. Легочная артериальная гипертензия при системных заболеваниях соединительной ткани. Научно-практ. ревматология. 2015; 1 (53): 69–77. / *Volkov A.V. Legochnaia arterial'nai gipertenziia pri sistemnykh zabollevaniakh soedinitel'noi tkani. Nauchno-prakt. revmatologiya. 2015; 1 (53): 69–77. [in Russian]*
3. Galie N, Humbert M, Vachiery JL et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2015; 46 (4): 903–75.
4. Fisher MR, Mathai MC, Champion HC et al. Clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2006; 54 (9): 3043–50. Doi: 10.1002/art.22069.
5. Launay D, Sitbon O, Le Pavec J et al. Long-term outcome of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension treated with bosentan as first-line monotherapy followed or not by the addition of prostanoïd or sildenafil. *Rheumatology* 2010; 49 (3): 490–500.
6. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988; 15 (2): 202–5.
7. Mayes MD. Scleroderma epidemiology. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29 (2): 239–54.
8. Maricq HR, Weinrich MC, Keil JE et al. Prevalence of scleroderma spectrum disorders in the general population of South Carolina. *Arthritis Rheum* 1989; 32 (8): 998–1006.
9. Mukerjee D, St. George D, Knight C et al. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 461–6.
10. Hachulla E, De Groote P, Gressin V et al. ItinOr AIR-SciOdermie Study Group. The three-year incidence of pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in a multicenter nationwide longitudinal study in France. *Arthritis Rheum* 2009; 60 (6): 1831–9.
11. Волков А.В., Мартынюк Т.В., Юдкина Н.Н. и др. Выживаемость пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системной склеродермией. Терапевт. арх. 2012; 5: 24–8. / *Volkov A.V., Martyniuk T.V., Iudkina N.N. i dr. Vyzhivaemost' patsientov s legochnoi arterial'noi gipertenziei, assotsiirovannoi s sistemnoi sklerodermiei. Terapevt. arkh. 2012; 5: 24–8. [in Russian]*
12. Launay D, Sitbon O, Hachulla E et al. Survival in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1940–6.
13. Overbeek MJ, Lankhaar JW, Westerhof N et al. Right ventricular contractility in systemic sclerosis-associated and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2008; 31 (6): 1160–6. Doi: 10.1183/09031936.00135407.
14. Tedford RJ, Mudd JO, Girgis RE et al. Right ventricular dysfunction in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Circ Heart Fail* 2013; 6 (5): 953–63.
15. Kelemen BW, Mathai SC, Tedford RJ et al. Right ventricular remodeling in idiopathic and scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension: two distinct phenotypes. *Pulm Circ* 2015; 5 (2): 327–34. Doi: 10.1086/680356.
16. Chung L, Liu J, Parsons L et al. Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. *Chest* 2010; 138 (6): 1383–94.

17. Волков А.В., Юдкина Н.Н., Николаева Е.В. и др. Бозентан: существенное увеличение продолжительности жизни пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системными ревматическими заболеваниями. *Терапевт. арх.* 2014; 86 (5): 32–9. / Volkov A.V., Iudkina N.N., Nikolaeva E.V. i dr. Bozentan: sushchestvennoe uvelichenie prodolzhitel'nosti zhizni patsientov s legochnoi arterial'noi gipertoniei, assotsiirovannoi s sistemnymi revmaticheskimi zabolevaniyami. *Terapevt. arkh.* 2014; 86 (5): 32–9. [in Russian]
18. Волков А.В., Николаева Е.В., Юдкина Н.Н. и др. Влияние терапии силденафилом на выживаемость пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани (результаты проспективного наблюдения). *Терапевт. арх.* 2015; 87 (11): 62–7. / Volkov A.V., Nikolaeva E.V., Iudkina N.N. i dr. Vliianie terapii sildenafilom na vyizhivaemost' patsientov s legochnoi arterial'noi gipertenziei, assotsiirovannoi s sistemnymi zabolevaniyami soedinitel'noi tkani (rezul'taty prospektivnogo nabludeniia). *Terapevt. arkh.* 2015; 87 (11): 62–7. [in Russian]
19. Авдеев С.Н., Царева Н.А., Неклюдова Г.В., Чучалин А.Г. Первый клинический опыт применения антагониста рецепторов эндотелина бозентана у пациентов с легочной артериальной гипертензией: результаты годичного исследования. *Терапевт. арх.* 2013; 85 (3): 38–43. / Avdeev S.N., Tsareva N.A., Nekliudova G.V., Chuchalin A.G. Pervyi klinicheskii opyt primeneniia antagonista retseptorov endotelina bozentana u patsientov s legochnoi arterial'noi gipertenziei: rezul'taty godichnogo issledovaniia. *Terapevt. arkh.* 2013; 85 (3): 38–43. [in Russian]
20. 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 gipertonii. *Terapevt. arkh.* 2014; 9: 4–23. [in Russian]
21. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J et al. Classification Criteria for Systemic Sclerosis: An ACR-EULAR Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum* 2013; 65 (11): 2737–47.
22. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111–7.
23. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP et al. The REVEAL Registry Risk Score Calculator in Patients Newly Diagnosed With Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest* 2012; 141 (2): 354–62.
24. Chemla D, Castelain V, Hervé P et al. Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2002; 20: 1314–31.
25. Fisher MR, Mathai SC, Champion HC et al. Clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2006; 54 (9): 3043–50.
26. Clements PJ, Tan M, McLaughlin VV et al. The pulmonary arterial hypertension quality enhancement research initiative: comparison of patients with idiopathic PAH to patients with systemic sclerosis-associated PAH. *Ann Rheum Dis* 2012; 71 (2): 249–52.
27. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896–903.
28. Kuhn KP, Byrne DW, Arbogast PG et al. Outcome in 91 consecutive patients with pulmonary arterial hypertension receiving epoprostenol. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 580–6.
29. Fernandes F, Ramires FJ, Arteaga E et al. Cardiac remodeling in patients with systemic sclerosis with no signs or symptoms of heart failure: an endomyocardial biopsy study. *J Card Fail* 2003; 9: 311–7.
30. Chin KM, Kim NH, Rubin LJ. The right ventricle in pulmonary hypertension. *Coron Artery Dis* 2005; 16: 13–8.
31. Hinderliter AL, Willis PW, Long W et al. For the PPH Study Group. Frequency and prognostic significance of pericardial effusion in primary pulmonary hypertension: primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1999; 84: 481–4.
32. Miller AJ, Pick R, Johnson PJ. The production of acute pericardial effusion: the effects of various degrees of interference with venous blood and lymph drainage from the heart muscle in the dog. *Am J Cardiol* 1971; 28: 463–6.
33. Mellins RB, Levine OR, Fishman AP. Effect of systemic and pulmonary venous hypertension on pleural and pericardial fluid accumulation. *J Appl Physiol* 1970; 29: 564–9.
34. Thompson AE, Pope JE. A study of the frequency of pericardial and pleural effusions in scleroderma. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 1320–3.
35. Simeon CP, Armadans L, Fonollosa V et al. Mortality and prognostic factors in Spanish patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 71–5.
36. Ruiters G, Lankhorst S, Boonstra A et al. Iron deficiency is common in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2011; 37 (6): 1386–91.
37. Rhodes CJ, Howard LS, Busbridge M et al. Iron deficiency and raised hepcidin in idiopathic pulmonary arterial hypertension: Clinical prevalence, outcomes, and mechanistic insights. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 300–9.
38. Ruiters G, Lanser IJ, De Man FS et al. Iron deficiency in systemic sclerosis patients with and without pulmonary hypertension. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53 (2): 285–92.
39. Takeda Y, Takeda Y, Tomimoto S et al. Bilirubin as a prognostic marker in patients with pulmonary arterial hypertension. *BMC Pulm Med* 2010; 10: 22.
40. Kubo SH, Walter BA, John DH et al. Liver function abnormalities in chronic heart failure. Influence of systemic hemodynamics. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1227–30.
41. Giallourakis CC, Rosenberg PM, Friedman LS. The liver in heart failure. *Clin Liver Dis* 2002; 6: 947–67.
42. Nagaya N, Uematsu M, Satoh T et al. Serum uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160 (2): 487–92.
43. Leyva F, Anker SD, Goddard JF et al. Uric acid in chronic heart failure: A marker of chronic inflammation. *Eur Heart J* 1998; 19: 1814–22.
44. Kawut SM, Taichman DB, Archer-Chicko CL et al. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest* 2003; 123: 344–50.
45. Koh ET, Lee P, Gladman DD, Abu-Shakra M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: an analysis of 17 patients. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 989–93.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Юдкина Наталья Николаевна – мл. науч. сотр. ФГБУ НИИР им. В.А.Насоновой

Валеева Эльвира Газизуровна – аспирант отд. гипертонии ИКК им А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Таран Ирина Николаевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр., рук. лаб. легочной гипертензии отд. гипертонии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Николаева Екатерина Владимировна – зав. отд.-нием интенсивной терапии ФГБУ НИИР им. В.А.Насоновой

Парамонов Виталий Михайлович – д-р мед. наук, рук. лаб. легочной гипертензии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Курмуков Ильдар Аяварович – канд. мед. наук, врач-реаниматолог ФГБУ НИИР им. В.А.Насоновой

Валиева Зарина Солтановна – мл. науч. сотр. лаб. легочной гипертензии отд. гипертонии ИКК им А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

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

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

Волков Александр Витальевич – канд. мед. наук, зав. лаб. инструментальной и ультразвуковой диагностики ФГБУ НИИР им. В.А.Насоновой

Насонов Евгений Львович – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, дир. ФГБУ НИИР им. В.А.Насоновой

Чазова Ирина Евгеньевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., и.о. ген. дир. ФГБУ РКНПК, дир. ИКК им. А.Л.Мясникова, рук. отд. гипертонии ФГБУ РКНПК. E-mail: chazova@hotmail.com

«Серая зона» вазореактивности при проведении острых фармакологических проб у пациентов с легочной гипертензией

О.В.Сагайдак[✉], Н.М.Данилов, Ю.Г.Матчин, Т.В.Мартынюк, И.Е.Чазова

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

Цель – изучить функциональный статус и изменения гемодинамических параметров в группе больных, демонстрирующих сохранную вазореактивность без достижения диагностических критериев положительного ответа на острую фармакологическую пробу, и сравнить их с данными пациентов «ответчиков» и «неответчиков».

Материалы и методы. В исследование включены 159 пациентов с легочной гипертензией. Всем им проведена катетеризация правых отделов сердца с введением вазодилатора (острая фармакологическая проба). В зависимости от ответа на острую фармакологическую пробу пациенты разделены на 3 группы: «ответчики», «истинные неответчики», пациенты «серой зоны». У всех больных изучались исходные клинические параметры, динамика гемодинамических параметров во время пробы, а также размер правого желудочка, площадь правого предсердия, дистанция в тесте 6-минутной ходьбы и время до ухудшения состояния.

Результаты. Показан ряд достоверных различий между пациентами «серой зоны» и больными «ответчиками» и «истинными неответчиками» как в клинических, так и гемодинамических параметрах. Также эти пациенты имеют наибольшую длительность времени до ухудшения состояния.

Ключевые слова: легочная гипертензия, «серая зона», острая фармакологическая проба.

[✉]olesyasagaydak@gmail.com

Для цитирования: Сагайдак О.В., Данилов Н.М., Матчин Ю.Г. и др. «Серая зона» вазореактивности при проведении острых фармакологических проб у пациентов с легочной гипертензией. Системные гипертензии. 2016; 13 (2): 73–76.

"Grey zone" of vasoreactivity during acute vasodilator testing in patients with pulmonary hypertension

O.V.Sagaydak[✉], N.M.Danilov, Yu.G.Matchin, T.V.Martynyuk, I.E.Chazova

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

Aim – to analyze functional status and hemodynamic changes in patients who demonstrate vasoreactivity but doesn't reach the criteria of "positive respond" ("grey zone") and to compare this data with "responders" and "true non-responders".

Material and methods. We enrolled 159 patients with pulmonary hypertension. Right heart catheterization with acute vasodilator testing was performed in all cases. Depending on hemodynamic respond during acute vasoreactivity testing patients were divided in to three groups: "responders", "true non-responders" and patients in the "grey zone". The following parameters were analyzed in all included patients: basic clinical parameters, hemodynamic changes, right ventricle size, right atrium area, 6-minute walking test distance and time to clinical worsening.

Results. In our study it was shown that patients of "grey zone" had several clinical and hemodynamic parameters that differ significantly from patients "responders" and "true non-responders". Patients in the "grey zone" also have the longest time to clinical worsening.

Key words: pulmonary hypertension, "grey zone", acute vasoreactivity test.

[✉]olesyasagaydak@gmail.com

For citation: Sagaydak O.V., Danilov N.M., Matchin Yu.G. et al. "Grey zone" of vasoreactivity during acute vasodilator testing in patients with pulmonary hypertension. Systemic Hypertension. 2016; 13 (2): 73–76.

Введение

Легочная гипертензия (ЛГ) – это группа тяжелых хронических заболеваний, характеризующихся повышением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), давления в легочной артерии (ЛА), что приводит к развитию сердечной недостаточности и летальному исходу. Согласно общепринятому диагностическому алгоритму основная роль отведена инвазивной методике – катетеризации правых отделов сердца (КПОС) [1]. Являясь «золотым стандартом» диагностики, КПОС необходима как для подтверждения диагноза, выявления этиологии, выбора метода лечения, так и для определения прогноза заболевания. Во время инвазивного этапа диагностики измеряются гемодинамические параметры, определяются расчетные величины и проводятся острые фармакологические пробы (ОФП). Последние являются основным инструментом при выборе терапии и оценке прогноза заболевания у больных с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ). ОФП проводятся во время КПОС и представляют собой оценку изменения гемодинамических величин в ответ на кратковременное введение селективного вазодилатора. Основная цель теста – выявление больных с сохранной вазореактивностью и наличием резерва легочного кровотока. Изучение изменений гемодинамических показателей при проведении ОФП у больных с ЛАГ позволяет оценить состояние микроциркуляторного русла и тяжесть его поражения. Положительной ОФП считается снижение среднего давления в ЛА (срДЛА) на 10 мм рт. ст. и более с достижением абсолютного уровня срДЛА 40 мм рт. ст. и менее и положи-

тельная динамика сердечного выброса (СВ). У пациентов «ответчиков» сосуды микроциркуляторного русла сохраняют способность расширяться в ответ на введение вазодилатора, так как в основе их поражения лежит вазоконстрикторный механизм [2]. Положительный ответ является критерием хорошего прогноза, и таким больным показана длительная терапия высокими дозами блокаторов кальциевых каналов (БКК). Пациенты, не достигающие указанных критериев, считаются «неответчиками». Отрицательный ответ свидетельствует о необратимом поражении сосудов, а также о вовлечении не только вазоконстрикторных механизмов, но и о стойкой пролиферации гладкомышечных клеток, участвующей в процессе «обструкции» микроциркуляторного русла. Пролиферативные изменения и считаются причиной неэффективности быстрых вазодилаторов. Отрицательный ответ является прогностически неблагоприятным, и таким больным необходима инициация ЛАГ-специфической терапии.

Помимо классического выделения «ответчиков» и «неответчиков» существует также группа больных, демонстрирующих сохранную вазореактивность, но не достигающих, однако, критериев положительного ответа [2]. Изучению этой группы больных посвящено данное исследование.

Цель – изучить функциональный статус и изменения гемодинамических параметров в группе больных, демонстрирующих положительную реакцию на ОФП без достижения диагностических критериев положительного ответа, и сравнить их с данными пациентов «ответчиков» и «неответчиков».

Материалы и методы

В исследование включены 159 больных ЛАГ и хронической тромбоэмболической ЛГ. Всем пациентам проводилась КПОС с проведением острой пробы с вазодилататором. КПОС выполнялась с использованием венозного доступа (фemorального, яремного, кубитального). У всех больных оценивались 3 группы параметров:

1) клинические: возраст, пол, функциональный класс (ФК). Эти параметры оценивались только исходно;

2) гемодинамические: систолическое давление в ЛА (СДЛА) и срДЛА, давление в правом предсердии (ДПП), давление заклинивания ЛА, СВ, сердечный индекс (СИ), ЛСС, сатурация кислорода в артериальной и смешанной венозной крови. Эти параметры оценивались во время КПОС до проведения ОФП и после введения вазодилататора;

3) прогностические: площадь ПП (S ПП) и размер правого желудочка (ПЗР) по данным эхокардиографии, дистанция в тесте 6-минутной ходьбы. Эти параметры оценивались исходно, через 3, 6, 12 и 24 мес. Также изучалось время до ухудшения состояния, которое оценивалось как время до достижения одной из конечных точек: снижение ФК, уменьшение пройденной дистанции в тесте 6-минутной ходьбы на 10 м и более, увеличение срДЛА по данным эхокардиографии и/или КПОС ≥ 5 мм рт. ст., появление признаков декомпенсации сердечной недостаточности.

Во время катетеризации после определения необходимых параметров и отсутствия противопоказаний всем больным вводился вазодилататор короткого действия. Для этой цели мы использовали ингаляционный оксид азота, который вводился при помощи маски со скоростью 10–30 ppm. По истечении 5 мин введения препарата повторно измерялись гемодинамические параметры для оценки реакции на пробу. В зависимости от реакции на введение вазодилататора все больные были разделены на 3 группы:

- 1-я – группа «ответчиков»: пациенты, у которых после введения вазодилататора отмечалось снижение срДЛА более чем на 10 мм рт. ст. с достижением абсолютного уровня срДЛА < 40 мм рт. ст. и увеличением СВ;
- 2-я – группа «истинных неответчиков»: пациенты, не демонстрирующие снижения срДЛА и увеличения СВ;
- 3-я – группа больных «серой зоны»: пациенты, у которых при проведении ОФП отмечались повышение СВ, снижение давления в ЛА, не достигающее критериев положительного ответа.

Результаты

В группу «ответчиков» включены 34 (21,4%) пациента, в группу больных «серой зоны» – 37 (23,3%), 88 (55,3%) больных определены как «истинные неответчики».

Среди пациентов «серой зоны» 7 (18,9%) мужчин и 30 (81,1%) женщин. В структуре нозологии больных ЛГ большая часть была представлена пациентами с идиопатической ЛГ (ИЛГ): 22 (59,5%) больных, на втором месте по численности пациенты с хронической тромбоэмболической ЛГ – 9 (24,3%), 4 (10,8%) больных ЛАГ, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани и 2 (5,4%) – с врожденными пороками сердца. Средний возраст пациентов составил $42,57 \pm 14,41$ года, медиана – 39,00 (31,50; 52,00) года. ФК по классификации Всемирной организации здравоохранения больных составил $2,50 \pm 0,75$. Среднее СДЛА составило $87,35 \pm 23,85$ мм рт. ст., медиана – 85,00 (71,00; 101,00) мм рт. ст. Среднее значение срДЛА составило $53,41 \pm 17,65$ мм рт. ст., медиана – 50,00 (43,50; 62,50) мм рт. ст.

При сравнении клинических и гемодинамических параметров у пациентов «ответчиков» и больных «серой зоны» выявлено: последние демонстрируют более высокие абсолютные цифры срДЛА после введения вазодилататора (срДЛА_2, $p < 0,001$) и менее выраженную степень снижения этого параметра на фоне пробы (Δ срДЛА, $p < 0,001$). Также у пациентов «серой зоны» выявлены более высокие абсолютные значения СДЛА после пробы (СДЛА_2,

$p < 0,001$) и менее выраженная степень снижения этого параметра на фоне ОФП (Δ СДЛА, $p < 0,001$). Такая же динамика характерна для ЛСС после пробы (ЛСС_2, $p < 0,001$) и Δ ЛСС ($p = 0,002$). Это говорит о менее выраженной вазореактивности у пациентов «серой зоны». Достоверной разницы в изменении СВ не выявлено, однако для больных «серой зоны» характерны более низкие абсолютные цифры СИ после введения вазодилататора (СИ_2, $p = 0,030$) без значимой разницы в параметре Δ СИ ($p = 0,369$). Также у этой категории больных отмечаются значимо более высокие исходные значения ДПП ($p = 0,012$). Также важно, что ФК пациентов «ответчиков» значимо превосходит ФК пациентов «серой зоны» ($p < 0,001$); рис. 1.

При сравнении пациентов «серой зоны» и «истинных неответчиков» выявлены различия в параметрах, используемых для оценки реакции на пробу: срДЛА после пробы (срДЛА_2, $p = 0,002$), Δ срДЛА ($p < 0,001$), СВ после пробы (СВ_2, $p = 0,000$), Δ СВ ($p < 0,001$). Также «истинные неответчики» демонстрируют более низкий СИ после пробы (СИ_2, $p < 0,001$), более высокое СДЛА после пробы (СДЛА_2, $p = 0,047$), более высокое ЛСС после пробы (ЛСС_2, $p < 0,001$), а также менее выраженную степень изменения этих параметров на фоне ОФП – Δ СИ ($p = 0,000$), Δ СДЛА ($p = 0,000$), Δ ЛСС ($p < 0,001$). Кроме того, для пациентов «серой зоны» характерно более низкое исходное срДЛА ($p = 0,046$). Значимых различий по ФК между группами не выявлено.

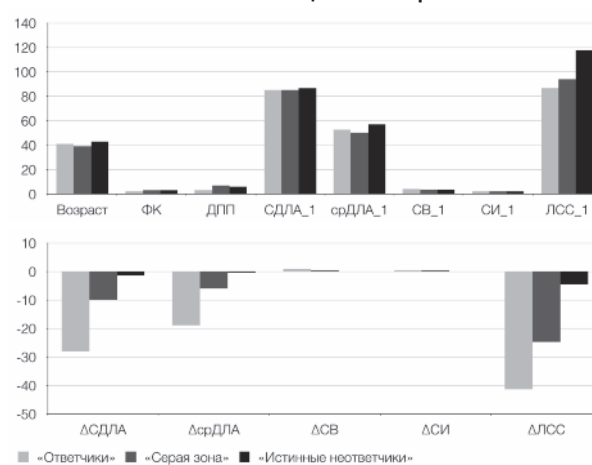
Несмотря на наличие ряда достоверных различий в ключевых гемодинамических параметрах, значимых различий в значениях ПЗР, S ПП и дистанции теста 6-минутной ходьбы как исходно, так и в динамике не выявлено. Анализ кривых времени до ухудшения состояния также не продемонстрировал значимых различий между группой пациентов «серой зоны» и группами «ответчиков» и «истинных неответчиков» (рис. 2).

Обсуждение

ОФП является главным инструментом для определения тактики лечения пациентов с ЛАГ: положительная проба позволяет начать лечение высокими дозами БКК, в то время как пациентам, не демонстрирующим признаков вазореактивности, показан подбор дозы ЛАГ-специфического препарата.

Еще в 2004 г. был предложен общепринятый сегодня метод оценки вазореактивности легочного сосудистого русла [3]. Используя этот метод, мы разделили больных на «ответчиков» и «неответчиков». При этом доля больных, удовлетворяющих критериям положительного ответа, в нашей группе составила 21,4%. Это несколько выше, чем по данным ряда мировых регистров, где доля «ответчи-

Рис. 1. Сравнение основных клинических и гемодинамических показателей у «ответчиков», «истинных неответчиков» и пациентов «серой зоны»*.



*Для удобства графической визуализации значения ЛСС указаны в 10-х долях абсолютных значений.

Рис. 2. Кривые времени до ухудшения состояния пациентов-«ответчиков», «серой зоны» и «истинных неответчиков».

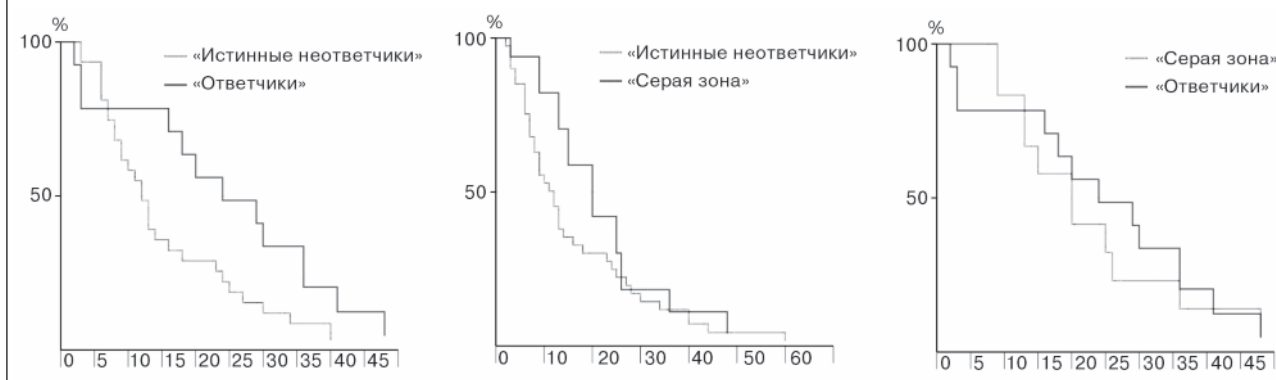
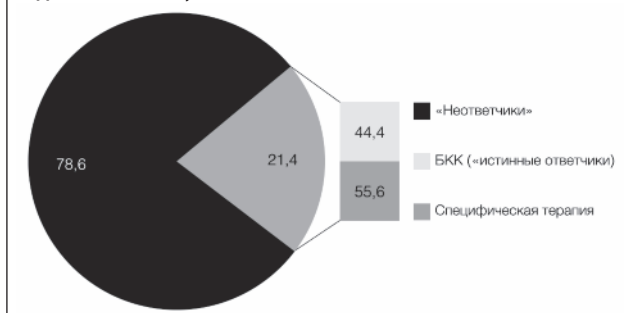


Рис. 3. Терапия, получаемая пациентами-«ответчиками» с диагнозом ИЛГ, %.



ков» среди больных ЛАГ в среднем выявляется в 10–15% случаев [4]. Такие данные могут косвенно свидетельствовать о более ранней диагностике заболевания в Российской Федерации, так как известно, что с ухудшением функционального статуса и прогрессированием заболевания драматически снижается вазореактивность.

Основываясь на клинических и литературных данных, в исследовании была выделена группа пациентов «серой зоны» – больные, демонстрирующие признаки вазореактивности, но не достигающие общепринятых критериев ответа [5]. Доля этих больных составила 23,3%. Нами одинаково были выявлены значимые различия в гемодинамических и клинических параметрах как между «ответчиками» и пациентами «серой зоны», так и между пациентами «серой зоны» и «истинными неответчиками». По функциональному статусу пациенты «серой зоны» ближе к «истинным неответчикам», в то время как по вазореактивности ближе к «ответчикам». В целом пациенты «серой зоны» занимают промежуточное положение между двумя группами.

Ни при одном способе определения ответа (классический или выделение больных «серой зоны») однозначной достоверной разницы в динамике таких параметров, как дистанция в тесте 6-минутной ходьбы, S ПП и ПЗР, за период наблюдения не выявлено. Более того, не выявлено также и разницы в длительности времени до ухудшения состояния. Однако, анализируя данные времени до ухудшения всех групп, можно говорить о том, что у пациентов «серой зоны» это время наиболее длительное, достигающее медианы в 20 мес по сравнению с 11 мес у «истинных неответчиков» и 16 мес у «ответчиков». Таким образом, несмотря на то что по функциональному статусу пациенты «серой зоны» более схожи с «истинными неответчиками», по длительности времени до ухудшения состояния они приближаются и даже превышают группу с положительным ответом на ОФП. Из этого можно сделать несколько выводов: с одной стороны, адекватная ЛАГ-специфическая терапия у пациентов-«неответчиков» приводит к увеличению времени до ухудшения состояния, сопоставимому с пациентами-«ответчиками». С другой стороны, демонстрируя сохранную вазореактивность, но яв-

ляясь «неответчиками» при классическом способе оценки реакции на ОФП, пациенты «серой зоны», также как «неответчики», получают более эффективную ЛАГ-специфическую терапию, что приводит к увеличению времени до ухудшения состояния, также сопоставимому с «ответчиками». Кроме того, вклад в более низкую медиану времени до ухудшения у «ответчиков» вносят пациенты, у которых БКК неэффективны. Известно – несмотря на то что положительный ответ на ОФП побуждает нас к назначению препаратов – антагонистов кальция, лишь у 1/2 таких больных эта терапия будет эффективна [6], и только таких больных мы предлагаем называть «истинными ответчиками». Другая половина демонстрирует прогрессирование заболевания, что требует перевода этих больных на ЛАГ-специфические препараты. Это было показано и в данном исследовании: анализируя подгруппу пациентов с диагнозом ИЛГ, было продемонстрировано, что из 95 человек с таким диагнозом у 27 больных проба была определена как положительная. Тем не менее 15 пациентам из группы «ответчиков» потребовалось усиление терапии в виде добавления специфических для ЛАГ препаратов или полной замены на них (рис. 3).

Таким образом, группа больных, демонстрирующих положительный ответ на ОФП, но не являющихся «истинными ответчиками», играет значимую роль в уменьшении длительности времени до ухудшения всей группы «ответчиков», что приводит к отсутствию статистически значимых различий этого параметра у пациентов с положительным и отрицательным ответом на ОФП. Однако на сегодняшний момент мы не имеем надежного инструмента, позволяющего выявить пациентов, у которых длительное время будет эффективна терапия БКК – «истинных ответчиков».

Суммируя все сказанное, пациентов, не являющихся «истинными ответчиками», и пациентов «серой зоны» можно объединить в одну группу пациентов переходной зоны. Таким образом, появляются 3 новые группы пациентов:

- 1-я – «истинные ответчики», которые демонстрируют положительный ответ на ОФП и длительный эффект от приема БКК;
- 2-я – «истинные неответчики» – пациенты, демонстрирующие отрицательный ответ на ОФП и требующие тщательного подбора специфической терапии;
- 3-я – пациенты переходной зоны, которые демонстрируют сохранную вазореактивность, но которым также необходимо назначение специфической терапии (см. таблицу).

Если грань между последними группами определить легко, то грань между «истинными ответчиками» и переходной зоной выявить достаточно сложно, а именно: пациенты переходной зоны демонстрируют самую длительную ремиссию и, возможно, не начиная вовремя специфическую терапию у этих пациентов, мы заведомо ухудшаем их прогноз и выживаемость. На сегодняшний день у нас нет инструмента, позволяющего выявить «истинных ответчиков» – пациентов, у которых мы можем ожидать длительный эффект от терапии БКК.

Распределение «истинных ответчиков» и «неответчиков» в группе пациентов с положительным и отрицательным ответом на ОФП			
«Ответчики»		«Неответчики»	
«Истинные ответчики»	Переходная зона		«Истинные неответчики»
ОФП «+»	ОФП «±»	ОФП «+»	ОФП «-»
Антагонисты кальция «+»	Антагонисты кальция «-»	Специфическая терапия «+»	Специфическая терапия «+»

Выводы

Получение любой новой информации о патогенезе и развитии ЛГ позволяет оптимизировать лечение этой группы больных. Сравнение пациентов с разным ответом на введение вазодилататора показало, что адекватная ЛАГ-специфическая терапия приводит к сопоставимому времени до ухудшения состояния у пациентов «ответчиков» и «неответчиков» на ОФП. Выделение пациентов «се-

рой зоны», у которых, как было продемонстрировано, наблюдается самое длительное время до ухудшения состояния, акцентирует внимание на отсутствии четких критериев выделения группы больных, у которых длительное время может быть эффективна терапия БКК. Необходимы дополнительные исследования, а также поиск инструментов для более точного определения степени вазореактивности легочных сосудов у больных ЛГ.

Литература/References

- Galie N, Humbert M, Vachiery JC, Gibbs S et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by: Association for European Pediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J 2016; 37: 67–119; doi:10.1093/eurheartj/ehv317
- Langleben D, Stylianou E, Orfanos, Giovinazzo M. Acute Vasodilator Responsiveness and Microvascular Recruitment in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. Ann Intern Med 2015; 162 (2): 154–6; doi:10.7326/M14-1402
- Galie N, Torbicki A, Barst R et al. Task Force. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2004; 25: 2243–78.
- Tonelli AR, Alnuaimat H, Mubarak K. Pulmonary vasodilator testing and use of calcium channel blockers in pulmonary arterial hypertension. Respiratory Medicine 2010; 104: 481e496.
- Halliday SJ, Hemnes AR, Robbins IM et al. Prognostic value of acute vasodilator response in pulmonary arterial hypertension: Beyond the "classic" responders. J Heart Lung Transplant 2015; 34 (3): 312–8.
- Sitbon O, Humbert M, Jais X et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Circulation 2005; 111: 3105–11.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сагайдак Олеся Владимировна — аспирант отд. гипертензии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: olesyasagaydak@gmail.com

Данилов Николай Михайлович — канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. гипертензии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: ndanilov1@gmail.com

Матчин Юрий Георгиевич — д-р мед. наук, рук. лаб. рентгеноэндovasкулярных методов диагностики и лечения ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Мартынюк Тамара Витальевна — д-р мед. наук, рук. лаб. легочной гипертензии отд. гипертензии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: trukhiniv@mail.ru

Чазова Ирина Евгеньевна — чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., и.о. ген. дир. ФГБУ РКНПК, дир. ИКК им. А.Л.Мясникова, рук. отд. гипертензии ФГБУ РКНПК. E-mail: chazova@hotmail.com

Нефропротекция у больных с метаболическим синдромом: подходы к назначению антигипертензивных препаратов

О.Д.Остроумова^{1,2}, А.А.Зыкова¹, М.Л.Максимов²

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 распространенности, диагностики и прогностической значимости поражения почек при метаболическом синдроме. Обсуждаются патогенетические механизмы развития и прогрессирования хронической болезни почек у лиц с ожирением. Приведены подходы к выбору антигипертензивных препаратов, рассмотрены преимущества и ограничения основных классов антигипертензивных лекарственных средств при лечении метаболического синдрома, артериальной гипертензии в сочетании с поражением почек.

Ключевые слова: метаболический синдром, ожирение, артериальная гипертензия, микроальбуминурия, верапамил.

✉ostroumova.olga@mail.ru

Для цитирования: Остроумова О.Д., Зыкова А.А., Максимов М.Л. Нефропротекция у больных с метаболическим синдромом: подходы к назначению антигипертензивных препаратов. Системные гипертензии. 2016; 13 (2): 77–83.

Nephroprotective in patients with metabolic syndrome: approaches to the appointment of antihypertensive drugs

O.D.Ostroumova^{1,2}, A.A.Zykova¹, M.L.Maksimov²

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

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

In the article shows the questions of prevalence, diagnosis and prognostic significance of renal damage in metabolic syndrome. Discusses the pathogenetic mechanisms of development and progression of chronic kidney disease in individuals with obesity. Approaches to selection of antihypertensive drugs, advantages and limitations of the major classes of antihypertensive drugs in the treatment of metabolic syndrome, arterial hypertension combined with renal disease.

Key words: metabolic syndrome, obesity, hypertension, microalbuminuria, verapamil.

✉ostroumova.olga@mail.ru

For citation: Ostroumova O.D., Zykova A.A., Maksimov M.L. Nephroprotective in patients with metabolic syndrome: approaches to the appointment of antihypertensive drugs. Systemic Hypertension. 2016; 13 (2): 77–83.

Метаболический синдром (МС) характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают нарушения углеводного, липидного, пуринового обмена и артериальную гипертензию (АГ) [1].

Критерии диагностики МС

МС констатируют при наличии у пациента центрального ожирения (основной признак) и двух дополнительных критериев [2].

Основной признак: центральный (абдоминальный) тип ожирения – окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин [2].

Дополнительные критерии [2]:

- АГ;
- повышение уровня триглицеридов (1,7 ммоль/л и более);
- снижение уровня холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (менее 1,0 ммоль/л у мужчин; менее 1,2 ммоль/л у женщин);
- повышение уровня ХС липопротеидов низкой плотности более 3,0 ммоль/л – гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л и выше);
- нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой в пределах 7,8 и более и 11,1 ммоль/л и менее).

Актуальность данной проблемы обусловлена высокой частотой распространенности МС в популяции. Так, в индустриальных странах распространенность МС среди лиц старше 30 лет составляет 10–20%, в США – 34% (44% среди людей старше 50 лет) [3]. Данные популяционного исследования, проведенного в четырех городах Российской Федерации, свидетельствуют о том, что распространенность МС в возрастной группе 25–74 года составляет

35,3–53,1% в зависимости от используемых критериев диагностики [4].

У лиц с МС повышен риск развития сердечно-сосудистых осложнений, прежде всего инфаркта миокарда и инсульта, а также сердечно-сосудистой и общей смертности [5, 6]. Так, по данным Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factors Study среди больных с МС риск развития ишемической болезни сердца оказался в 2,9–4,2 раза выше, смертность от нее – в 2,6–3,0 раза и от всех причин – в 1,9–2,1 раза больше по сравнению с пациентами без МС [5]. В другом проспективном исследовании Atherosclerosis Risk in Communities было показано, что у лиц с МС (23% популяции) случаи развития ишемического инсульта были в 2 раза чаще по сравнению с контрольной группой: у мужчин риск составил 1,9; у женщин – 1,52 [6].

АГ является одним из основных симптомов МС. В ряде случаев АГ может быть первичным звеном в патогенезе МС [1, 2]. Длительная нелеченная или плохо леченная АГ вызывает ухудшение периферического кровообращения, что приводит к снижению чувствительности тканей к инсулину и как следствие – относительной гиперинсулинемии и инсулинорезистентности (ИР). Лечение АГ относится к патогенетической терапии МС, поскольку она может вносить определенный вклад в формирование и прогрессирование данного синдрома [2]. При этом необходимо учитывать влияние того или иного антигипертензивного препарата (АГП) на углеводный и липидный обмен [1, 2]. Преимуществом должны пользоваться лекарственные средства, как минимум нейтрально действующие на обменные процессы, еще лучше, если они будут обладать свойствами снижать ИР и улучшать показатели углеводного и липидного обмена. Недопустимо применение препаратов с заведомо известным негативным влиянием на ИР и метаболические процессы. Еще одним важным

условием антигипертензивной терапии является достижение целевых уровней артериального давления (АД) <140/90 мм рт. ст., так как именно при условии достижения этих уровней наблюдается наименьшее число сердечно-сосудистых осложнений [1, 2]. Поэтому в действующих российских и европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ [7, 8] для лечения данного заболевания у больных с МС предпочтение имеют ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) и антагонисты кальция (АК), поскольку они потенциально улучшают или по крайней мере не ухудшают чувствительность к инсулину. Центральным исследованием на эту тему является сетевой метаанализ W.Elliott и P.Meyer [9], который лежит в основе всех современных рекомендаций. В результате систематического обзора рандомизированных клинических исследований антигипертензивных средств с длительным периодом наблюдения, в которых представлены данные о развитии новых случаев сахарного диабета (СД), авторы отобрали 22 исследования (48 рандомизированных групп, 143 153 участника без диабета при включении). В 17 рандомизированных клинических исследованиях участвовали больные АГ, в 3 – пациенты высокого риска, в 1 – больные с сердечной недостаточностью и в 1 – лица с предгипертензией. Основной конечной точкой анализа была пропорция пациентов с вновь выявленным СД. Согласно полученным результатам при терапии БРА (n=14 185) СД развился у 8,38% пациентов, при назначении ИАПФ (n=22 941) – у 7,05% больных, при использовании АК (n=38 607) – у 7,23%, в группах плацебо (n=24 767) – у 6,81%, β-адреноблокаторов – β-АБ (n=35 745) – у 7,57% и при лечении диуретиками (n=18 699) – у 5,34% участников. Следовательно, в порядке возрастания связи с риском развития новых случаев СД АГП располагаются следующим образом: БРА, ИАПФ, АК, плацебо, β-АБ и диуретики [9].

Также при лечении АГ и МС ряд преимуществ имеют и агонисты имидазолиновых рецепторов – моксонидин [1, 2]. Так, при применении моксонидина отмечен максимально высокий прирост индекса чувствительности к инсулину, далее следуют БРА, затем ИАПФ, АК нейтральны по влиянию на данный параметр, а β-АБ и диуретики, напротив, его снижают [10].

Сочетание МС с АГ приводит к большей частоте поражений органов-мишеней: сердца – гипертрофии миокарда левого желудочка, почек – микроальбуминурии (МАУ), сосудов – увеличению толщины комплекса интима–медиа – и тем самым еще сильнее увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них [11].

Поражение почек при АГ и/или МС констатируется при обнаружении сниженной функции почек и/или повышенной экскреции альбумина с мочой [8]. Сразу же при выявлении хронической болезни почек (ХБП) ее классифицируют в зависимости от скорости клубочковой фильтрации (СКФ), которую рассчитывают по формуле сотрудничающей группы по эпидемиологии [12]. При СКФ <60 мл/мин/1,73 м² выделяют 3 стадии ХБП: III (СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м²), IV и V (СКФ <30 и 15 мл/мин/1,73 м² соответственно) [13]. В то время как повышение концентрации креатинина в сыворотке или снижение СКФ указывают на ухудшение функции почек, повышение мочевой экскреции альбумина или белка указывает, как правило, на поражение фильтрационного барьера клубочков. Было показано, что у больных АГ с СД и без него МАУ, даже не превышающая обычные пороговые значения [14], является предиктором сердечно-сосудистых событий [15–19]. В нескольких исследованиях описана непрерывная связь между сердечно-сосудистой и несердечно-сосудистой смертностью, с одной стороны, и отношением альбумина к креатинину мочи более 3,9 мг/г у мужчин и более 7,5 мг/г у женщин – с другой [18, 20]. Как в общей популяции, так и у больных диабетом одновременное увеличение экскреции белка с

мочой и снижение СКФ указывает на больший риск сердечно-сосудистых и почечных событий, чем каждая аномалия по отдельности; таким образом, эти факторы риска являются независимыми и кумулятивными [21, 22]. Пороговое значение МАУ выбрано произвольно на уровне 30 мг/г креатинина [22]. В заключение следует отметить, что обнаружение нарушенной функции почек у больного АГ, выражающееся в виде любого из упомянутых выше нарушений, представляет собой очень мощный и часто встречающийся предиктор будущей сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [15, 23, 24].

Как ожирение, так и другие составляющие МС, прежде всего АГ, а также нарушения обмена липопротеидов, ИР, предрасполагают к формированию ХБП [3]. Само по себе наличие МС увеличивает вероятность появления МАУ и/или стойкого снижения СКФ в 2,6 раза: сочетание двух его компонентов – в 2,21 раза, трех – в 3,38, четырех – в 4,23 и всех пяти – в 5,85 раза [25]. Тем не менее ожирение может претендовать на роль фактора, влияние которого на риск ухудшения функции почек является определяющим. В других крупных исследованиях также удалось показать, что вероятность появления протеинурии и/или снижения СКФ <60 мл/мин значительно возрастает при наличии ожирения [26, 27]. Данные крупного популяционного регистра NHANES II свидетельствуют о том, что морбидное ожирение (индекс массы тела более 35,5 кг/м²) сопряжено с увеличением относительного риска терминальной почечной недостаточности в 2,3 раза по сравнению с лицами, имеющими нормальную массу тела [3]. В крупном метаанализе Y.Wang и соавт. [28] продемонстрировали четкую связь между ожирением и ростом частоты ХБП; эта связь была независимой во всех популяционных группах.

Формирование почечного поражения при ожирении реализуется несколькими путями, одним из центральных является формирование внутриклубочковой гипертензии [29, 30]. При развитии ожирения общая площадь поверхностной фильтрации обычного числа нефронов не способна длительно инактивировать избыток метаболитов, вырабатываемых в жировой ткани. В результате даже при условии нормального числа нефронов в почках при рождении развивается так называемая относительная олигонефрония (относительный дефицит массы нефронов), т. е. снижение доли массы почек по сравнению с общей массой тела. Относительный дефицит нефронов ведет к повышенной фильтрационной нагрузке – гиперфильтрации. Длительное воздействие повышенного гидродинамического давления вызывает механическое раздражение прилежащих структур клубочка, способствует пролиферации клеток клубочка и мезангия, гиперпродукции ими компонентов межклеточного матрикса, утолщению базальной мембраны клубочка, дисфункции эпителиальных клеток канальцев, активации клеток воспаления в интерстиции почек и в конечном итоге ведет к формированию гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза [31].

Склерозирование почечных клубочков приводит к уменьшению массы действующих нефронов, что отражает истощение почечного функционального резерва [29, 31]. Кроме того, жировой тканью вырабатывается ряд вазоактивных факторов, факторов роста и цитокинов, действие которых первоначально носит компенсаторный характер и направлено на адекватное поддержание элиминации избыточных метаболитов жировой ткани. Но затем реализуются склерозирующие эффекты этих веществ, что ускоряет развитие почечного фиброза.

Формирование и прогрессирование ассоциированной с ожирением нефропатии определяется прежде всего повреждающим действием на структуры почечной ткани адипокинов, активно продуцируемых преимущественно бурными адипоцитами [32–34]. Особое значение в поражении органов-мишеней при ожирении придают лептину. Считают, что у больных ожирением развивается резистентность к лептину, сопровождающаяся его гиперпродукцией. Обладая рядом патогенных действий, в основ-

ном являясь индуктором органного фиброгенеза, лептин повреждает органы-мишени – почки, сосудистую стенку, миокард [35, 36].

Одним из приоритетных пусковых звеньев патогенеза кардиоренального синдрома при ожирении является эндотелиальная дисфункция, как генерализованная, так и локально-почечная [29]. С одной стороны, дисфункция эндотелия – это ранний диагностический маркер поражения почек и сердечно-сосудистой системы, с другой – известно, что уже на ранних стадиях почечной недостаточности возникновение эндотелиальной дисфункции связано с высоким риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, в пользу чего свидетельствуют результаты крупных популяционных исследований, в частности исследования HOORN [29, 37]. В качестве общепризнанного «локально-почечного» маркера нарушений эндотелиальной функции рассматривают МАУ [38, 39].

Формирование почечного поражения, как и вовлечение других органов-мишеней при ожирении, определяется участием не только лептина, но и других адипокинов [29]. Наряду с лептином функцию эндотелия способен нарушать продуцируемый адипоцитами гормон резистин, также принимающий участие в формировании феномена ИР. Установлено, что стимуляция резистином эндотелиоцитов сопровождается существенным снижением экспрессии ими эндотелиальной NO-синтазы [40], а при ХБП рост плазменной концентрации резистина четко сопряжен со снижением СКФ [29].

Кроме того, центральной причиной, способствующей увеличению градиента транскапиллярного давления в нефроне и формированию внутриклубочковой гипертензии, является высокая активность локально-почечной ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и ее основного компонента – ангиотензина (АТ) II в ответ на потерю почечной массы [29]. АТ II стимулирует пролиферацию мезангиальных клеток и продукцию ими коллагенов, факторов хемотаксиса, провоцирующих макрофагальную инфильтрацию, тубулоинтерстициальное воспаление и способствующих прогрессированию нефросклероза. АТ II стимулирует NAD(P)H-оксидазу, что ведет к образованию супероксид-аниона и усугублению эндотелиальной дисфункции с дальнейшим ремоделированием сосудистой стенки и прогрессированием атеросклеротического процесса [41, 42].

Нефропротективные свойства АГП

Возможности предотвращения прогрессирования ХБП и снижения сердечно-сосудистого риска у больных с МС и АГ прежде всего зависят от достижения и поддержания целевого уровня АД < 140/90 мм рт. ст. [1, 7, 8]. С этой целью используются все 5 основных классов АГП, а также дополнительные классы, прежде всего агонисты имидазолиновых рецепторов (моксонидин). Однако следует помнить, что таким больным уже на старте лечения показана комбинированная антигипертензивная терапия [1, 7, 8].

Существует несколько механизмов осуществления нефропротективного эффекта АГП [29]:

- адекватное снижение АД;
- предотвращение развития и/или уменьшение клубочковой гипертензии;
- подавление гипертрофических и пролиферативных процессов в клубочке;
- улучшение эндотелиальной дисфункции;
- уменьшение протеинурии как независимого фактора прогрессирования нефропатии.

Потенциальные воздействия основных классов АГП на параметры функционирования почек представлены в таблице.

Препаратами первого ряда для лечения больных АГ и МС, а также с поражением почек являются блокаторы РАС [1, 7, 8]. Во многих крупномасштабных исследованиях продемонстрирована способность ИАПФ уменьшать выраженность протеинурии, в том числе приводить

к исчезновению МАУ [43–47]. Способность ИАПФ уменьшать экскрецию белков с мочой была показана и в работе, прицельно изучавшей ассоциированную с ожирением нефропатию [43], позже она была подтверждена результатами других экспериментальных [44], а также клинических [45–47] исследований. С учетом несомненного участия компонентов РАС, прежде всего АТ II, в становлении эндотелиальной дисфункции у больных с ожирением применение этих препаратов является одной из наиболее действенных стратегий лечения ассоциированной с ожирением нефропатии. Другим классом АГП, влияющим на РАС и доказавшим свои нефропротективные свойства, являются БРА [1, 7, 8].

Для оценки антипротеинурической эффективности БРА и ИАПФ в сравнении с плацебо и другими АГП был проведен метаанализ 49 рандомизированных клинических исследований у пациентов с СД и другой почечной патологией, имевших МАУ и протеинурию [48]. Его результаты свидетельствуют о том, что монотерапия БРА приводит к уменьшению протеинурии в сравнении с плацебо и АК независимо от степени ее выраженности и причин возникновения. Антипротеинурический эффект БРА сопоставим по силе с эффективностью ИАПФ [48].

Крупных исследований, посвященных оценке нефропротективных свойств β -АБ, практически не проводилось. Опубликованы результаты только одного исследования – YESTONO, в котором было показано достоверное уменьшение МАУ на фоне лечения небивололом у больных АГ и СД типа 2 [49]. Необходимость использования диуретиков при лечении больных с поражением почек связана с увеличением объема внеклеточной жидкости. Во многих исследованиях с использованием ИАПФ и БРА необходимость назначения диуретиков была обусловлена недостижением целевых цифр АД. Доказанными являются нефропротективные свойства у тиазидоподобного диуретика индапамида ретард – исследование NESTOR (NatriliX SR versus Enalapril Study in hypertensive Type 2 diabetics with Microalbuminuria) [50].

Среди АК выделяют препараты дигидропиридинового ряда (нифедипин, фелодипин, амлодипин, лерканидипин) и недигидропиридинового ряда (верапамил и дилтиазем) [51]. Нефропротективными свойствами обладают лишь отдельные представители дигидропиридиновых АК [52–55]. Наиболее доказанным в плане наличия нефропротективных свойств является недигидропиридиновый АК верапамил.

Нефропротективные свойства верапамила в комбинации с трандолаприлом были выявлены в крупном рандомизированном клиническом исследовании BENEDICT (Bergamo NEphrologic Diabetes Complications Trial) с участием 1204 пациентов с СД типа 2, АГ и без МАУ [56]. Целью исследования было оценить, предупреждают ли ИАПФ и недигидропиридиновые АК (в виде монотерапии или в комбинации) появление МАУ у лиц с АГ, СД типа 2 и изначально нормальной экскрецией белка с мочой. Исследование BENEDICT было многоцентровым двойным слепым плацебо-контролируемым рандомизированным. В него были включены 1204 пациента в возрасте 40 лет и старше, которые страдали СД 2 типа и АГ (АД $\geq 130/85$ мм рт. ст.), однако с отсутствием признаков нарушения функции почек (ночная экскреция альбумина менее 20 мкг/мин при двух последовательных измерениях, уровень креатинина сыворотки крови не более 133 мкмоль/л) [56].

В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном перекрестном исследовании сравнивали антипротеинурический эффект 6-недельного лечения верапамилем SR (360 мг/сут), трандолаприлом (4 мг/сут) и их фиксированной комбинации (2/180 мг/сут) у пациентов с протеинурией 6,6 (5,1–8,8) г в день без СД [57]. Антипротеинурический эффект верапамила составил 12%.

В рандомизированном проспективном исследовании Bakris-Nephroprotection Study изучалось влияние ИАПФ (лизиноприл), недигидропиридиновых АК (верапамил SR,

Влияние основных классов АГП на функцию почек

	СКФ	Эффективный почечный плазматок	Почечный кровоток	Сопротивление почечных сосудов	Внутриклубочковое давление	Экскреция альбумина
Диуретики, кроме индапамида	↓	↓	↓	↑	↑	↑
β-АБ	→↓	→↓	→↓	↑→	?	?
АК	↑	↑	↑→	↓	→↓	→↓
ИАПФ	↓	↑	↑→	↓	↓	↓
БРА	↓	↑	↑→	↓	↓	↓

Примечание. ↓ – уменьшение, ↑ – увеличение, ↑→ – отсутствие эффекта, ? – нет данных.

дилтиазем SR) и β-АБ (атенолол) на почечную функцию и прогноз у больных АГ в сочетании с диабетической нефропатией [58]. Все препараты в одинаковой степени снижали АД. Лизиноприл уменьшал протеинурию на 59%, недигидропиридиновые АК – на 42%, атенолол – лишь на 9%. Ежегодная степень снижения клиренса креатинина составила соответственно -0,98, -1,44 и -3,48 мл/мин/1,73. Авторы сделали вывод о том, что нефропротективный эффект верапамила SR сопоставим с таковым у ИАПФ лизиноприла и достоверно превосходит атенолол.

Возможность использования верапамила в качестве нефропротектора обусловлена его более благоприятным влиянием на почечную гемодинамику, чем АК дигидропиридинового ряда. В отличие от последних он расширяет не только афферентные, но и эфферентные артериолы почечных клубочков, не повышая внутриклубочковое гидравлическое давление. Наблюдается благоприятное для почек снижение внутриклубочкового давления, уменьшается экскреция альбумина с мочой (на 30–45% у больных диабетической нефропатией) [59]. Таким образом, нефропротективные эффекты верапамила и ингибиторов во многом сходны: расширение эфферентных артериол почечных клубочков, снижение повышенного внутриклубочкового гидравлического давления, уменьшение экскреции альбумина с мочой, торможение развития гломерулосклероза.

Однако есть и другие механизмы нефропротективного действия верапамила. Так, он уменьшает эндотелиальную дисфункцию [60], которая является одним из центральных патогенетических механизмов возникновения и прогрессирования поражения почек, о чем уже было сказано выше. Исследование, проведенное с участием больных АГ, показало, что длительная терапия (6 мес) верапамилем (240 мг/сут) улучшала функцию эндотелия и микроциркуляцию в предплечье [60]. Кроме того, он препятствует прохождению ионов кальция в клетку и тем самым предупреждает развитие кальциноза и, следовательно, прогрессирование ХБП [61].

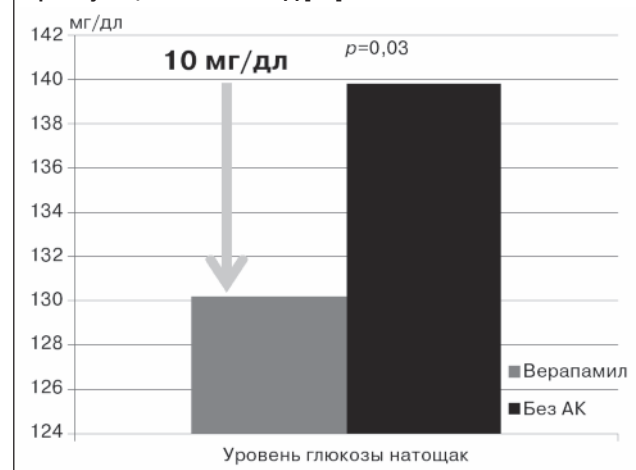
Наконец, верапамил обладает положительными эффектами на углеводный и липидный обмен, что также способствует нефропротекции. Ученые Бирмингемского университета Алабамы (США) исследовали баз данных национального когортного исследования REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) в период с 2003 по 2007 г. (см. рисунок) [62]. Они проанализировали связь между приемом препаратов АК и верапамилем и уровнем глюкозы крови у 4978 пациентов с СД. Среди указанной популяции больных 29,6% получали АК, 3,4% из которых – верапамил. Скорректированные результаты показали, что среди пациентов, принимавших любые АК, уровень глюкозы крови натошак был на 5 мг/дл меньше, чем среди не принимавших АК. У пациентов, которые принимали верапамил, уровень глюкозы крови натошак был на 10 мг/дл ниже в сравнении с больными, принимавшими другие АК. Имеются данные, согласно которым верапамил повышает толерантность к глюкозе у больных СД типа 2 [8]. В исследовании SLIP (Study on Lipids with Isoptin Press) изучалось влияние верапа-

мила SR и эналаприла на показатели липидного обмена у больных АГ [52]. Оба препарата оказались одинаково эффективными в отношении снижения уровня АД. Как верапамил SR, так и эналаприл снижали содержание общего ХС, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности в сыворотке крови, однако только на фоне лечения верапамилем SR происходило увеличение содержания липопротеидов высокой плотности.

Учитывая то, что больные АГ и МС должны уже на старте лечения получать комбинированную антигипертензивную терапию, очень важным с клинической точки зрения считается тот факт, что комбинация ИАПФ (или БРА) с АК, в том числе с верапамилем, является наиболее предпочтительной, особенно если у больного имеется поражение почек [7, 8]. Следует упомянуть, что есть и фиксированная комбинация – препарат Тарка (ИАПФ трандолаприл и недигидропиридиновый АК верапамил). Верапамил также можно комбинировать с диуретиками, антагонистами имидазольных рецепторов и даже дигидропиридиновыми АК [1, 2, 7, 8, 11]. Нельзя комбинировать верапамил с β-АБ.

Таким образом, МС является широко распространенной патологией, и при его наличии повышается риск развития сердечно-сосудистых осложнений, а также сердечно-сосудистой и общей смертности. Сочетание МС с АГ приводит к большей частоте поражений органов-мишеней, в том числе почек (МАУ и/или стойкое снижение СКФ), и тем самым еще сильнее увеличивает сердечно-сосудистый риск. Препаратами первого ряда для лечения больных АГ, МС и с поражением почек являются блокаторы РАС в комбинации с АК, особенно недигидропиридинового ряда (верапамил и др.) и/или агонистами имидазольных рецепторов. Возможно использование диуретиков и высокоселективных β-АБ (при необходимости). При выборе группы антигипертензивных лекарственных средств и препарата внутри группы необходимо учитывать наличие доказательной базы в отношении нефропротекции и влияние на метаболические параметры.

Терапия верапамилем сопровождается снижением глюкозы крови у пациентов с АГ и СД [62].



Литература/References

1. Чазова И.Е., Недогода С.В., Жернакова Ю.В. и др. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями. Кардиологический вестн. 2014; IX (XXI, 1: 4–57. / Chazova I.E., Nedogoda S.V., Zhernakova Yu.V. i dr. Rekomendatsii po vedeniiu bol'nykh arterial'noi gipertoniei s metabolicheskimi narusheniiami. *Kardiologicheskii vestn.* 2014; IX (XXI, 1: 4–57. [in Russian]
2. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009; 6 (Прил. 2): 1–29. / Rekomendatsii ekspertov Vserossiiskogo nauchnogo obshchestva kardiologov po diagnostike i lecheniiu metabolicheskogo sindroma. *Vtoroi peresmotr. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika.* 2009; 6 (Прил. 2): 1–29. [in Russian]
3. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287 (3): 356–9.
4. Ротарь О.П., Либис Р.А., Исаева Е.Н. и др. Распространенность метаболического синдрома в разных городах РФ. Рос. кардиол. журн. 2012; 2: 55–62. / Rotar' O.P., Libis R.A., Isaeva E.N. i dr. Rasprostranennost' metabolicheskogo sindroma v raznykh gorodakh RF. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2012; 2: 55–62. [in Russian]
5. Mursu J, Virtanen JK, Tuomainen T-P et al. Intake of fruits, berries and vegetables and the risk of type 2 diabetes: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Am J Epidemiol* 1998; 148: 445–51.
6. Toole JF, Chambless LE, Heiss G et al. *Ann Epidemiol* 1993; 3 (5): 500–3.
7. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Кардиологический вестн. 2015; 1: 3–30. / Klinicheskie rekomendatsii. Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertonii. *Kardiologicheskii vestn.* 2015; 1: 3–30. [in Russian]
8. 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.
9. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201–7.
10. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2003; 3: 32–8. / Chazova I.E., Mychka V.B. Metabolicheskii sindrom. *Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika.* 2003; 3: 32–8. [in Russian]
11. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации. 4-я редакция. Системные гипертензии. 2010; 7 (3): 5–26. / Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii. Rossiiskie rekomendatsii. 4-ia redaktsiia. *Systemic Hypertension.* 2010; 7 (3): 5–26. [in Russian]
12. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA* 2012; 307: 1941–51.
13. Levey AS, Eckardt KU, Tsakamoto Y et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67: 2089–100.
14. Redon J, Williams B. Microalbuminuria in essential hypertension: redefining the threshold. *J Hypertens* 2002; 20: 353–5.
15. De Leeuw PW, Ruijter LM, Palmer CR et al. Clinical significance of renal function in hypertensive patients at high risk: results from the INSIGHT trial. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2459–64.
16. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108: 2154–69.
17. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286: 421–6.
18. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. Executive summary. *Am J Kid Dis* 2004; 43 (Suppl. 1): S16–S33.
19. Arnlov J, Evans JC, Meigs JB et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005; 112: 969–75.
20. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; 106: 1777–82.
21. Ninomiya T, Perkovic V, de Zeeuw D et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1813–21.
22. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 2073–81.
23. Segura J, Rulope LM, Zanchetti A. On the importance of estimating renal function for cardiovascular risk assessment. *J Hypertens* 2004; 22: 1635–9.
24. Rahman M, Pressel S, Davis BR et al. Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006; 144: 172–80.
25. Chen J, Muntner P, Hamm L et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. Adults. *Ann Intern Med* 2004; 140: 167–74.
26. Iseki K, Ikemiya Y, Kinjo K et al. Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. *Kidney Int* 2004; 65 (5): 1870–6.
27. Gelber RP, Kurth T, Kausz AT et al. Association between body mass index and CKD in apparently healthy men. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 871–80.
28. Wang Y, Cheng X et al. Association between obesity and kidney diseases: A systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* 2008; 73: 18–23.
29. Сагинава Е.А., Галлямов М.Г., Северова М.М. Современные представления о поражении почек при ожирении. *Клин. нефрология.* 2010; 2. / Saginova E.A., Gallyamov M.G., Severova M.M. Sovremennye predstavleniia o porazhenii почек pri ozhireнии. *Klin. nefrologiia.* 2010; 2. [in Russian]
30. Wolf G. Obesity and renal hemodynamics. *Contrib Nephrol* 2006; 151: 184–202.
31. Сагинава Е.А., Федорова Е.Ю., Фомин В.В. и др. Формирование поражения почек у больных ожирением. *Тер. архив.* 2006; 78 (5): 36–41. / Saginova E.A., Fedorova E.Yu., Fomin V.V. i dr. Formirovanie porazheniia почек u bol'nykh ozhireniem. *Ter. arkhiv.* 2006; 78 (5): 36–41. [in Russian]
32. Despres J-P, Lemieux I, Prud'homme D. Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *BMJ* 2001; 322: 716–20.
33. Hall JE, Brands MW, Henegar JR. Mechanisms of hypertension and kidney disease in obesity. *Ann NY Acad Sci* 1999; 892: 91–107.
34. Witek A, Kokot F, Chudek J et al. The adipose tissue – a novel endocrine organ of interest to the nephrologist. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 191–5.
35. Gunter W, Sheldon C, Han DC et al. Leptin and renal disease. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 1–11.
36. Wolf G, Ziyadeh FN. Leptin and renal fibrosis. *Contrib Nephrol* 2006; 151: 175–83.
37. Stam E, van Guldener C, Becker A et al. Endothelial dysfunction contributes to renal function-associated cardiovascular mortality in a population with mild renal insufficiency: the Hoorn study. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 537–45.
38. Мухин Н.А., Моисеев В.С. Кардиоренальные соотношения и риск сердечно-сосудистых заболеваний. *Вестн. РАМН.* 2003; 11: 50–5. / Mukhin N.A., Moiseev V.S. Kardiorenal'nye sootnosheniia i risk serdechno-sosudistykh zabolevanii. *Vestn. RAMN.* 2003; 11: 50–5. [in Russian]
39. Yuyun M, Alder AJ, Wareham NJ. What is the evidence that microalbuminuria is a predictor of cardiovascular disease events. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14: 271–6.
40. Kougias P, Chai H, Lin PH et al. Adipocyte-derived cytokine resistin causes endothelial dysfunction of porcine coronary arteries. *J Vasc Surg* 2005; 41: 691–8.
41. Schiffrin EL, Touyz RM. From bedside to bench to bedside: role of renin-angiotensin-aldosterone system in remodeling of resistance arteries in hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287: H435–H446.
42. Touyz RM, Schiffrin EL. Reactive oxygen species in vascular biology: implications in hypertension. *Histochem Cell Biol* 2004; 122: 339–52.
43. Praga M, Hernandez E, Morales E et al. Clinical features and long-term outcome of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (9): 1790–8.
44. Blanco S, Vaquero M, Gomez-Guerrero C et al. Potential role of angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins on early podocyte damage in a model of type 2 diabetes mellitus, obesity, and mild hypertension. *Am J Hypertens* 2005; 18 (4 Pt. 1): 557–65.
45. Geluk CA, Asselbergs FW, Hillege HL et al. Impact of statins in microalbuminuric subjects with the metabolic syndrome: a substudy of the PREVEND Intervention Trial. *Eur Heart J* 2005; 26 (13): 1314–20.
46. Asselbergs FW, Diercks GFH, Hillege HL et al. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation* 2004; 110: 2809–16.
47. Mann JFE, Gerstein HC, Pogue J et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001; 134: 629–36.
48. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JFE. Meta-analysis: Effect of Monotherapy and Combination Therapy with Inhibitors of the Renin-Angiotensin System on Proteinuria in Renal Disease. *Ann Intern Med* 2008; 148: 30–48.
49. Schmidt AC, Graf C, Brixius K et al. Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. The YESTONO Study. *Clin Drug Inv* 2007; 27 (12): 841–9.

50. Marre M, Puig JG, Kokot F et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NE-STOR Study. *J Hypertens* 2004; 22 (8): 1613–22.
51. Кукеc B.Г., Остроумова О.Д., Стародубцев А.К. Антагонисты кальция: современные аспекты применения в кардиологии. *Consilium Medicum*. 2006; 8 (11): 113–7. / Kukes V.G., Ostroumova O.D., Starodubtsev A.K. Antagonisty kal'tsiia: sovremennye aspekty primeneniia v kardiologii. *Consilium Medicum*. 2006; 8 (11): 113–7. [in Russian]
52. Herlitz H, Harris K, Risler T et al. The effects of an ACE inhibitor and a calcium antagonist on the progression of renal disease: the Nephros Study. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2158–65.
53. Vestra MD, Pozza G, Mosca A et al. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive Type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL study (Diabete, Ipertensione, Albuminuria, Lercanidipina). *Diab Nutr Metab* 2004; 17: 259–66.
54. Robles NR, Ocon J, Gomez CF et al. Lercanidipine in patients with chronic renal failure: the ZAFRA study. *Ren Fail* 2005; 27 (1):73–80.
55. Остроумова О.Д., Максимов М.Л., Копченков И.И. Антагонист кальция третьего поколения лерканидипин: новые возможности в лечении артериальной гипертензии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013; 1: 79–85. / Ostroumova O.D., Maksimov M.L., Kopchenov I.I. Antagonist kal'tsiia tret'ego pokoleniia lerkanidipin: novye vozmozhnosti v lechenii arterial'noi gipertonii. *Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii*. 2013; 1: 79–85. [in Russian]
56. Ruggerenti P, Fassi A, Ilieva AP et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351 (19): 1941–51.
57. Hemmelder MH, de Zeeuw D, de Jong PE. Antiproteinuric efficacy of verapamil in comparison to trandolapril in non-diabetic renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (1): 98–104.
58. BakrisGI, Copley JB, Vicknair N et al. Verapamil SR has similar nephroprotective properties to Lisinopril and is significantly better in comparison to atenolol. *Kidney Int* 1996; 50: 1641–59.
59. Bakris G, Weir M, de Quattro V et al. Renal, hemodynamic and antiproteinuric response to an ACE inhibitor trandolapril or calcium antagonist verapamil alone or in fixed combination in patients with diabetic nephropathy: A randomized multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 1546–52.
60. Versari D, Virdis A, Ghiadoni L et al. Effect of verapamil, trandolapril and their combination on vascular function and structure in essential hypertensive patients. *Atherosclerosis* 2009; 205 (1): 214–20.
61. Goligorsky MS, Chaimovitz C, Rapaport J et al. Calcium metabolism in uremic nephrocalcinosis: preventive effect of verapamil. *Kidney Int* 1995; 27: 774–9.
62. Khodneva Y et al. Calcium channel blocker use is associated with lower fasting serum glucose among adults with diabetes from the REGARDS study. *Diabetes Res Clin Pract* 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2016.01.021>
63. Andersson D, Rojdmarm S. Improvement of glucose tolerance by verapamil in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Acta Med Scand* 1981; 210 (1–2): 27–33.
64. Libretti A, Catalano M. Lipid profile during antihypertensive treatment. The SLIP Study Group. *Study on Lipids with Isoptin Press. Drugs* 1993; 46 (Suppl. 2): 16–23.

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

Зыкова Александра Алексеевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: alexandra-z@mail.ru

Максимов Максим Леонидович – д-р мед. наук, проф. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: maksim_maksimov@mail.ru

Антагонисты кальция в фармакотерапии у пациентов с сочетанной кардиальной патологией: приоритеты рекомендаций в реальной клинической практике

О.Г.Компаниец¹, Р.М.Линчак², Г.Г.Кетова³

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;

³ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России. 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

В статье обсуждаются проблемы применения антагонистов кальция (АК) в реальной клинической практике. Тактика врачей в назначении АК свидетельствует о соблюдении основных рекомендаций фармакотерапии пациентов с артериальной гипертензией. Подчеркивается целесообразность применения дигидропиридиновых АК как средств с оптимальным сочетанием эффективности и безопасности у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии, стенокардии и хронической сердечной недостаточности. Обсуждаются результаты исследований клинической эффективности фелодипина в сочетанной кардиальной патологии с когнитивными нарушениями.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, антагонисты кальция, фелодипин, клиническое применение.

✉olga-kompaniets1@yandex.ru

Для цитирования: Компаниец О.Г., Линчак Р.М., Кетова Г.Г. Антагонисты кальция в фармакотерапии у пациентов с сочетанной кардиальной патологией: приоритеты рекомендаций в реальной клинической практике. Системные гипертензии. 2016; 13 (2): 84–87.

Calcium antagonists in pharmacotherapy in patients with concomitant cardiac pathology: priorities of the recommendations in clinical practice

O.G.Kompaniets¹, R.M.Linchak², G.G.Ketova³

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. 101000, Russian Federation, Moscow, Petroverigskii per., d. 10, str. 3;

³South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 454092, Russian Federation, Chelyabinsk, ul. Vorovskogo, d. 64

The article discusses the problem of using calcium antagonists in clinical practice. Physicians' judgments in prescribing calcium antagonists showed its compliance with current guidelines for the treatment of hypertension. Emphasizes the feasibility of dihydropyridine calcium antagonists as efficacy and safety tools in patients with combination of arterial hypertension, stable angina and chronic heart failure. The article discusses the results of clinical efficacy studies of felodipine in a combined cardiac pathology with cognitive impairment.

Key words: cardiovascular disease, calcium antagonists, felodipine, clinical use.

✉olga-kompaniets1@yandex.ru

For citation: Kompaniets O.G., Linchak R.M., Ketova G.G. Calcium antagonists in pharmacotherapy in patients with concomitant cardiac pathology: priorities of the recommendations in clinical practice. Systemic Hypertension. 2016; 13 (2): 84–87.

Антагонисты кальция (АК), используемые в клинической практике более 40 лет, в значительной степени расширили возможности лечения больных с сердечно-сосудистой патологией, в частности с артериальной гипертензией (АГ). Антигипертензивное действие АК обусловлено снижением общего периферического сопротивления, уменьшением силы и частоты сердечных сокращений, уменьшением чувствительности артериальных сосудов к эндогенным влияниям норадреналина, вазопрессина, гистамина, серотонина, ацетилхолина, снижением постнагрузки на сердце [1]. АК относятся к метаболически нейтральным препаратам, что делает их привлекательными для пациентов с нарушенным липидным, углеводным и пуриновым обменом. Европейские рекомендации по диагностике и лечению АГ 2013 г. включают этот клинко-фармакологический класс в группу основных антигипертензивных препаратов наряду с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), диуретиками, β-адреноблокаторами и блокаторами ангиотензиновых рецепторов [2]. В то же время в процессе экспертной оценки фармакотерапии, назначенной врачами амбулаторного звена пациентам с АГ, неоднократно выявлялись некорректные рекомендации АК и/или недостаточное понимание фармакотерапевтических возможностей, нюансов безопасности применения этой клинко-фармакологической группы препаратов, особенно у пациентов с полиморбидной патологией.

Цель данной работы – систематизация и анализ приоритетов использования АК у пациентов с АГ в реальной клинической практике врачей амбулаторного звена.

Методы исследования

Проведена выкопировка данных из первичной медицинской документации пациентов: медицинская карта амбулаторного больного (форма №025/у-87), медицинская карта стационарного пациента (история болезни, форма №003/у-80). Последовательно была сформирована ретроспективная выборка за 2012–2016 гг. из 690 пациентов с гипертонической болезнью 36–87 лет (средний возраст 64,2±13,1 года), из них 258 мужчин и 432 женщины. Анализу подверглись структура назначений, особенности применения этой группы препаратов у пациентов с сочетанной кардиальной патологией.

Результаты и обсуждение

В исследованной группе пациентов короткодействующий нифедипин рекомендовался 28,6% пациентов для купирования гипертонических кризов. С целью постоянного контроля артериального давления (АД) получали АК 134 (19,4%) пациента, во всех случаях только пролонгированного действия. Распределение дигидропиридиновых и недигидропиридиновых АК составило 69,4 и 30,6% соответственно. Приоритеты выбора врачей среди дигидропиридиновых АК – амлодипин (43,0%), фелодипин (22,5%), пролонгированные формы нифедипина (28,2%), леркандипин (6,5%). АК недигидропиридинового ряда представлены верапамилом (70,7%) и дилтиаземом (29,3%).

Несмотря на сопоставимость показаний к дигидропиридиновым и недигидропиридиновым АК, наблюдается существенно больший вклад дигидропиридиновых АК в структуру назначений врачей, что, несомненно, связано с

преимуществами в количестве и результатах многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, а также детерминируется общеизвестными отличиями в фармакодинамике и противопоказаниях этих подгрупп АК [3, 4]. В частности, существенное ограничение применения верапамила и дилтиазема накладывает наличие у пациента хронической сердечной недостаточности (ХСН). Механизм, ответственный за отсутствие эффекта или клиническое ухудшение, сопровождающее недигидропиридиновые АК у пациентов с ХСН, связан прежде всего с отрицательным инотропным эффектом. Основной точкой приложения всех препаратов данной группы являются медленные кальциевые каналы, по которым ионы кальция переходят внутрь клеток сократительного миокарда [5]. В присутствии ионов кальция происходит взаимодействие актина и миозина, обеспечивающее сократимость миокарда, соответственно, снижение кальция в клетках существенно уменьшает силу сокращения и ударный объем сердца. Дигидропиридиновые АК имеют большую вазоселективность и уровень рефлекторной активации симпатoadренальной системы в ответ на снижение периферического сопротивления. Этот механизм обеспечивает сохранность силы сокращения и, как следствие, отсутствие противопоказания у пациентов с сердечной недостаточностью.

О понимании и знании этого факта врачами свидетельствуют следующие данные: в группе пациентов с назначенными дигидропиридиновыми АК у 45,2% имелась ХСН, в то время как только 4 человека с ХСН получали верапамил, при этом 3 из них имели ХСН не выше стадии II(A), что допускается инструкцией к [5]. В то же время в подгруппе пациентов, которым назначены недигидропиридиновые АК, существенно больше доля сопутствующих бронхообструктивных заболеваний, в частности, хроническая обструктивная болезнь легких или бронхиальная астма имеются в диагнозе у 1/3 пациентов. Приоритет выбора врачами верапамила и дилтиазема в сравнении с дигидропиридиновыми АК в данных клинических ситуациях оправдан наличием тахиформ нарушения ритма, противопоказаний к β -адреноблокаторам из-за бронхоконстрикторного побочного эффекта. β -Адреноблокаторы достоверно снижают риск смерти [6], поэтому терапию ХСН, согласно отечественным и международным рекомендациям [7–9], следует начинать с этой группы препаратов и ИАПФ, увеличивая дозы до максимально переносимых, и при невозможности дальнейшей титрации доз β -адреноблокатора присоединять к лечению ивабрадин, но не АК. В нашем исследовании только в одном случае назначен противопоказанный при ХСН II(B) АК верапамил. В то же время имелось существенное недоназначение ивабрадина в качестве препарата, необходимого при АГ, осложненной ХСН с низкой фракцией выброса и частотой сердечных сокращений выше 70 уд/мин. Комбинация АК дигидропиридинового ряда с ивабрадином допускается. Сочетание ивабрадина, назначенного по любому своему показанию (ишемическая болезнь сердца – ИБС, ХСН), совместно с недигидропиридинами допустимо только с осторожностью при условии дополнительного контроля электрокардиограммы (ЭКГ) [5].

В нашем исследовании 6 пациентов с АГ и ИБС получали верапамил и ивабрадин без последующего направления ЭКГ в течение нескольких месяцев и, помимо этого, 2 из них имели бессимптомное удлинение интервала QT, что повышает риски тяжелых нарушений ритма этой комбинации. Дигидропиридиновые АК имеют преимущество в допустимости этой потенциально проаритмогенной схемы лекарственных средств у пациента с сопутствующей патологией. Кроме того, в комбинациях с применением ивабрадина и других препаратов, удлиняющих QT (амиодарон, фторхинолоны, макролиды и т.д.) важно остановиться на диуретике, в отличие от, например, индапамида, не имеющего свойства удлинения интервала QT и не вызывающего выраженной гипокалиемии. В частности,

имеются данные об отсутствии клинически значимого снижения концентрации калия в крови на фоне торасемида [11]; в литературе обсуждается потенциальное антиаритмогенное действие препарата, которое, как предполагается, осуществляется за счет уменьшения фиброза миокарда и его жесткости, антиальдостеронового механизма, улучшения функции левого желудочка, что в совокупности способно уменьшить риск развития желудочковых и предсердных тахикардий [12]. В России зарегистрирован качественный генерик торасемида – Диувер с оптимальной фармакоэкономической доступностью [13], хорошим профилем эффективности и безопасности у пациентов как с АГ, так и с ХСН.

В отношении безопасности и эффективности дигидропиридиновых АК проведен ряд авторитетных многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, позволяющих широко назначать эту группу лекарственных средств. Снижение вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений и увеличение продолжительности жизни больных, в том числе существенное уменьшение вероятности развития ишемического инсульта и деменции при длительном применении препаратов, достигнуты в исследованиях HOT, INSIGHT, STOP-2, Syst-China, STONE, ALLHAT, INVEST Syst-Eur. В исследовании STOP Hypertension-2 [14] у больных, принимающих фелодипин для контроля АД, отмечена самая низкая частота развития смертельных и несмертельных инсультов. Генерик фелодипина назначался в крупном рандомизированном исследовании FEVER [15]. Небольшие дозы фелодипина добавлялись к гипотензивной терапии гидрохлортиазидом. Результаты свидетельствуют о том, что добавление даже небольших доз фелодипина по сравнению с плацебо приводит к значительному снижению риска развития инсульта и общей смертности у больных АГ. В исследовании Т.В.Фовановой и соавт. [16] показан выраженный гипотензивный эффект у больных с гипертонической болезнью как в период подбора дозы, так и при последующем наблюдении, более 90% пациентов отметили улучшение самочувствия на фоне терапии фелодипином. На фоне длительной терапии фелодипином отмечено достоверное улучшение комплаентности в группе пациентов с низкой приверженностью лечению.

Широкому использованию АК в клинической практике способствует антиишемическая и антиангинальная эффективность [4, 17, 18]. АК вызывают улучшение перфузии миокарда при ишемии вследствие купирования и предупреждения спазма коронарных артерий и снижения их сопротивления [5]. В нашем исследовании среди пациентов, получающих АК, ИБС указана в диагнозе у 53,7%. В общей выборке ИБС составила 36,2%. У 26 пациентов с ИБС, не принимающих АК, функциональный класс стенокардии выше I, что предполагает усиление антиангинальной терапии. С учетом факта применения у

большинства из них β -адреноблокатора целесообразно оптимизировать лечение подключением дигидропиридинового АК [17, 19].

Пациенты с ГБ и ИБС относятся к группе очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, что требует обязательного назначения статинов. Необходимо помнить, что АК неоднозначно взаимодействуют со статинами. В частности, на фоне амлодипина 10 мг необходимо ограничить дозу симвастатина не более 20 мг/сут [5]. Кроме того, возможно при необходимости комбинации дигидропиридина и высокой дозы симвастатина предпочесть фелодипин, не накладывающий ограничение на дозу этого препарата, либо выбирать из статинов аторвастатин или розувастатин.

Особое внимание для анализа рациональности примененных комбинаций привлекает группа пожилых пациентов, отличающаяся нарушением функционирования органов биотрансформации и элиминации и высоким уровнем коморбидности. В нашем исследовании в группе лиц, принимающих АК, старше 65 лет 36 пациентов. Более 1/2 имели в диагнозе запись о наличии дисциркуляторной энцефалопатии атеросклеротического или гипертонического генеза. Получали нейротропную терапию 47,2% больных, из них 4 пациента принимали хорошо изученную для такой клинической ситуации комбинацию фелодипина и Мексикора. В исследовании А.П.Бабкина и Т.Л.Курбатовой [20] изучена динамика показателей суточного мониторирования АД и когнитивных нарушений у пациентов с АГ пожилого возраста при комбинированной антигипертензивной терапии в сочетании с Мексикором. Пациенты, получавшие фелодипин, достигли целевого уровня АД в 47,6%. Включение в комплексную антигипертензивную терапию цитопротектора Мексикора способствовало уменьшению проявлений когнитивного дефицита у пациентов, получающих Равел и Лористу, на фоне которых достоверно улучшились когнитивные функции лишь при достижении целевого уровня АД. Важно отметить, что в группе фелодипина улучшение когнитивных функций по шкале MMSE произошло как у больных, достигших целевого уровня АД, так и не достигших его.

Таким образом, анализ литературы и тактики назначения врачей свидетельствует о существенных возможностях дигидропиридиновых АК в фармакотерапии АГ, сочетанной патологии АГ и ИБС, в комбинированной терапии с β -адреноблокаторами, допустимости применения при ХСН, в улучшении когнитивных функций. В целом назначение АК врачами амбулаторного звена соответствует рекомендательным документам. Необходимо большее внимание уделить назначению АК дигидропиридинового ряда пациентам с АГ и сопутствующей стенокардией, а также дополнительному контролю ЭКГ в случае назначения недигидропиридиновых АК в потенциально аритмогенных комбинациях кардиотропных препаратов.

Литература/References

1. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Антагонисты кальция. М., 1997. / Sidorenko B.A., Preobrazhenskii D.V. Antagonisty kal'tsiia. M., 1997. [in Russian]
2. 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/ehv151 (inpress).
3. Белоусов Ю.Б., Кукес В.Г., Лепакхин В.К., Петров В.И. Клиническая фармакология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. / Belousov Yu.B., Kukes V.G., Lepakhin V.K., Petrov V.I. Klinicheskaia farmakologiya. Natsional'noe rukovodstvo. M.: GEOTAR-Media, 2009. [in Russian]
4. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. XVII. М.: Видокс, 2016. / Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formuliarnaia sistema). Vyp. XVII. M.: Vidoks, 2016. [in Russian]
5. Государственный реестр лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru/> / Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. <http://grls.rosminzdrav.ru/> [in Russian]
6. Шалаев С.В., Кремнева Л.В., Абатурова О.В. Пульсурежающая терапия в лечении хронической сердечной недостаточности. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015; 11 (1): 79–84. / Shalaev S.V., Kremneva L.V., Abaturova O.V. Pul'ssurezhaiushchaia terapiia v lechenii khronicheskoi serdечноi nedostatochnosti. Ratsion. farmakoterapiia v kardiologii. 2015; 11 (1): 79–84. [in Russian]
7. 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.
8. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Сердечная недостаточность. 2013; 14; 7 (81): 379–472. / Natsional'nye rekomendatsii OSSH, RKO i RNOMOT po diagnostike i lecheniiu KhSN (chetvertyi peresmotr). Serdechnaia nedostatochnost'. 2013; 14; 7 (81): 379–472. [in Russian]
9. 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., Poliakov D.S. β -Adrenoblockatory: nerealizovannost' zadach ili negotovnost' vrachei v Rossiiskoi Federatsii k optimizatsii lecheniia? Systemic Hypertension. 2014; 10 (1): 56–63. [in Russian]
10. Сычев Д.А., Умарова А.Р., Богдан З.А. Клинико-фармакологические аспекты применения торасемида при артериальной гипертензии. РМЖ. Кардиология.

- 2012; 4: 170–6. / Sychev D.A., Umarova A.R., Bogdan Z.A. Kliniko-farmakologicheskie aspekty primeneniia torasemida pri arterial'noi gipertenzii. RMZh. Kardiologiya. 2012; 4: 170–6. [in Russian]
11. Cosin J, Díez J. TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. Eur J Heart Fail 2002; 4 (4): 507–13.
12. Фомин И.В. Антиальдостероновое действие торасемида: случайность или необходимость? РМЖ. Кардиология. 2012; 14: 693–7. / Fomin I.V. Antial'dosteronovoe deistvie torasemida: sluchainost' ili neobkhodimost'? RMZh. Kardiologiya. 2012; 14: 693–7. [in Russian]
13. Пономарева А.И., Компаниец О.Г., Аверин Е.Е. Новые возможности фармакотерапии артериальной гипертензии. РМЖ. 2012; 25: 1–6. / Ponomareva A.I., Kompaniets O.G., Averin E.E. Novye vozmozhnosti farmakoterapii arterial'noi gipertenzii. RMZh. 2012; 25: 1–6. [in Russian]
14. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. Lancet 1999; 354: 1751–6.
15. Liu L, Zhang Y, Liu G et al. The Felodipine EVEnt Reduction (FEVER) study: A randomized long-term placebo controlled trial in Chinese hypertensive patients. J Hypertens 2005; 23: 2157–72.
16. Фофанова Т.В., Орлова Я.А., Патрушева И.Ф. и др. Фелодипин в амбулаторной практике: что может влиять на эффективность лечения и приверженность терапии больных артериальной гипертензией. РМЖ. 2009; 15 (5). / Fofanova T.V., Orlova Ya.A., Patrusheva I.F. i dr. Felodipin v ambulatornoi praktike: chto mozhet vliiat' na effektivnost' lecheniia i priverzhennost' terapii bol'nykh arterial'noi gipertenzii. RMZh. 2009; 15 (5). [in Russian]
17. 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]
18. Карпов Ю.А. Роль антагонистов кальция в лечении пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и ИБС. 2007; 13 (1): 27–33. / Karpov Yu.A. Rol' antagonistov kal'tsiia v lechenii patsientov s sochetaniem arterial'noi gipertenzii i IBS. 2007; 13 (1): 27–33. [in Russian]
19. Максимов М.Л. Рациональная фармакотерапия ишемической болезни сердца: β-адреноблокаторы и антагонисты кальция в лечении стабильной стенокардии. РМЖ. 2014; 2: 124–8. / Maksimov M.L. Ratsional'naia farmakoterapiia ishemicheskoi bolezni serdtsa: -adrenoblokatory i antagonisty kal'tsiia v lechenii stabil'noi stenokardii. RMZh. 2014; 2: 124–8. [in Russian]
20. Бабкин А.П., Курбатова Т.Л. Эффективность комбинированной антигипертензивной терапии в сочетании с цитопротектором мексикор у больных артериальной гипертензией пожилого возраста с когнитивными нарушениями. Медицинский совет. 2010; 9–10: 69–73. / Babkin A.P., Kurbatova T.L. Effektivnost' kombinirovannoi antigipertenzivnoi terapii v sochetanii s tsitoprotektorom meksikor u bol'nykh arterial'noi gipertenziei pozhilogo vozrasta s kognitivnymi narusheniiami. Meditsinskii sovet. 2010; 9–10: 69–73. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Компаниец Ольга Геннадьевна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии и функциональной диагностики ФПК и ППС ГБОУ ВПО КубГМУ. E-mail: olga-kompaniets1@yandex.ru

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

Кетова Галина Григорьевна – д-р мед. наук, проф. каф. поликлинической терапии и клинической фармакологии, зав. отд-нием клинической фармакологии клиники ФГБОУ ВО ЮГМУ

Оценка эффективности воспроизведенного селективного β_1 -адреноблокатора без внутренней симпатомиметической активности Бидоп® у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией

Л.И.Фейсханова[✉], А.А.Малов

ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России. 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

В статье оценивается эффективность терапии воспроизведенным препаратом Бидоп® (ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия), назначенным в целях улучшения диастолической функции и терапии сердечной недостаточности пациентов с гипертрофической кардиомиопатией с преимущественной гипертрофией межжелудочковой перегородки и симметричной концентрической формой в отсутствие обструкции выносящего тракта левого желудочка. Рассмотрено влияние наличия зон интрамиокардиального фиброза гипертрофированных отделов левого желудочка, выявленных с помощью отсроченного МРТ-контрастирования, на процесс активного расслабления миокарда.

Ключевые слова: β -адреноблокаторы, бисопролол, Бидоп, гипертрофическая кардиомиопатия.

[✉]ljuts@rambler.ru

Для цитирования: Фейсханова Л.И., Малов А.А. Оценка эффективности воспроизведенного селективного β_1 -адреноблокатора без внутренней симпатомиметической активности Бидоп® у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. Системные гипертензии. 2016; 13 (2): 88–90.

Evaluating of the effectiveness and safety of the reproduced selective β_1 -blocker without intrinsic sympathomimetic activity Bidop® in patients with hypertrophic cardiomyopathy

L.I. Feiskhanova[✉], A.A. Malov

Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 420012, Russian Federation, Kazan, ul. Butlerova, d. 49

The article assesses the effectiveness of therapy generics Bidop® production of Gedeon Richter (Hungary), designated to improve diastolic function, and treatment of heart failure of patients with hypertrophic cardiomyopathy with predominant hypertrophy of the interventricular septum and symmetrical concentric shape in the absence of obstruction of outflow tract of the left ventricle (LV). The effect of the presence of zones of intramyocardial fibrosis hypertrophied LV departments identified through MRI delayed contrast, to the process of active relaxation.

Key words: β -blockers, bisoprolol, Bidop, hypertrophic cardiomyopathy.

[✉]ljuts@rambler.ru

For citation: Feiskhanova L.I., Malov A.A. Evaluating of the effectiveness and safety of the reproduced selective β_1 -blocker without intrinsic sympathomimetic activity Bidop® in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Systemic Hypertension. 2016; 13 (2): 88–90.

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) является самым распространенным вариантом кардиомиопатий, встречающимся в общей популяции с частотой 1:500. Проведенные эпидемиологические исследования показали, что ГКМП одинаково часто встречается среди населения разных континентов [1].

На сегодняшний день установлено, что в основе формирования спектра клинических проявлений ГКМП лежат мутации в генах, кодирующие сократительные белки миокарда. Анатомически это приводит к формированию асимметричной гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) с возможным возникновением обструкции выносящего тракта левого желудочка (ЛЖТ), а функционально – к нарушению диастолической функции миокарда и электрической нестабильности [2]. Клиническим отражением нарастания прогрессирования заболевания могут быть развитие хронической сердечной недостаточности, рецидивирующие ишемические и синкопальные состояния. Диастолическая дисфункция – наиболее часто наблюдаемый синдром нарушения внутрисердечной гемодинамики у больных ГКМП. При исследовании у 90% пациентов выявляется как увеличение продолжительности расслабления за счет возрастания остаточного давления после завершения фазы изоволюметрического расслабления в период активной диастолы, так и повышение жесткости миокарда за счет гипертрофии, дезорганизации кардиомиоцитов и интерстициального фиброза в период пассивной диастолы [2, 3]. В то же время систолическая функция ЛЖ у этих пациентов обычно нормальная или повышенная, что является критерием увеличения сократимости миокарда.

Роль нарушений микроциркуляции миокарда в патогенезе ГКМП имеет особое значение и связана со значительным уменьшением плотности капиллярного русла, ЛЖТ и обструкцией выносящего тракта ЛЖ [2, 4]. Результаты многих исследований, посвященных сопоставлению нарушений перфузии с клиническими и эхокардиографическими данными у больных ГКМП, оказались противоречивыми. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов подходы к медикаментозной терапии ГКМП различны в зависимости от наличия или отсутствия обструкции выносящего тракта ЛЖ, нарушений ритма и систолической дисфункции ЛЖ. Симптоматическое лечение пациентов без признаков обструкции выносящего тракта ЛЖ, систолической обструкции полости ЛЖ и с сохраненной фракцией выброса – ФВ (ФВ ЛЖ > 50%) направлено в первую очередь на коррекцию клинических симптомов сердечной недостаточности II–IV функционального класса по NYHA. В качестве лекарственной терапии в этой группе пациентов для снижения диастолического давления и улучшения наполнения полости ЛЖ путем снижения частоты сердечных сокращений оправданно назначение β -адреноблокаторов, верапамила и дилтиазема (класс доказательности I, уровень B) [2, 5]. Особая роль им отводится в терапии пациентов с эпизодами ангинозных болей, спровоцированных нагрузкой. Известно, что при оценке прогрессирования ГКМП необходимо учитывать такой фактор, как возникновение стенокардии независимо от наличия атеросклеротических изменений коронарных артерий [1, 2, 6]. Тем не менее данные о влиянии длительной терапии различных β -адреноблокаторов в качестве фармакологиче-

ской коррекции нарушений ранней диастолы и ишемии миокарда неоднозначны [2, 7, 8].

Цель нашего исследования – изучение влияния и оценка эффективности проводимого консервативного лечения воспроизведенным препаратом биспролол Бидоп® (ОАО «Гедон Рихтер», Венгрия), назначаемым с целью коррекции параметров ранней диастолы у пациентов с ГКМП.

Материал и методы

В ходе 2-летнего наблюдения сформирована группа из 25 пациентов с верифицированным диагнозом ГКМП и наличием хронической сердечной недостаточности II–IV функционального класса по NYHA. Клинически пациенты характеризовались следующими жалобами кардиального характера: ощущение тяжести, покалывание, учащенное сердцебиение, связанные с физической нагрузкой. В исследование не были включены пациенты с ГКМП, клинической картиной сердечной недостаточности и сниженной ФВ (ФВ ЛЖ < 50%), обструкцией выносящего тракта ЛЖ по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) и скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м² (в связи с высоким риском развития нефрогенного системного фиброза после введения гадолинийсодержащего контрастного средства у этих лиц). Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации, было получено информированное согласие субъектов исследования.

Исследование включало 2 этапа: на первом всем пациентам проводили электрокардиографию в 12 стандартных отведениях, ЭхоКГ (аппарат Vivid E9 GE) в М-модальном и двумерном режимах в стандартных эхокардиографических позициях. Рассчитывались масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и индекс ММЛЖ (ИММЛЖ). ММЛЖ вычисляли на основании показателей его длины и толщины по короткой оси парастеральным доступом с использованием следующей формулы:

$$\text{ММЛЖ} = 1,04 \times [(\text{ТМЖП} + \text{ТЗСЛЖ} + \text{КДРЛЖ}) \times 3 - (\text{КДРЛЖ}) \times 3] - 13,6 \text{ (г)},$$

где 1,04 – коэффициент плотности сердечной мышцы, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ, КДРЛЖ – конечный диастолический размер ЛЖ.

$$\text{ИММЛЖ} = \text{ММЛЖ} / \text{ППТ},$$

где ППТ – площадь поверхности тела.

Геометрическая модель и тип ГЛЖ определялись по классификации A.Ganau и соавт. (1992 г.). Из параметров диастолической функции оценивали максимальную скорость кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ (пик E), максимальную скорость предсердной систолы (пик A), соотношение E/A.

Для более точной оценки морфологии и функции ЛЖ пациентам проводилась магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с набором стандартных последовательностей (магнитно-резонансный томограф Siemens Verio с напряженностью магнитного поля 3 Тл), а также T₁-взвешенных импульсных последовательностей отсроченного контрастирования (парамагнитный препарат гадоутрол в дозе 0,1 мл/кг массы тела).

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов МРТ сердца при наличии опыта и ресурсов должна рассматриваться для пациентов с ГКМП в качестве базового метода исследования, поскольку она информативна при постановке диагноза, в том числе у пациентов с плохим акустическим изображением и при слабой визуализации переднебоковой стенки, верхушки ЛЖ, правого желудочка (класс доказательности I, уровень B). Позднее усиление сигнала гадолиния (ПУСГ) позволяет выявить увеличение доли интерстициальной ткани в результате фиброза в зоне гипертрофии (класс доказательности IIa, уровень B), что, несомненно, является критерием прогрессирования заболевания и ассоциировано с увеличением жесткости миокарда и неблагоприятным ремоделированием ЛЖ [9].

После назначения стартовой дозировки препарата Бидоп® 5 мг 1 раз в сутки проводилось титрование дозы с



Таблица 1. Морфофункциональные характеристики ЛЖ пациентов 1-й группы

Пол	Возраст, лет	ФВ ЛЖ, %	ТМЖП, см	ТЗСЛЖ, см	ТПБСЛЖ, см	ММЛЖ, г	ИММЛЖ	КДРЛЖ, см
Мужчины	43,4±7,2	67,3±10,1	1,8±0,3	1,3±0,1	1,3±0,3	211,3±38,3	141,24±18,4	5,1±0,6
Женщины	51,8±10,5	65,2±8,1	1,7±0,5	1,4±0,1	1,2±0,2	195,6±25,7	151,24±15,4	4,9±0,8

Примечание. ТПБСЛЖ – толщина переднебоковой стенки ЛЖ.

Таблица 2. Морфофункциональные характеристики ЛЖ пациентов 2-й группы

Пол	Возраст, лет	ФВ ЛЖ, %	ТМЖП, см	ТЗСЛЖ, см	ТПБСЛЖ, см	ММЛЖ, г	ИММЛЖ	КДРЛЖ, см
Мужчины	49,4±6,2	57,3±5,2	1,9±0,2	1,7±0,2	1,8±0,3	265,3±28,3	161,3±13,6	4,1±0,3
Женщины	47,8±8,5	62,4±6,5	2,1±0,3	1,8±0,1	1,9±0,2	250,3±24,7	168,4±12,9	4,3±0,4

Таблица 3. Показатели диастолической функции до начала терапии препаратом Бидоп® и через 6 мес

	Пациенты 1-й группы		Пациенты 2-й группы	
	ПУСГ	отсутствие ПУСГ	ПУСГ	отсутствие ПУСГ
Е/А до начала терапии	1,2±0,038	0,93±0,051	1,04±0,061	0,85±0,043
p-вероятность межгрупповых различий	0,042		0,036	
Е/А через 6 мес	0,92±0,026	0,85±0,031	1,02±0,038	0,81±0,063
p-вероятность межгрупповых различий через 6 мес	0,027		0,046	

целью достижения целевого уровня частоты сердечных сокращений (60–65 уд/мин).

Второй этап исследования проводился через 6 мес и включал повторное проведение ЭхоКГ с оценкой параметров диастолической функции. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью двухстороннего пакета программ Statistica 10 для Windows XP/Vista/7. Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента при нормальном распределении выборки. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Все пациенты по результатам проведенных инструментальных исследований были разделены на 2 группы: 1-ю (9 человек: 4 мужчин, 5 женщин) составили пациенты с преимущественной гипертрофией межжелудочковой перегородки (МЖП), 2-ю группу (16 человек: 7 мужчин, 9 женщин) – пациенты с симметричной концентрической формой гипертрофии с утолщением МЖП, переднебоковой и задней стенки ЛЖ. В каждой группе были выделены пациенты с наличием и отсутствием ПУСГ в зоне гипертрофии.

Морфофункциональные характеристики ЛЖ пациентов 1-й группы по данным ЭхоКГ представлены в табл. 1.

В данной группе пациентов по результатам МРТ ПУСГ в виде неоднородного паттерна в зоне толщи гипертрофии выявлено у 4 пациентов, что свидетельствовало о наличии зоны интрамиокардиального фиброза.

Морфофункциональные характеристики ЛЖ пациентов 2-й группы по данным ЭхоКГ представлены в табл. 2.

В данной группе пациентов по результатам МРТ ПУСГ в виде неоднородного паттерна в зоне толщи гипертрофии выявлено у 6 пациентов.

Оценка показателей диастолической функции до начала терапии препаратом Бидоп® и через 6 мес приведена в табл. 3.

Выводы

Исследование показало, что в сформированных подгруппах с ПУСГ показатели диастолической функции были достоверно выше по отношению к показателям пациентов той же группы без выявленных зон интрамиокардиального фиброза как в группе с преимущественной гипертрофией МЖП ($p=0,042$), так и в группе с симметричной концентрической формой ГКМП ($p=0,036$), что обусловлено повышением жесткости миокарда за счет наличия зон фиброза в гипертрофированных областях. При анализе эффективности терапии воспроизведенным препаратом Бидоп® достоверное снижение отношения трансмитрального Е/А наблюдалось в группе с преимущественной гипертрофией МЖП ($p=0,027$, $p=0,032$). Отсутствие достоверного снижения этого показателя в группе с симметричной концентрической формой ГКМП, возможно, связано с достоверно большей ММЛЖ и ИММЛЖ ($p=0,02$) и преобладанием процессов нарушения пассивной диастолы.

Заключение

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности препарата Бидоп® у лиц с ГКМП и преимущественным поражением МЖП.

Литература/References

- Maron BJ, Olivetto I, Spirito P et al. Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death: Revisited national referral-based patient population. *Circulation* 2000;102: 858–64.
- Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Каплунова В.Ю. Гипертрофическая кардиомиопатия. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. / Belenkov Yu.N., Privalova E.V., Kaplunova V.Yu. Gipertroficheskaya kardiomiopatiya. Rukovodstvo dlia vrachei. M.: GEOTAR-Media, 2011. [in Russian]
- Strauer BE. Significance of coronary circulation in hypertensive heart disease for development and prevention of heart failure. *Am J Cardiol* 1990; 65: 34G–41G.
- Davies MJ, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy: Pathology and pathogenesis. *Histopathology* 1995; 26: 493–500.
- Elliott PM, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy. In: Crawford MH, DiMarco JP. Eds. *Cardiology*. London: Mosby, 2001; 5 (12): 1–12.
- Krayenbuehl HP, Hess OM, Schneider J et al. Physiologic or pathologic hypertrophy. *Eur Heart J* 1983; 4 (Suppl. A): 29–34.
- Gilbert BW, Pollick C, Adelman AG et al. Hypertrophic cardiomyopathy: Subclassification by M-mode echocardiography. *Am J Cardiol* 1980; 45: 861–71.
- Bache RJ, Vrobel TR. Effects of exercise on blood flow in the hypertrophied heart. *Am J Cardiol* 1979; 44 (6): 1029–33.
- Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA et al. Клинические рекомендации ESC по диагностике и лечению гипертрофической кардиомиопатии – 2014. Рос. кардиол. журн. 2015; 5 (121): 7–57. / Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA et al. Klinicheskie rekomendatsii ESC po diagnostike i lecheniiu gipertroficheskoi kardiomiopatii – 2014. Ros. kardiolog. zhurn. 2015; 5 (121): 7–57. [in Russian]
- Derereux RB, Alonso DR, Lutas EM et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57: 450–8.
- Lery D, Garrison RJ, Sarage DD et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Фейсханова Люция Исаковна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ. E-mail: ljuts@rambler.ru

Малов Алексей Анатольевич – интерн каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ. E-mail: malov_aleksei@inbox.ru