

Системные Гипертензии

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ



Роберт Бейтман

Том 13 | №4 | 2016

В номере

Радиочастотная денервация почечных артерий

Фиксированные комбинации при артериальной гипертензии: эффективность и безопасность

Пациенты с артериальной гипертензией и синдромом обструктивного апноэ сна

Недиагностированный метаболический синдром

Гипертоническая болезнь и пароксизмальная фибрилляция предсердий

Рациональное лечение ишемической болезни сердца



Системные Гипертензии

2016, Том 13, №4

**Sistemnye Gipertenzii =
Systemic Hypertension**

2016, Vol. 13, No. 4

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

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



**объединённая
редакция**

«Объединённая редакция»

«Ob'edinyonnaya redaktsiya»

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, С.В. Гончаренко

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)	Академик РАН, профессор, д.м.н.	Irina E. Chazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА		DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF
Бойцов С.А. (Москва)	Чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.	Sergey A. Boytsov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Остроумова О.Д. (Москва)	Профессор, д.м.н.	Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Карпов Ю.А. (Москва)	Профессор, д.м.н.	Yury A. Karpov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ		RESPONSIBLE SECRETARY
Жернакова Ю.В. (Москва)	Д.м.н.	Yulia V. Zhernakova, MD, PhD (Moscow, Russia)
РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ		EDITORIAL BOARD
Галевич А.С. (Казань)	Профессор, д.м.н.	Albert S. 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)	Академик 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)	Академик 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

Влияние радиочастотной денервации почечных артерий на артериальную жесткость и показатели центральной гемодинамики у больных рефрактерной артериальной гипертонией

Г.В.Щелкова, А.Р.Заирова, Н.М.Данилов, А.Н.Рогоза, И.Е.Чазова

7

Радиочастотная денервация почечных артерий: эффективно и безопасно

В.А.Григин, Н.М.Данилов, Ю.Г.Матчин, И.Е.Чазова

13

Фиксированная комбинация лозартана и амлодипина: эффективность и безопасность в аномальных погодных условиях у больных артериальной гипертонией (исследование РЕШЕНИЕ)

Ф.Т.Агеев, М.Д.Смирнова, Т.В.Фофанова, З.Н.Бланкова, М.В.Виценья, Т.В.Цыбульская, Э.Ф.Неверова, Н.С.Самсонова

19

Использование ивабрадина в рациональном лечении ишемической болезни сердца

М.А.Гуревич, Н.А.Кузьменко

26

Регуляторно-адаптивный статус в определении эффективности небиволола и соталола у пациентов с гипертонической болезнью и пароксизмальной фибрилляцией предсердий

М.А.Еремина, В.Г.Трегубов, В.М.Покровский

30

КАРДИОПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Влияние комбинированной антигипертензивной терапии на жесткость артериальной стенки у пациентов мужского пола с артериальной гипертензией, ожирением и синдромом обструктивного апноэ сна

Е.М.Елфимова, А.Р.Заирова, М.В.Андреевская, Р.М.Богиева, А.Н.Рогоза, А.Ю.Литвин

36

Маркеры активации системы гемостаза у больных с синдромом обструктивного апноэ сна, возможности краткосрочной СИПАП-терапии

Т.Д.Бугаев, Е.М.Елфимова, Н.В.Агеева, А.Б.Добровольский, А.Ю.Литвин

41

КАРДИОНЕВРОЛОГИЯ

Выбор антигипертензивной терапии для коррекции когнитивных нарушений и профилактики деменции: возможности валсартана и его фиксированной комбинации с гидрохлоротиазидом

О.Д.Остроумова, И.А.Гарелик, Е.А.Каравашкина

47

Контроль уровня артериального давления как профилактика когнитивных нарушений

М.В.Мельник, И.И.Афоничева, А.А.Казюлин

56

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Пациенты высокого риска или условно здоровые: недиагностированный метаболический синдром

Н.В.Блинова, Ю.В.Жернакова, И.Е.Чазова, Е.В.Ощепкова

60

CONTENTS

CARDIOLOGY

Effect of renal denervation on the arterial stiffness and central hemodynamics in patients with resistant hypertension

G.V.Shchelkova, A.R.Zairova, N.M.Danilov, A.N.Rogoza, I.E.Chazova

7

Radiofrequency renal arteries denervation: effectively and safely

V.A.Grigin, N.M.Danilov, Yu.G.Matchin, I.E.Chazova

13

A fixed combination of amlodipine and losartan: effectiveness and safety in abnormal weather conditions in patients with arterial hypertension

F.T.Ageev, M.D.Smirnova, T.V.Fofanova, Z.N.Blankova, M.V.Vitsenya, T.V.Tsybulskaya, E.F.Neverova, N.S.Samsonova

19

The application of ivabradine in the management of ischaemic heart disease

M.A.Gurevich, N.A.Kuzmenko

26

Regulatory adaptive status in determining the effectiveness of nebivololum and sotalolum in patients with hypertensive disease and paroxysmal atrial fibrillation

M.A.Eremina, V.G.Tregubov, V.M.Pokrovsky

30

CARDIOPULMONOLOGY

The effect of combined antihypertensive therapy on arterial wall rigidity in male patients with hypertension, obesity and obstructive sleep apnea

E.M.Elfinova, A.R.Zairova, M.V.Andrievskaya, R.M.Bogieva, A.N.Rogoza, A.Yu.Litvin

36

Coagulation markers in patients with obstructive sleep apnea syndrome and effects of continuous positive airway pressure

T.D.Bugaev, E.M.Elfinova, N.V.Ageeva, A.B.Dobrovolskiy, A.Yu.Litvin

41

CARDIONEUROLOGY

The choice of antihypertensive therapy in correction of cognitive impairments and prevention of dementia: possibilities of valsartan and fixed-dose combination of valsartan and hydrochlorothiazide

O.D.Ostroumova, I.A.Garelik, E.A.Karavashkina

47

The control of blood pressure level as the prevention of cognitive impairment

M.V.Melnik, I.I.Afonicheva, A.A.Kazyulin

56

METABOLIC DISTURBANCES

The patients of high cardiovascular risk of healthy: unrecognized metabolic syndrome

N.V.Blinova, Yu.V.Zhernakova, I.E.Chazova, E.V.Oshchepkova

60

Поздравляем!



Этой осенью действительным членом Российской академии наук была избрана **Ирина Евгеньевна Чазова** – доктор медицинских наук, профессор, лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники, президент Российского медицинского общества по артериальной гипертензии, вице-президент Всероссийского научного общества кардиологов, вице-президент Национальной ассоциации по борьбе с инсультом, директор Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, главный редактор журнала «Системные гипертензии».

Глубокоуважаемая Ирина Евгеньевна, от всей души поздравляем Вас с избранием в действительные члены Российской академии наук! Это стало признанием Вашего особого вклада в развитие медицинской науки и практики не только в России, но и на мировом уровне.

Доброго Вам здоровья и личного счастья! Благополучия и душевного комфорта! Новых творческих успехов и дальнейшей плодотворной работы на благо медицины и отечественного здравоохранения!

Редколлегия и читатели журнала
«Системные гипертензии»,
Российское медицинское общество
по артериальной гипертензии

Влияние радиочастотной денервации почечных артерий на артериальную жесткость и показатели центральной гемодинамики у больных рефрактерной артериальной гипертонией

Г.В.Щелкова[✉], А.Р.Заирова, Н.М.Данилов, А.Н.Рогоза, 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 исследования: оценить влияние радиочастотной денервации почечных артерий (РДН) на жесткость аорты и магистральных артерий, показатели центрального артериального давления (АД) и отраженной волны у пациентов с рефрактерной артериальной гипертонией.

Материал и методы. В исследование были включены 20 пациентов с уровнем систолического АД (САД) 178 [170; 180] мм рт. ст. и диастолического АД (ДАД) 100 [94; 100] мм рт. ст. на фоне приема 5, 1±0,7 гипотензивных препаратов, включая диуретик. Всем больным была выполнена двусторонняя РДН. Исходно, через 7 дней и 6 мес после РДН проводилась оценка АД 3 методами: клиническое АД, суточное мониторирование АД (СМАД) и оценка центрального АД методом аппланационной тонометрии а. radialis на аппарате SphygmoCor. На основании результатов СМАД все больные через 6 мес после РДН были разделены на 2 группы: «ответчики» – со снижением среднесуточного САД ≥5 мм рт. ст., «неответчики» – <5 мм рт. ст. Оценка жесткости аорты проводилась по каротидно-фemorальной скорости пульсовой волны (СПВкф), магистральных артерий – по сердечно-лодыжному сосудистому индексу (CAVI), отраженной волны – по индексу аугментации (Alx).

Результаты. РДН привела к снижению клинического САД и ДАД как в группе «ответчиков», так и «неответчиков». В группе «ответчиков» выявлено снижение показателей центрального АД: САД снизилось на 27 мм рт. ст. ($p<0,05$), ДАД – на 5 мм рт. ст. ($p>0,05$), пульсовое АД – на 23 мм рт. ст. ($p<0,01$), СПВкф уменьшилась на 1,4 м/с ($p<0,05$), при этом значение CAVI достоверно не изменилось ($p>0,05$). В группе «неответчиков» улучшения исследуемых параметров не наблюдалось. Alx после РДН в группе «ответчиков» достоверной динамики не продемонстрировал ($p>0,05$), при этом в группе «неответчиков» было выявлено увеличение данного параметра как через 7 дней, так и через 6 мес после процедуры ($p<0,05$).

Заключение. Несмотря на снижение клинического АД после РДН у большинства пациентов с истинной эссенциальной рефрактерной АГ улучшение показателей центрального АД и параметров артериальной жесткости было выявлено только в группе «ответчиков», т.е. у пациентов со стойким снижением среднесуточного САД по данным СМАД на 5 мм рт. ст. и более.

Ключевые слова: рефрактерная артериальная гипертония, денервация почечных артерий, центральное артериальное давление, жесткость сосудистой стенки, скорость пульсовой волны.

[✉]galina03@yandex.ru

Для цитирования: Щелкова Г.В., Заирова А.Р., Данилов Н.М. и др. Влияние радиочастотной денервации почечных артерий на артериальную жесткость и показатели центральной гемодинамики у больных рефрактерной артериальной гипертонией. Системные гипертензии. 2016; 13 (4): 7–12.

Effect of renal denervation on the arterial stiffness and central hemodynamics in patients with resistant hypertension

G.V.Shchelkova[✉], A.R.Zairova, N.M.Danilov, A.N.Rogozha, 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 Cherepkovskaja, d. 15a

Aim: to evaluate the effect of renal denervation (RDN) on the stiffness of the aorta and major arteries, central blood pressure and index augmentation in patients with resistant hypertension.

Material and methods. We included 20 patients with systolic blood pressure 178 [170; 180] mm Hg and diastolic blood pressure 100 [94; 100] mm Hg on 5.1±0.7 antihypertensive drugs with diuretic, who underwent bilateral RDN. Blood pressure (BP) was studied before intervention, at 7 days and 6 months after RDN by three methods: office BP, 24-hour ambulatory blood pressure (ABPM) and aortic BP with applanation tonometry a. radialis (SphygmoCor). All patients were divided into two groups by ABPM in 6 months after RDN: responders (decrease of mean ABPM ≥5 mm Hg) and non-responders (decrease of mean ABPM <5 mm Hg). Arterial stiffness parameters were measured with carotid-femoral pulse wave velocity (PWVcf), cardio-ankle vascular index (CAVI) and index augmentation (Alx).

Result. RDN significantly decrease office BP in a majority of patients with resistant hypertension, but significantly improved central aortic pressure and arterial stiffness only in responders to RDN.

Key words: refractory arterial hypertension, renal arteries denervation, central blood pressure, arterial stiffness, pulse wave velocity.

[✉]galina03@yandex.ru

For citation: Shchelkova G.V., Zairova A.R., Danilov N.M. et al. Effect of renal denervation on the arterial stiffness and central hemodynamics in patients with resistant hypertension. Systemic Hypertension. 2016; 13 (4): 7–12.

Артериальная гипертония (АГ) – наиболее распространенное заболевание, которое затрагивает 1/4 взрослого населения [1] и является одной из основных причин, приводящих к инвалидизации в трудоспособном возрасте [2]. Лечение АГ направлено на снижение артериального давления (АД) и уменьшение факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Несмотря на развитие фармакологии и наличия большого количества гипотензивных препаратов, у целого ряда больных не удается достичь АД <140/90 мм рт. ст. Согласно последним рекомендациям Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов 2013 г. [3], если измене-

ние образа жизни в сочетании с терапией 3 антигипертензивными препаратами, включая диуретик, в максимально переносимых или допустимых дозах не позволяет достичь целевых значений АД (систолическое – САД и диастолическое АД – ДАД – ниже 140 и 90 мм рт. ст. соответственно), то такая АГ считается рефрактерной к лечению (РАГ). Длительное неконтролируемое повышение АД приводит к уменьшению эластических свойств артерий, повышению их жесткости и, как следствие, увеличению скорости пульсовой волны (СПВ). В результате отраженная волна не только не гасится измененной стенкой артерий, но и раньше времени возвращается в аорту и суммируется с систо-

лой, что приводит к повышению центрального САД (цСАД) и пульсового АД (ПАД) [4, 5]. Жесткость аорты (каротидно-феморальная СПВ – СПВкф), показатели АД в аорте и индекс аугментации (отражения) – АИх имеют тесную связь с выживаемостью больных АГ [6–9].

Почечная симпатическая иннервация участвует в развитии и поддержании АГ за счет регуляции почечного кровотока, активности ренина и реабсорбции натрия [10]. Радиочастотная денервация почечных артерий (РДН) направлена на снижение симпатической эфферентной и афферентной активности, что приводит к уменьшению САД и ДАД. В крупных многоцентровых рандомизированных исследованиях эффективность РДН оценивалась на периферических артериях, однако известно, что центральное АД (цАД) может отличаться от АД, измеренного на периферических артериях [7]. Таким образом, влияние РДН на цАД, СПВ и АИх недостаточно изучено.

В настоящем исследовании изучалось влияние РДН на уровень цАД и артериальную сосудистую жесткость в зависимости от снижения периферического АД.

Материал и методы

В исследование включались больные старше 18 лет с истинной эссенциальной РАГ [3], т.е. с клиническим уровнем САД ≥ 160 мм рт. ст. (≥ 150 мм рт. ст. у пациентов с сахарным диабетом типа 2) на фоне приема 3 и более гипотензивных препаратов, включающих диуретик, в максимально переносимых или допустимых дозах.

В исследование не включались пациенты с псевдоредукционной или вторичной формой АГ, кальцинозом или наличием стента в почечных артериях, с хронической болезнью почек 3Б стадии и выше (скорость клубочковой фильтрации – СКФ < 45 мл/мин/1,73 м² по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study), пациенты, перенесшие острый коронарный синдром и острое (ОНМК) или транзиторное нарушение мозгового кровообращения за предшествующие 6 мес.

Таким образом, в исследование были включены 20 больных. Из них 13 (65%) женщин и 7 (35%) мужчин, средний возраст $57 \pm 10,8$ года. Среднее САД и ДАД составило 180 ± 13 и $100 \pm 9,5$ мм рт. ст. соответственно на фоне приема $5,1 \pm 0,7$ гипотензивных препаратов. Всеми больными было подписано информированное согласие, после чего им была проведена двусторонняя РДН. Оценка эффективности РДН проводилась методом суточного мониторингирования АД (СМАД) портативным прибором КМкн-Союз-ДМС (МДП-НС-02с) фирмы «ДМС Передовые технологии» через 7 дней и 6 мес после вмешательства.

Региональная артериальная жесткость и уровень цАД оценивались методом апplanationной тонометрии на рекомендованном экспертами по артериальной жесткости [11] аппарате SphygmoCor (производство AtCor Medical Pty. Ltd., Австралия). При этом основным изучаемым показателем являлась СПВ на участке от сонной до бедренной артерии – СПВкф, рассчитанная методом последовательной регистрации пульсовой волны с соответствующих артерий. Значение СПВкф > 10 м/с согласно консенсусу экспертов Европейского общества кардиологов, а также европейским и национальным рекомендациям по АГ [3, 12] оценивалось как повышенное и рассматривалось как признак субклинического поражения артерий. Также при оценке результатов сравнивали полученные значения с нормальными возрастными показателями здоровых добровольцев, рекомендованных экспертами [13]. По форме волны периферического АД в лучевой артерии анализировались расчетные показатели центрального (аортального) САД, ДАД, среднего и ПАД (цСАД, цДАД, цАДср, цПАД) и показатели центрального АИх. Интерпретация полученных данных проводилась в соответствии с рекомендациями экспертов [14].

Региональная артериальная жесткость оценивалась также методом объемной сфигмографии (аппарат VaSera 1000, Fukuda Denshi, Япония) по показателю CAVI (cardio-ankle vascular index – сердечно-лодыжечный сосудистый

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов с РАГ

Параметр	Общая группа (n=20)	Ответчики (n=11)	Неответчики (n=9)	p, ответчики/неответчики
Пол, жен.	14 (70%)	9 (81,9%)	5 (55,5%)	0,36
Возраст, лет	$58 \pm 10,8$	$58,6 \pm 9,4$	$54,9 \pm 12$	0,47
Курение	2 (10%)	1 (9,1%)	1 (11,1%)	0,83
Ожирение	11 (52,4%)	5 (45%)	6 (66,6%)	0,35
Сахарный диабет типа 2	6 (28,6%)	4 (36,4%)	2 (22,2%)	0,59
ОНМК	8 (38,4%)	5 (45%)	3 (33,3%)	0,7
ИБС	9 (43,2%)	6 (54,6%)	3 (33,3%)	0,46
Количество принимаемых гипотензивных препаратов	$5,1 \pm 0,7$	$5,2 \pm 0,8$	$5 \pm 0,5$	0,7
Медикаментозная терапия				
Диуретики	20 (100%)	11 (100%)	9 (100%)	0,34
ИАПФ/БРА II	20 (100%)	11 (100%)	9 (100%)	0,73
β -Адреноблокаторы	20 (95,2%)	11 (100%)	9 (100%)	0,37
БМКК	18 (85,7%)	10 (91%)	8 (88,8%)	0,73
Антагонисты альдостерона	9 (42,8%)	4 (36,4%)	5 (55,5%)	0,32
Агонисты I ₁ -имидазолиновых рецепторов	16 (76,2%)	9 (81,9%)	7 (77,7%)	0,89
α -Адреноблокаторы	2 (9,5%)	2 (18,4%)	0 (0%)	0,21
Лабораторные показатели				
Креатинин, мкмоль/л	77 [64; 86]	79,7 [68; 89,5]	64 [63; 83]	0,22
СКФ (MDRD), мл/мин/1,73 м ²	79,9 [66,5; 93]	69 [63,4; 87,2]	84 [72,8; 112,7]	0,18

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА II – блокаторы рецепторов ангиотензина II, БМКК – блокаторы медленных кальциевых каналов.

Рис. 1. Влияние РДН на периферическое и центральное АД.

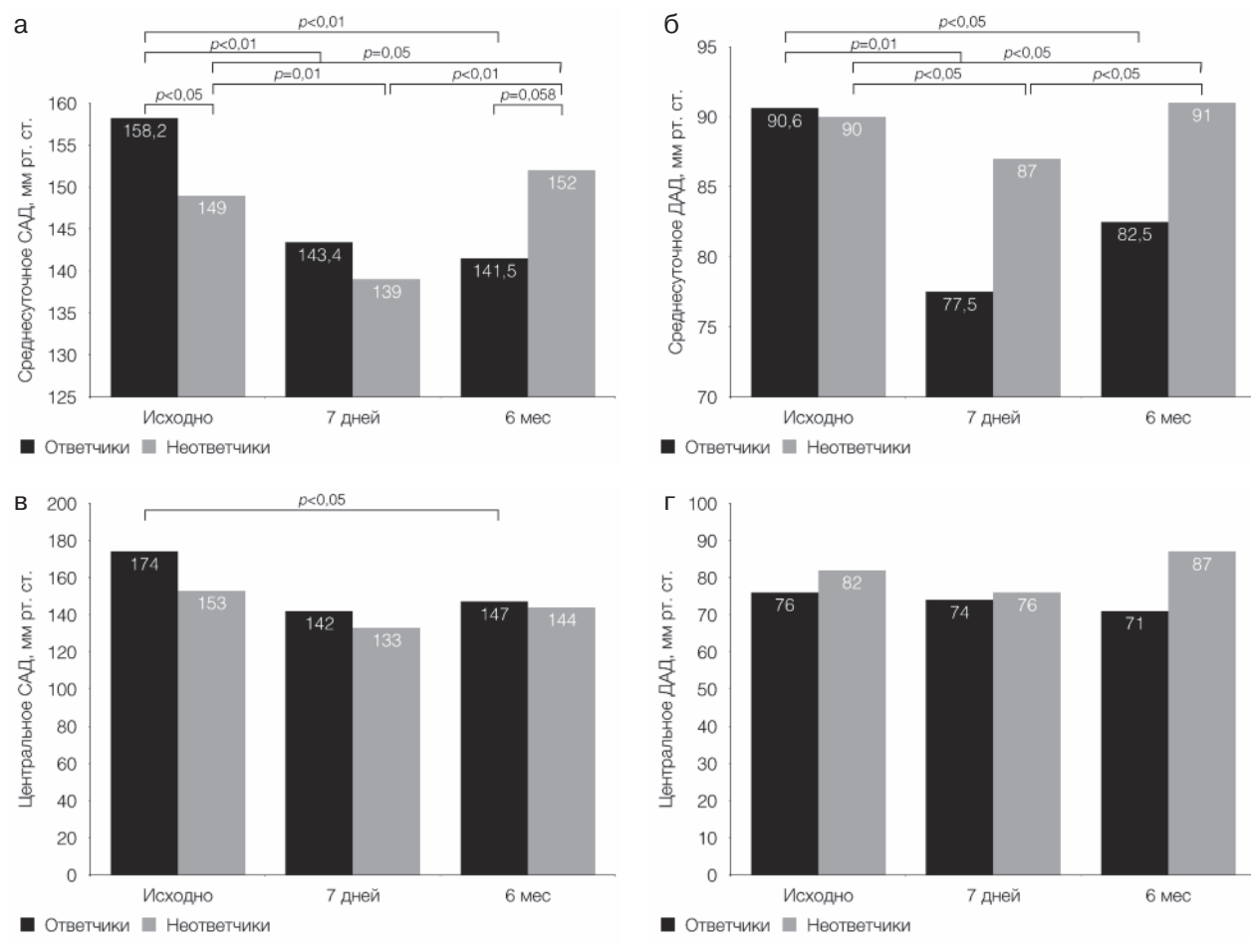


Таблица 2. Основные показатели периферической гемодинамики

Параметр	Общая группа (n=20)			Ответчики (n=11)			Неответчики (n=9)			p, исходно	p, 6 мес
	исходно	6 мес	p	исходно	6 мес	p	исходно	6 мес	p		
Клиническое САД, мм рт. ст.	178 [170; 180]	146 [140; 150]	0,00009	178 [171; 180]	140 [130; 154]	0,004	178 [170; 190]	150 [144; 150]	0,008	0,7	0,5
Клиническое ДАД, мм рт. ст.	100 [94; 100]	84 [80; 90]	0,0002	99 [92; 100]	80 [80; 98]	0,009	100 [96; 110]	86 [80; 90]	0,008	0,5	0,9
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	153 [148; 164]	149 [141; 157]	0,04	158,2 [151; 174,5]	141,5 [139,5; 153,6]	0,002	149 [145; 149]	152 [149; 163]	0,05	0,04	0,06
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	90 [80; 96]	87 [76; 97]	0,38	90,6 [79; 100,5]	82,5 [73,1; 95,9]	0,03	90 [82; 93]	91 [84; 97]	0,04	0,8	0,2
Среднесуточное ПАД, мм рт. ст.	71 [61; 76,5]	66 [53; 72]	0,04	71,6 [69; 79]	66,4 [52,8; 72]	0,004	61 [56; 76]	66 [53; 72]	0,34	0,08	0,8
Среднесуточная ЧСС, уд/мин	66 [59; 71]	64 [60; 75]	0,8	63,5 [59; 72]	70 [58,5; 78]	0,6	66 [62; 68]	63 [61; 67]	0,67	0,9	0,8

индекс) – индексу жесткости, скорректированному по уровню АД. Преимущество данного показателя заключается в том, что он отражает «истинную жесткость сосудистой стенки» и в отличие от показателя СПВ не зависит от уровня АД в момент проведения исследования [15]. Согласно рекомендациям разработчиков прибора патологическим считается значение $CAVI > 9$ [16, 17]. Оценка полученных результатов проводилась в сравнении со средними значениями $CAVI$, полученными в группах «практически» здоровых лиц соответствующего возраста [18].

Полученные результаты исследования статистически обрабатывались с использованием пакета программ Statistica 6.0. При анализе применялись непараметрические методы. Внутригрупповой сравнительный анализ проводил-

ся с использованием непараметрического теста Вилкоксона, для сравнения результатов между независимыми группами применялся непараметрический тест Манна–Уитни. Статистически значимым считались различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Согласно критериям, используемым в исследованиях Symplcity HTN, через 6 мес после РДН все пациенты были разделены на 2 группы. Группу «ответчиков» составили пациенты, у которых через 6 мес после РДН среднесуточное САД по данным СМАД снизилось на 5 мм рт. ст. и более. «Неответчиками» были классифицированы пациенты, у которых через 6 мес после РДН динамика среднесуточного САД по данным СМАД составила менее 5 мм

Рис. 2. Влияние РДН на периферическое и центральное ПАД.

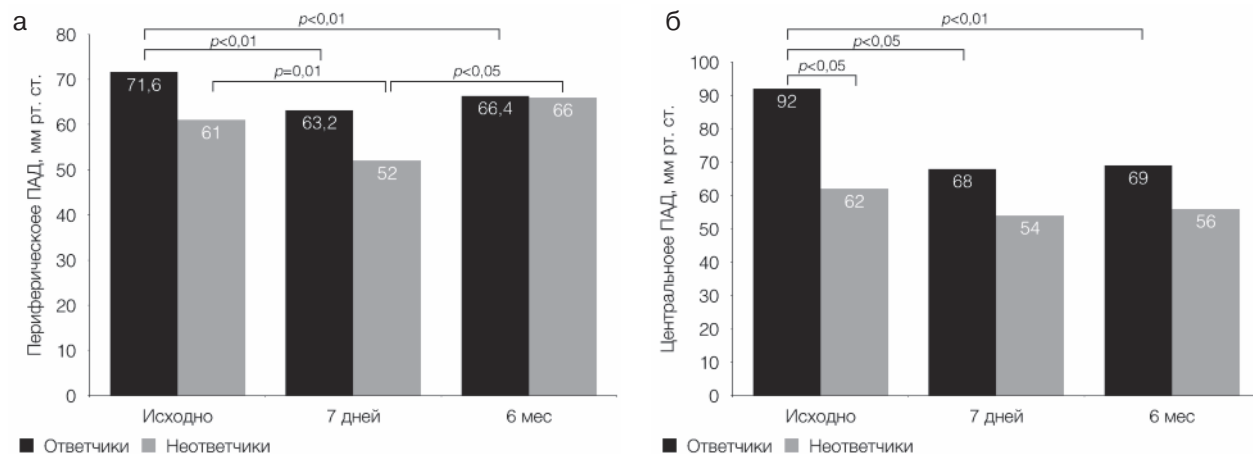
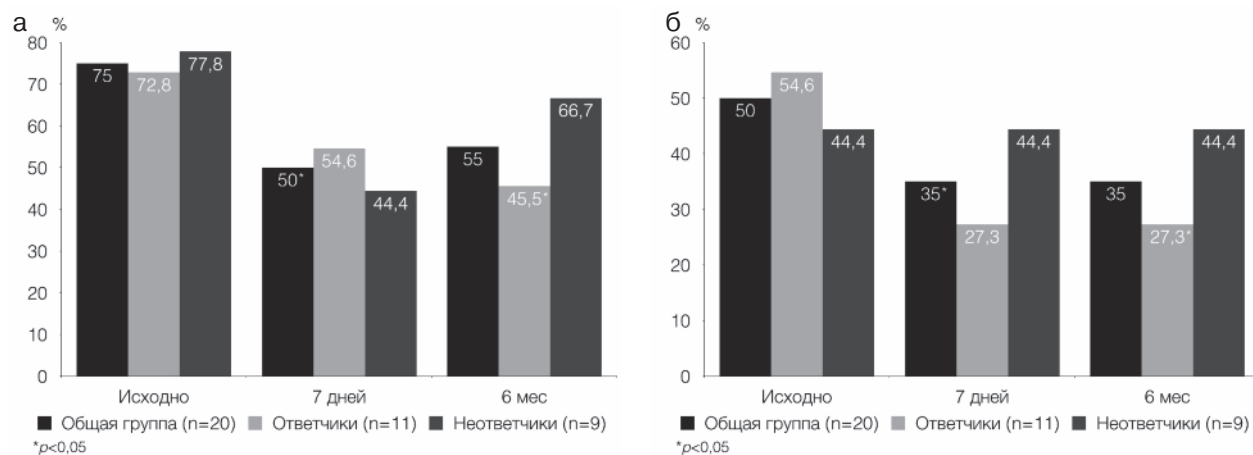


Рис. 3. Доля пациентов с повышенным значением СПВкф: а – СПВкф > 10 м/с; б – СПВкф больше референсных значений в соответствии с возрастом и полом.



рт. ст. Группы по основным клинко-конституциональным характеристикам, принимаемой гипотензивной терапии не различались (табл. 1).

Исходно уровень клинического АД был сопоставим в обеих группах, однако в группе «ответчиков» по данным СМАД отмечались достоверно более высокие значения среднесуточного САД (рис. 1, табл. 2). Для оценки артериальной жесткости в качестве «золотого стандарта» рассчитывался неинвазивный показатель СПВкф. Поскольку известно, что на уровень СПВ оказывают влияние возраст и пол [19], отдельно оценивались значения СПВ, скорректированные по полу и возрасту [13]. Группы были также исходно сопоставимы по показателям цАД (цСАД и цДАД), СПВкф и САVI. В группе «ответчиков» исходно повышенные значения цСАД в сравнении с половозрастными нормативами наблюдались у 81,9% больных, СПВкф > 10 м/с – у 72,8%, при коррекции на пол и возраст показатель СПВкф оказался повышен у 54,6% (рис. 2), САVI > 9 был зарегистрирован у 36,4%, скорректированный по полу и возрасту – у 27,3%. В группе «неответчиков» повышенные значения этих параметров были зарегистрированы у 88,9% больных для цСАД, у 77,8 и 44,4% – соответственно для СПВкф, у 22,2 и 11,1% – соответственно для САVI.

Почечная денервация привела к значительному снижению периферического САД и ДАД в группе «ответчиков». В то же время в этой же группе было выявлено снижение цСАД и, как следствие, цПАД через 6 мес после вмешательства (рис. 1, 3 и табл. 3). Через 6 мес после вмешательства в общей группе клиническое САД снизилось с 178 до 146 мм рт. ст. ($p=0,00009$), ДАД – с 100 до 84 мм рт. ст. ($p=0,0002$). Наиболее выраженный гипотензивный эффект

наблюдался в группе «ответчиков», где динамика для САД и ДАД составила -38 ($p=0,004$) и -19 мм рт. ст. ($p=0,009$) соответственно. Снижение периферического АД у «ответчиков» также было зарегистрировано по данным СМАД и составило для САД, ДАД и ПАД 16,7 ($p=0,02$), 8,2 ($p=0,03$) и 5,2 мм рт. ст. ($p=0,04$) соответственно. Показатели цАД снизились на 27 мм рт. ст. для САД ($p<0,05$) и 29 мм рт. ст. – для ПАД ($p<0,01$). Таким образом, в группе «ответчиков» достижение целевого клинического АД было зарегистрировано у 10% больных через 7 дней и у 25% – через 6 мес после РДН, цСАД – у 35% больных через 7 дней после РДН и сохранялось в течение всего наблюдения. Уровень периферического ПАД снизился ниже порогового значения в 60 мм рт. ст. у 37 и 40% больных через 7 дней и 6 мес после вмешательства, цПАД – у 25 и 10% больных соответственно. При этом в группе «неответчиков», несмотря на клиническое снижение АД, динамики центральных показателей не наблюдалось.

В отдаленном периоде после РДН в группе «ответчиков» было выявлено достоверное снижение СПВ в аорте, при этом в группе «неответчиков» изменения центральной СПВ после РДН не отмечено (см. табл. 3, рис. 2). В общей группе у 20% больных после РДН было зарегистрировано снижение данного показателя ниже порогового. В результате коррекции на пол и возраст у 15% больных уже через 7 дней после РДН наблюдалось снижение СПВкф ниже пороговых значений и к 6-му месяцу эти показатели сохранились (см. рис. 2). Среди «ответчиков» достоверного изменения АIх не выявлено, в группе «неответчиков» отмечены увеличение АIх к 7-му дню и дальнейшее его увеличение к 6-му месяцу после РДН. При этом индекс отра-

Таблица 3. Основные показатели центральной гемодинамики, жесткости аорты и магистральных артерий у пациентов с РАГ исходно, через 7 дней и 6 мес после РДН

Параметр	Общая группа (n=20)			Ответчики (n=11)			Неответчики (n=9)		
	исходно	7 дней	6 мес	исходно	7 дней	6 мес	исходно	7 дней	6 мес
цСАД, мм рт. ст.	155,5 [143,5; 178,5]	140,5 [128; 160]*	144 [128,5; 152,5]*	174 [146; 200]	142 [134; 168]	147 [128; 154]*	153 [141; 157]	133 [128; 146]	144 [141; 145]
цДАД, мм рт. ст.	80,5 [71; 89]	75 [71; 89]	75,5 [68; 90,5]	76 [65; 95]	74 [69; 89]	71 [67; 79]	82 [73; 88]	76 [74; 89]	87 [77; 93]
цАДср, мм рт. ст.	109,5 [101,5; 119]	102,5 [96; 110]	102 [93,5; 112,5]	114 [99; 139]	100 [95; 112]	97 [91; 108]	109 [105; 113]	106 [100; 108]	109 [99; 113]
цПАД, мм рт. ст.	62 [56; 78]	54 [52; 66]**	56 [50; 70]**	92 [70; 102]	68 [60; 89]*	69 [58; 81]**	62 [56; 78]	54 [52; 66]	56 [50; 70]
СПВкф, м/с	10,8 [9,9; 12]	9,9 [8,8; 11,7]*	10,3 [8,9; 12,1]	10,8 [9,7; 12,8]	10,8 [8,9; 12,3]	9,4 [9; 11,8]*	10,7 [10,1; 11,4]	9,4 [8,7; 11,1]	11,8 [8,8; 12,2]
CAVI	8,3 [7,6; 9,4]	8,2 [7,5; 9,1]	8,4 [7,2; 9]	8,3 [8; 9,6]	8,2 [7,6; 9,1]	8,4 [7,9; 9]	8,2 [7,1; 9]	8 [7; 9,2]	8,3 [7,1; 9,2]
Alx	16,5 [12,5; 24,5]	15,5 [12; 28]	15,5 [12,5; 20]	22 [17; 25]	22 [13; 34]	18 [12; 28]	13 [11; 15]	13 [10; 15]*	14 [13; 16]*
Alx-HR75	11 [8; 16]	11,5 [7; 19]	11,5 [9; 13,5]	14 [11; 19]	18 [12; 20]	13 [11; 15]	8 [8; 11]	7 [7; 11]	9 [8; 13]

Примечание. Alx-HR75 – индекс аугментации (отражения), скорректированный по ЧСС 75 уд/мин; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

жения, скорректированный по частоте сердечных сокращений (ЧСС), в обеих группах оставался неизменным за весь период наблюдения (см. табл. 3). Показатель CAVI, характеризующий интегральную жесткость аорты и магистральных артерий, скорректированный по АД, не продемонстрировал достоверной динамики (см. табл. 3) как в общей группе, так и в подгруппах.

Обсуждение

В многочисленных исследованиях, проведенных ранее, в том числе в таких крупных, как Symplicity HTN [20, 21], эффективность РДН оценивалась по уровню периферического АД, измеренного на плечевой артерии [22, 23]. В нашем исследовании также продемонстрировано, что РДН значительно улучшает показатели центральной гемодинамики. Существуют убедительные данные, подтверждающие, что цАД, т.е. то, которое непосредственно испытывают на себе органы-мишени (головной мозг, сердце, почки) [24], отличается от периферического АД за счет феномена амплификации пульсовой волны [24, 25]. Именно поэтому оно обладает большей прогностической значимостью в плане риска развития сердечно-сосудистых осложнений, чем периферическое АД [26]. В группе «ответчиков» снижение САД и ПАД в аорте после РДН оказалось более выраженным, чем динамика соответствующих показателей, измеренных на плечевой артерии, что подтверждает гипотензивный эффект РДН и снижает вероятность ошибки измерения АД осциллометрическим методом.

Практически во всех исследованиях показано, что такой маркер артериальной жесткости, как СПВ, напрямую зависит от уровня АД [26–28]. Основываясь на этих данных, можно предположить, что СПВ не будет отражать реального состояния жесткости сосудистой стенки у больных РАГ в процессе предполагаемого лечения. Для исключения влияния АД нами проводилась оценка CAVI

(индекса сосудистой жесткости, независимого от уровня АД), который оставался неизменным после РДН на протяжении всего наблюдения. Таким образом, можно предположить, что выявленные улучшения сосудистой жесткости (снижение СПВкф) в группе «ответчиков» являются следствием снижения АД и тенденции к уменьшению Alx, что также подтверждается отсутствием изменений значимой СПВ у пациентов в группе «неответчиков». Увеличение Alx в группе «неответчиков» обусловлено сохраняющимися высокими цифрами АД и, как следствие, снижением эластических свойств артериальной стенки.

Заключение

Выполнение РДН больным истинной эссенциальной РАГ у большинства приводит к стойкому снижению клинического АД и у значительной части больных – к стойкому снижению среднесуточного АД, что в последней группе сопровождается улучшением показателей жесткости аорты и центральной гемодинамики. Беря во внимание тот факт, что эти показатели являются независимыми предикторами развития сердечно-сосудистых осложнений, можно предположить, что данные эффекты могут положительно влиять на прогноз заболевания у таких пациентов. Стоит отметить, что у пациентов, у которых не выявлено стойкого снижения АД по данным СМАД, в отдаленные сроки после РДН не наблюдалось ни улучшения, ни ухудшения параметров цАД и жесткости сосудистой стенки. Полученные данные нуждаются в проверке в более крупных исследованиях. Дальнейшие наблюдения могут позволить окончательно определить влияние РДН на артериальную жесткость и цАД и уточнить прогностическую значимость отмеченных изменений.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada and the United States. JAMA 2003; 289: 2363–9.
2. Чазова И.Е., Данилов Н.М., Литвин А.Ю. Рефрактерная артериальная гипертония. Монография. М.: Атмосфера, 2014; с. 21–64. / Chazova I.E., Danilov N.M., Litvin A.Ju. Refraktornaya arterial'naya gipertonii. Monografiya. M.: Atmosfera, 2014; s. 21–64. [in Russian]
3. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2013; 34: 2159–219.
4. Izzo Jr J.L. Arterial stiffness and the systolic hypertension syndrome. Curr Opin Cardiol 2004; 19: 341–52.
5. McEnery CM, Yasmin, Hall IR et al. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). J Am Coll Cardiol 2005; 46: 1753–60.
6. 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: 1236–124.
7. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. Circulation 2006; 113: 664–70.

8. 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* 201; 31: 1865–71.
9. McEniery CM, Yasmin, Hall IR et al. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46 (9): 1753–60. Epub 2005 Oct 10.
10. DiBona GE, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev* 1997; 77: 75–197.
11. 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.
12. 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.
13. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values. CLINICAL RESEARCH. *Eur Heart J* 2010; 31: 2338–50.
14. Herbert A, Cruickshank JK, Laurent S, Boutouyrie P. Reference Values for Arterial Measurements Collaboration. Establishing reference values for central blood pressure and its amplification in a general healthy population and according to cardiovascular risk factors. *Eur Heart J* 2014; 35 (44): 3122–33. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu293. Epub 2014 Aug 11.
15. Shirai K, Song M, Suzuki J et al. Contradictory effects of β_1 - and α_1 -adrenergic receptor blockers on cardio-ankle vascular stiffness index (CAVI) – the independency of CAVI from blood pressure. *J Atheroscler Thromb* 2011; 18: 49–55.
16. Руководство по эксплуатации к прибору VaSera VS – 1000 CAVI plus. Fucuda Denshi. C. 139. / Rukovodstvo po ekspluatatsii k priboru VaSera VS – 1000 CAVI plus. Fucuda Denshi. C. 139. [in Russian]
17. Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2016; 15 (2): 4–19. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-2-4-19. / Vasiuk Iu.A., Ivanova S.V., Shkol'nik E.L. i dr. Soglasovannoe mnenie rossiiskikh ekspertov po otsenke arterial'noi zhestkosti v klinicheskoi praktike. Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2016; 15 (2): 4–19. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-2-4-19. [in Russian]
18. Рогоза А.Н., Заирова А.Р., Жернакова Ю.В. и др. Состояние сосудистой стенки в популяции взрослого населения на примере жителей Томска, по данным исследования ЭССЕ-РФ. / Rogoza A.N., Zairova A.R., Zhernakova Iu.V. i dr. Sostoianie sosudistoi stenki v populatsii vzroslogo naseleniia na primere zhitel'ei Tomska, po dannym issledovaniia ESSE-RF. [in Russian]
19. Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur Heart J* 2010; 31 (19): 2338–50.
20. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 2011; 57: 911–7.
21. Elser MD, Krum H, Schlaich M et al; Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension: one-years results from the Symplicity HTN-2 randomized, controlled trial. *Circulation* 2012; 126 (25): 2976–82.
22. Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Чазова И.Е. Эндоваскулярная радиочастотная денервация почечных артерий – инновационный метод лечения рефрактерной артериальной гипертензии. Первый опыт в России. Ангиология и сосудистая хирургия. 2012; 18 (1). / Danilov N.M., Matchin Iu.G., Chazova I.E. Endovaskuliarnaia radiochastotnaia denervatsiia pochechnykh arterii – innovatsionnyi metod lecheniia refrakternoi arterial'noi gipertonii. Pervyi opyt v Rossii. Angiologiya i sosudistaia khirurgiia. 2012; 18 (1). [in Russian]
23. Григин В.А., Данилов Н.М., Щелкова Г.В. и др. Радиочастотная денервация почечных артерий: в ожидании результатов. Системные гипертензии. 2015; 1: 8–9. / Grigin V.A., Danilov N.M., Shchelkova G.V. i dr. Radiochastotnaia denervatsiia pochechnykh arterii: v ozhidanii rezul'tatov. Systemic Hypertension. 2015; 1: 8–9. [in Russian]
24. Vlachopoulos C, Hirata K, O'Rourke MF. Pressure-altering agents affect central aortic pressures more than is apparent from upper limb measurements in hypertensive patients: the role of arterial wave reflections. *Hypertension* 2001; 38: 1456–60.
25. Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д. Аортальное давление: современные представления о клиническом и прогностическом значении его показателей. Мед. совет. 2013; 9: 26–33. DOI: 10.21518/2079-701X-2013-9-26-33. / Kotovskaia Iu.V., Kobalava Zh.D. Aortal'noe davlenie: sovremennye predstavleniia o klinicheskom i prognosticheskom znachenii ego pokazatelei. Med. sovet. 2013; 9: 26–33. DOI: 10.21518/2079-701X-2013-9-26-33. [in Russian]
26. Fernández-Marcos MJ, Menéndez-Pertierra A, Cimas JE et al. Factors associated with arterial distensibility in hypertension. *Aten Primaria* 2000; 25 (9): 613–7.
27. Safar ME, London GM. Therapeutic studies and arterial stiffness in hypertension: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2000; 18 (11): 1527–35.
28. McEniery CM, Yasmin, Hall IR et al. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46 (9): 1753–60. Epub 2005 Oct 10.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Щелкова Галина Владимировна – врач отд. гипертензии, мл. науч. сотр. организационно-методического отд. ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: galina03@yandex.ru

Заирова Алсу Рафхатовна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. новых методов диагностики ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Данилов Николай Михайлович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. гипертензии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Рогоза Анатолий Николаевич – д-р биол. наук, проф., рук. отд. новых методов диагностики ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., рук. отд. гипертензии, дир. ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК, и.о. ген. дир. ФГБУ РКНПК

Исполняющие отделения

Отдел гипертензии и отдел новых методов диагностики ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России.

Научный руководитель – ст. науч. сотр. отдела гипертензии, канд. мед. наук Н.М.Данилов

Радиочастотная денервация почечных артерий: эффективно и безопасно

В.А.Григин, Н.М.Данилов[✉], Ю.Г.Матчин, 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 исследования: определить возможности радиочастотной денервации почечных артерий (РДН) в лечении больных с эссенциальной рефрактерной артериальной гипертензией (РАГ).

Материалы и методы. В исследование были включены 57 пациентов с направительным диагнозом РАГ. По итогам проведенных обследований РДН была выполнена 25 больным с диагностированной эссенциальной РАГ. В течение 12 мес после процедуры проводились контроль клинического артериального давления (АД), суточное мониторирование АД, а также лабораторная оценка функции почек и ультразвуковое исследование почечных артерий. Статистическая обработка осуществлялась с помощью программы Statistica 6.1, значимыми различия признавались при $p < 0,05$.

Результаты. Через 12 мес после РДН в общей группе отмечалось значимое снижение АД ($p < 0,01$) как по данным клинического измерения, так и по результатам суточного мониторирования АД. Каких-либо осложнений в месте выполнения радиочастотных воздействий или нарушения выделительной функции почек не зарегистрировано. По результатам проведенного анализа предикторы эффективности РДН не выявлены.

Заключение. РДН почечных артерий является эффективным и безопасным немедикаментозным методом в комплексном лечении эссенциальной РАГ.

Ключевые слова: рефрактерная артериальная гипертензия, радиочастотная денервация почечных артерий, антигипертензивная терапия.

[✉]ndanilov1@gmail.com

Для цитирования: Григин В.А., Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Чазова И.Е. Радиочастотная денервация почечных артерий: эффективно и безопасно. Системные гипертензии. 2016; 13 (4): 13–18.

Radiofrequency renal arteries denervation: effectively and safely

V.A. Grigin, N.M. Danilov[✉], Yu.G. Matchin, I.E. Chazova

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

Objective. To determine the possibility of radio frequency denervation of the renal arteries (RDN) in the treatment of patients with refractory essential hypertension (GRA).

Materials and methods. The study included 57 patients with a diagnosis of the guide RAG. According to the results of surveys conducted by RDA was performed of 25 patients diagnosed with essential RAG. Within 12 months after the procedure was carried out monitoring of clinical blood pressure (BP), BP monitoring (ABPM), and laboratory evaluation of renal function and renal artery ultrasound. Statistical analysis was performed using Statistica 6.1 program, significant differences were recognized when $p < 0.05$.

Results. Within 12 months after the RDN with the group there was a significant decrease in blood pressure ($p < 0.01$) according to the data of the clinical measurements, and the results of ABPM. There were no complications in the place of performance of radio-frequency effects or violation of renal excretory function has been reported. According to the results of the analysis, predictors of effectiveness RDN not identified.

Conclusion. Radiofrequency denervation of the renal arteries is a safe and effective non-drug methods in complex treatment of refractory essential hypertension.

Key words: refractory arterial hypertension, radiofrequency renal arteries denervation, antihypertensive therapy.

[✉]ndanilov1@gmail.com

For citation: Grigin V.A., Danilov N.M., Matchin Yu.G., Chazova I.E. Radiofrequency renal arteries denervation: effectively and safely. Systemic Hypertension. 2016; 13 (4): 13–18.

Актуальность темы

Артериальная гипертензия (АГ) – одно из самых распространенных хронических заболеваний в развитых странах. Распространенность АГ среди взрослого населения, по некоторым оценкам, составляет более 25% [1, 2]. В Российской Федерации распространенность АГ за последние 15 лет практически не изменяется и составляет около 40% [3, 4]. По данным многоцентрового наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации), в рамках которого изучена распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска, а также их развития в популяциях взрослого населения 13 регионов России, отмечается преобладание АГ среди мужского населения: 45,4% у мужчин против 41,6% у женщин [5].

Плохо контролируемая АГ является важным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, причиной около 54% инсультов и 47% острых коронарных событий [6].

Современные принципы лечения АГ заключаются в коррекции образа жизни и постоянном приеме медикаментозных препаратов. Было доказано, что значительное снижение уровня артериального давления (АД) у больных АГ (на 10–12 мм рт. ст. систолического АД – САД и 5–6 мм диастолического АД – ДАД) сопровождается выраженным снижением риска сердечно-сосудистых (на 16%) и цереброваскулярных событий (на 38%) [7].

Однако, несмотря на прием 3 и более гипотензивных препаратов, у 3–12% больных не удается снизить АД до уровня менее 140/90 мм рт. ст. [8].

Такая форма АГ, устойчивая к полноценной гипотензивной терапии, включающей изменение образа жизни, в современной литературе, а также в международных и Российских рекомендациях получила название рефрактерной АГ (РАГ). Больные РАГ ввиду наличия высокого риска осложнений представляют собой особую категорию пациентов для врачей в их клинической практике.

Радиочастотная денервация почечных артерий (РДН) является новым немедикаментозным методом в лечении РАГ. Методика позволяет влиять на патогенетические механизмы формирования этого состояния, устраняя излишнюю симпатическую активность, что в совокупности с медикаментозной терапией позволяет рассчитывать на усиление гипотензивного эффекта, а значит, на улучшение качества жизни и прогноза у данных пациентов.

Имеющиеся в настоящий момент данные использования этой методики не позволяют однозначно сделать выводы об эффективности РДН.

Материалы и методы

В исследование были включены 57 больных: 27 (47%) мужчин и 30 (53%) женщин в возрасте от 18 до 75 лет, – направленных в отдел гипертензии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ «РКНПК» в период с 2011 по 2014 г. с диагнозом

РАГ из научно-диспансерного отдела ФГБУ, а также других лечебных учреждений страны.

Критериями РАГ служили недостижение целевых уровней АД на фоне изменения образа жизни, а также приема трех и более гипотензивных препаратов в максимальной или максимально переносимой дозе, включающих диуретик.

В исследование исходно не включались больные с перенесенным в предшествующие 6 мес мозговым инсультом или инфарктом миокарда, пациенты с патологией почечных артерий (гемодинамически значимый стеноз, фибромышечная дисплазия, выраженный кальциноз стенок артерий), наличием хронической болезни почек 3б стадии (скорость клубочковой фильтрации – СКФ < 45 мл/мин/1,73 м² по формуле MDRD) и выше, а также пациенты, не подходящие под определение РАГ. Кроме того, учитывая технические особенности радиочастотного катетера, имелись анатомические критерии исключения, к которым относились: длина почечной артерии менее 20 мм и диаметр менее 4 мм, а также наличие добавочных почечных артерий с недостаточным для необходимых манипуляций диаметром (менее 3 мм).

Всем больным на исходной терапии проводилось общеклиническое обследование в соответствии с рекомендациями Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (2010 г.), включавшее опрос, физикальное обследование, антропометрические измерения (рост, масса тела, измерение объема талии, расчет индекса массы тела), общий клинический, биохимический (включающий липидный спектр, электролиты крови, креатинин крови с последующим расчетом СКФ) анализы крови; общий анализ мочи. Для уточнения состояния почек и почечных артерий проводили ультразвуковое исследование.

Степень АГ устанавливалась путем измерения АД методом Короткова в соответствии с рекомендациями по ди-

агностике и лечению АГ (рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии). Измерение проводилось трижды с разницей в 1 мин, и за истинное значение принималось среднее между двумя последними измерениями. Всем больным также осуществлялись СМАД, электрокардиография в 12 отведениях, эхокардиография. Для оценки структурного состояния надпочечников проводилась мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) брюшной полости. Для исключения наличия синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) делали пульсоксиметрию, при необходимости выполнялось кардиореспираторное мониторирование; для оценки анатомических особенностей аорты и почечных артерий всем больным предварительно выполнялась МСКТ-аортография или магнитно-резонансная томография почечных артерий, непосредственно перед выполнением РДН проводилась селективная ангиография.

По результатам обследования в отделе гипертензии показания для проведения РДН выявлены у 25 больных с истинно рефрактерным течением АГ. Из них 15 (60%) женщин и 10 (40%) мужчин. Все пациенты имели очень высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Всем им в последующем была проведена денервация почечных артерий.

Результаты

Из 57 больных, направленных на РДН, процедура была проведена у 25 (44%). У остальных 32 пациентов вмешательство не проводилось ввиду выявления в ходе дополнительного обследования следующих причин: у 12 (37,5%) больных диагностирован СОАС, у 12 (37,5%) – псевдорефрактерная АГ, в 6 (18,75%) случаях выявлена патология почек и почечных артерий (у 4 пациентов – двойное кровоснабжение почек с недоста-

Таблица 1. Клиническая характеристика кандидатов на денервацию

Показатель	РДН (n=32)	Без РДН (n=25)	p
Средний возраст, лет	61±9	57±11	0,63
Мужчины	17 (53%)	10 (40%)	0,64
Клиническое АД • САД, мм рт. ст. • ДАД, мм рт. ст.	169±12 94±7	170±15 100±10,7	1,0 0,77
Сахарный диабет типа 2	12 (37,5%)	6 (24%)	0,58
Ожирение	12 (37,5%)	13 (52%)	0,63
ОНМК в анамнезе	7 (22%)	8 (32%)	0,57
Постинфарктный кардиосклероз	11 (34,4%)	8 (32%)	1,0
Количество принимаемых гипотензивных препаратов	4±1	5±1	1,0

Примечание. ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

Таблица 2. Исходная медикаментозная терапия у больных группы РДН (n=25)

Препараты	Значение	
	абс.	%
Диуретики	25	100
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	5	20
Блокаторы рецепторов ангиотензина	18	72
β-Адреноблокаторы	20	80
Блокаторы кальциевых каналов	22	88
Антагонисты альдостерона	7	28
Агонисты I ₁ -имидазолиновых рецепторов	17	68
α-Адреноблокаторы	1	4
Статины	22	88

точным диаметром дополнительной почечной артерии и в 2 случаях – гемодинамически значимые стенозы, потребовавшие оперативного лечения), 2 (6,25%) человека отказались от выполнения вмешательства. Пациентам со значимым стенозическим поражением почечных артерий успешно была выполнена баллонная ангиопластика со стентированием пораженных участков сосудов. Пациенты с СОАС были направлены в лабораторию сна для решения вопроса о назначении CPAP-терапии. Таким образом, наиболее частыми причинами исключения явились СОАС и псевдорефрактерная АГ (по 37,5%).

Нами проводилось сравнение исходных клинических характеристик в группах больных, которым РДН выполнялась и не выполнялась, при этом значимых различий между группами выявлено не было (табл. 1).

Все пациенты группы РДН после процедуры денервации находились на исходной многокомпонентной гипотензивной терапии. Наиболее часто назначаемыми группами гипотензивных препаратов помимо диуретиков являлись β -адреноблокаторы и блокаторы кальциевых каналов (80 и 88% соответственно); табл. 2.

По данным клинического измерения АД критерии эффективности процедуры денервации (снижение САД ≥ 10 мм рт. ст. и ДАД ≥ 5 мм рт. ст. по сравнению с исходными значениями) были достигнуты у всех больных уже через 1 нед после РДН и сохранялись в течение всего первого года наблюдения. При этом максимальное снижение САД было достигнуто через 6 мес наблюдения и составило -32 мм рт. ст., а для ДАД – через 12 мес и составило -14 мм рт. ст. (рис. 1). Кроме того, через 12 мес наблюдения у 44% больных отмечается достижение целевых уровней АД (менее 140/90 мм рт. ст.).

По результатам СМАД в общей группе после РДН отмечалось достоверное снижение среднесуточных показателей САД и ДАД в течение всего времени наблюдения ($p < 0,01$). По сравнению с исходным уровнем АД максимальное снижение САД отмечено через 12 мес после процедуры и составило -12 мм рт. ст. ($p < 0,001$), при этом у 4 (16%) пациентов отмечалось достижение целевых уровней АД. Максимальное снижение ДАД отмечалось через 12 мес и составило -6 мм рт. ст. ($p = 0,0024$); рис. 2.

Согласно критериям исследований Symplcity HTN процедура считалась эффективной, если САД при суточном мониторинговании АД снижалось на 5 мм рт. ст. и более через 6 мес после РДН. По данным литературы, такое снижение САД имеет важное значение, так как риск смерти от инсульта снижается на 14%, инфаркта – на 9% и от всех случаев – на 7% (M.Whelton). Таким образом, все 25 пациентов, которым проводилась РДН, в нашем исследовании были разделены на 2 подгруппы: «ответчики» – $n = 16$ (64%), степень снижения САД через 6 мес 5 мм рт. ст. и более, и «неответчики» – $n = 9$ (36%), степень снижения САД через 6 мес менее 5 мм рт. ст.

Исходные показатели суточного профиля АД в этих группах больных между собой не отличались.

После РДН в группе «ответчиков» снижение САД и ДАД на протяжении всего периода наблюдения (через 1 нед, 3, 6 и 12 мес после процедуры РДН) по сравнению с исходными показателями оказалось значимым (рис. 3).

В группе «неответчиков» через 1 нед имело место значимое снижение САД на 8 [-8; 0] мм рт. ст. по сравнению с исходными показателями ($p = 0,04$), однако при этом через 3 и 12 мес эта разница не сохранилась. Через 6 мес отмечалось даже повышение САД до 5 [-2; 6] мм рт. ст. по сравнению с исходным. Динамика ДАД на протяжении всего периода наблюдения в группе «неответчиков» оставалась незначимой (рис. 4). Кроме того, у «ответчиков» после РДН среднесуточные, среднедневные и средненочные показатели АД по данным суточного мониторингования достоверно ниже аналогичных показателей в группе «неответчиков» в каждой из точек наблюдения ($p < 0,05$).

Рис. 1. Динамика клинического АД после радиочастотной денервации почечных артерий (n=25).

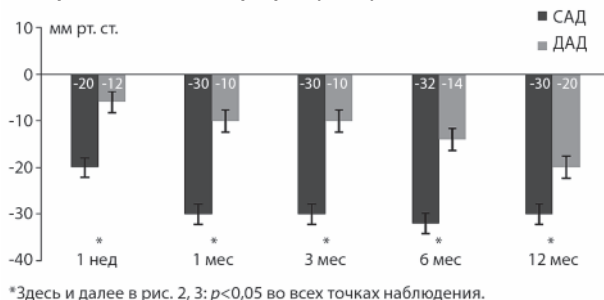


Рис. 2. Динамика АД по данным суточного мониторингирования РДН в общей группе (n=25).

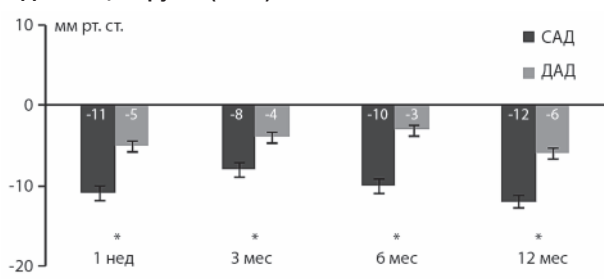


Рис. 3. Динамика АД по данным суточного мониторингирования после РДН в группе «ответчиков» (n=16).

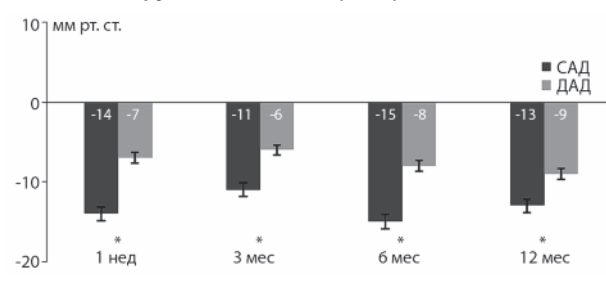
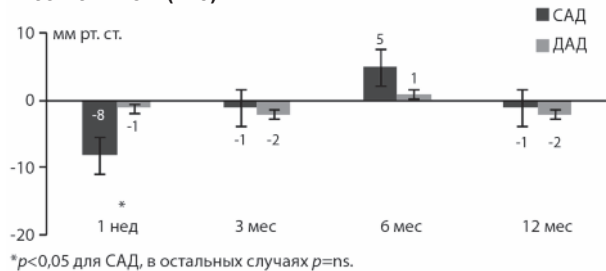


Рис. 4. Динамика АД по данным суточного мониторингирования в зависимости от времени наблюдения после РДН в группе «неответчиков» (n=9).



Данное разделение на «ответчиков» и «неответчиков» имело цель верификации предикторов более эффективного выполнения процедуры РДН. Нами проведена сравнительная оценка следующих исходных параметров: клинико-анамнестические, лабораторные и некоторые технические показатели, связанные непосредственно с проведением процедуры. По сопоставимым многочисленным исходным параметрам описываемые подгруппы достоверно не отличались, что не позволило выявить каких-либо факторов, позволяющих судить о возможном эффекте РДН на динамику АД (табл. 3).

Оценка безопасности РДН в отдаленные сроки

Всем больным через 6 мес после процедуры проводилось контрольное ультразвуковое исследование почек с дуплексным сканированием почечных артерий. Параметры почечного кровотока оставались в пределах нормальных значений, без признаков гемодинамически значимого стенозирования.

Кроме того, использовалась лабораторная оценка почечной функции в отдаленные сроки после процедуры: в течение всего периода наблюдений производилась оценка уровня креатинина и СКФ, дополнительно через 6 мес оценивался уровень мочевины и мочевой кислоты, а также определялся уровень белка мочи (табл. 4).

Как видно из табл. 4, уровни креатинина и СКФ значительно не изменились. При этом отмечается значимое повышение уровня мочевины, однако ее показатели соответствуют референсным значениям. Кроме того, отмечается достоверное снижение уровня белка мочи, что может говорить о нефропротективном эффекте РДН, вероятно, связанном со снижением АД после процедуры.

Обсуждение

Настоящее исследование было выполнено с целью изучения возможностей РДН в комплексной антигипертензивной терапии больных истинной РАГ, в патогенезе которой, как принято считать, немаловажную роль играет избыточная симпатическая активность.

В отличие от большинства зарубежных исследований, в нашем исследовании суточное мониторирование АД проводилось на протяжении всего времени наблюдения у всех пациентов. Как известно, именно СМАД, по сравнению с клиническим измерением АД, является лучшим

предиктором развития сердечно-сосудистых событий (Mancia, Staessen).

Оценивая безопасность РДН в нашей работе, осложнений как со стороны места пункции, так и со стороны почечных артерий не отмечено. Кроме того, в течение всего времени наблюдения не было выявлено случаев развития каких-либо сердечно-сосудистых осложнений. В исследованиях Symplicity и некоторых других работах отмечены единичные случаи осложнений со стороны места пункции и почечной артерии, а именно развитие пульсирующей гематомы и прогрессирование ранее диагностированных стенозов, успешно в последующем пролеченных.

Результаты анализа динамики АД после РДН сопоставимы с большинством результатов, полученных в различных международных исследованиях, в том числе таких крупных, как Symplicity HTN-1, Symplicity HTN-2, а также продолжающемся в настоящее время Global Symplicity Registry [9, 10]. Динамический контроль СМАД у всех пациентов после РДН, несмотря на положительную динамику клинического АД, позволил выявить «неответчиков» на процедуру, однако определить предикторы эффективности РДН в нашем исследовании не удалось. При анализе когортной группы в исследовании Symplicity HTN-3 к предикторам эффективности относились исходно высокие значения клинического АД, мужской пол, а также большое количество радиочастотных воздействий. Однако при анализе других исследований подтверждения этим результатам не найдено, что указывает на то, что поиск предикторов ответа на процедуру в настоящее время является актуальной задачей и требует дальнейшего изучения.

Мультидисциплинарный подход на этапе отбора пациентов с включением врача-сомнолога и специалиста по лучевой диагностике [11], а также большой опыт оперирующей бригады позволили в нашем исследовании достичь значимого и стойкого снижения АД на протяжении всего периода наблюдения после РДН. Анализ данных литературы, за исключением противоречивых результатов крупного многоцентрового исследования Symplicity HTN-3 [12], также показывает эффективное и безопасное использование РДН в комплексном лечении пациентов с истинной РАГ. Однако окончательный ответ о месте РДН в клинической практике врача, вероятнее всего, дадут продолжающиеся в настоящее время многочисленные исследования.

Таблица 3. Сравнительная оценка исходных параметров в группах «ответчики» и «неответчики»

Факторы	Группы		p
	«ответчики» (n=16)	«неответчики» (n=9)	
Клинико-anamnestические показатели			
Возраст, лет	59 [49,5; 64]	51 [47; 59]	0,41
Индекс массы тела, кг/м²	30,6 [27,2; 33,5]	30 [27,3; 32,1]	0,80
Курение	1 (11,1%)	3 (18,8%)	1
Наследственность	6 (66,7%)	11 (68,8%)	1
Длительность АГ, годы	17,5 [10; 28,5]	20 [15; 30]	0,51
Клиническое САД, мм рт. ст.	170 [160; 180]	180 [170; 180]	0,13
Клиническое ДАД, мм рт. ст.	95 [90; 100]	100 [100; 110]	0,15
Частота сердечных сокращений, уд/мин	64 [62; 69]	65 [62; 65]	0,95
ОНМК в анамнезе	2 (22,2%)	6 (37,5)	0,69
Сахарный диабет типа 2	1 (11,1%)	5 (31,3%)	0,63
Ишемическая болезнь сердца	3 (33,3%)	5 (31,3%)	1
Лабораторные показатели			
Креатинин, мкмоль/л	81 [69,5; 92,5]	77 [64; 83]	0,36
СКФ, мл/мин/1,73 м²	74,7 [63,4; 86,1]	78,5 [66,6; 112,7]	0,48
Мочевина, ммоль/л	5,7 [5,1; 6,4]	5,5 [4,9; 6,6]	0,89
Мочевая кислота, мкмоль/л	341 [240; 426,6]	352 [257; 396]	0,83
Холестерин, ммоль/л	5,1 [4,6; 6,1]	4,9 [4,9; 6]	0,82
Триглицериды, ммоль/л	1,7 [1,2; 2,7]	1,1 [0,8; 3,2]	0,44
Глюкоза, ммоль/л	5,8 [5,4; 6,6]	5,6 [5,2; 5,9]	0,32
Ренин, мкМЕд/мл	0,5 [0,2; 1]	0,2 [0,1; 1,2]	0,57
Альдостерон, пмоль/л	121,1 [79,7; 173,8]	107 [65; 137]	0,57
Адреналин, пг/мл	16,6 [9,2; 26,6]	14,4 [12,9; 45]	0,55
Норадреналин, пг/мл	342,1 [145,3; 662,1]	303 [186,4; 630]	0,98
Инструментальные показатели			
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	151 [148; 159]	149 [145; 149]	0,24
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	88 [77,5; 99]	90 [82; 93]	0,98
Степень ночного снижения АД для САД, %	7,4 [0; 13,9]	5,3 [4,0; 8,8]	0,93
Степень ночного снижения АД для ДАД, %	8,4 [5,2; 15,1]	12,6 [7,5; 18,1]	0,55
Вариабельность САДдн	16,1 [13,2; 18,7]	11,5 [9,9; 15,3]	0,12
Вариабельность САДнч	13,6 [9,2; 16,4]	11,5 [9,9; 13,4]	0,38
Количество аппликаций слева	5 [5; 6]	6 [5; 7]	0,05
Количество аппликаций справа	6 [5,5; 7]	6 [5; 7]	1
Добавочные почечные артерии	1 (11,1%)	3 (18,8%)	1
Количество введенного контрастного вещества, мл	300 [200; 300]	285 [200; 300]	1
Интенсивность болевого синдрома по шкале M.McCaffery	9 [8; 9]	8 [8; 8]	0,27

Примечание. Результаты представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей.

Таблица 4. Динамика лабораторных показателей в группе РДН, отражающих функциональное состояние почек

Показатели	Исходно	Через 6 мес	p
Креатинин, мкмоль/л	81 [67; 92]	77,2 [65,7; 94]	0,55
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	78,5 [65,9; 88]	76 [68,7; 85,7]	0,9
Мочевина, ммоль/л	5,7 [5; 6,6]	6,4 [5,7; 8,1]	0,02
Калий, ммоль/л	4,5 [4,3; 4,8]	4,25 [3,9; 4,6]	0,22
Мочевая кислота, мкмоль/л	345 [248,5; 399]	366 [282,7; 465]	0,06
Белок мочи, г/л	0,08 [0,03; 0,1]	0,03 [0,02; 0,06]	0,02

Литература/References

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217–23.
2. Egan BM, Zhao Y, Axon RN et al. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988 to 2008. *Circulation* 2011; 124: 1046–58.
3. Чазова И.Е., Фомин В.В., Разуваева М.А., Вигдорчик А.В. от имени исследователей. Эпидемиологическая характеристика резистентной и неконтролируемой артериальной гипертензии в Российской Федерации. Системные гипертензии. 2010; 3: 34–41. / Chazova I.E., Fomin V.V., Razuvaeva M.A., Vigdorichik A.V. ot imeni issledovatelei. Epidemiologicheskaya kharakteristika rezistentnoi i nekontroliruemoi arterial'noi gipertenzii v Rossiiskoi Federatsii. Systemic Hypertension. 2010; 3: 34–41. [in Russian]
4. Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 1: 8–12. / Oganov R.G., Timofeeva T.N., Koltunov I.E. i dr. Epidemiologiya arterial'noi gipertonii v Rossii. Rezultaty federal'nogo monitoringa 2003–2010 gg. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2011; 1: 8–12. [in Russian]
5. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. от имени участников исследования ЭССЕ. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. Кардиология. 2014; 10: 4–12. / Chazova I.E., Zhernakova Yu.V., Oshchepkova E.V. i dr. ot imeni uchastnikov issledovaniia ESSE. Rasprostranennost' faktorov riska serdechno-sosudistykh zabolevanii v rossiiskoi populiatsii bol'nykh arterial'noi gipertoniei. Kardiologiya. 2014; 10: 4–12. [in Russian]
6. Lawes CM, Hoorn SV, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet* 2008; 371 (9623): 1513–8.
7. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Brit Med Bulletin* 1994; 50 (2): 272–98.
8. Briasoulis A, Bakris GL. Timing and efficacy of alternative methods of sympathetic blockade. *Curr Hypertens Rep* 2012; 14: 455–61.
9. Symplicity HTN-1 Investigators. *Hypertension* 2011; 57: 911–7.
10. Esler MD, Krum H, Sobotka PA et al. Symplicity HTN-2 Investigators. *Lancet* 2010; 376: 1903–9.
11. Григин В.А., Стукалова О.В., Коробкин А.С. и др. Возможности бесконтрастной магнитно-резонансной ангиографии в выборе кандидатов для радиочастотной денервации почечных артерий. Атеросклероз и дислипидемии. 2015; 4: 30–9. / Grigin V.A., Stukalova O.V., Korobkin A.S. i dr. Vozmozhnosti beskontrastnoi magnitno-rezonansnoi angiografii v vybere kandidatov dlia radiochastotnoi denervatsii pochechnykh arterii. Ateroskleroz i dislipidemii. 2015; 4: 30–9. [in Russian]
12. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW et al. A Controlled Trial of Renal Denervation for Resistant Hypertension. *N Engl J Med* 2014; 370: 1393–401.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Григин Владимир Алексеевич – аспирант отд. гипертензии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Данилов Николай Михайлович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. гипертензии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: ndanilov1@gmail.com

Матчин Юрий Георгиевич – д-р мед. наук, рук. лаб. рентгендоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях научно-диспансерного отд. ФГБУ РКНПК

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., рук. отд. гипертензии, дир. ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК, и.о. ген. дир. ФГБУ РКНПК

Фиксированная комбинация лозартана и амлодипина: эффективность и безопасность в аномальных погодных условиях у больных артериальной гипертензией (исследование РЕШЕНИЕ)

Ф.Т.Агеев, М.Д.Смирнова[✉], Т.В.Фофанова, З.Н.Бланкова, М.В.Виценя, Т.В.Цыбульская, Э.Ф.Неверова, Н.С.Самсонова
Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

Актуальность. Влияние медикаментозных препаратов на адаптацию к аномальным температурам – один из важнейших вопросов, поставленных перед практической медициной волнами жары последних лет. Один из спорных моментов – безопасность использования во время аномальной жары антагонистов кальциевых каналов (АКК) и блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА).

Цель: оценить эффективность и безопасность терапии больных артериальной гипертензией (АГ) в период тепловой волны фиксированной комбинацией БРА+АКК (Лортенза, КРКА).

Материалы и методы. Включены 26 больных АГ 1 и 2-й степени от 42 до 81 года. Всем пациентам проводились измерения офисного АД, электрокардиография, объемная сфигмография с определением скорости пульсовой волны и выборочно CAVI, биохимический анализ крови, оценка осмолярности крови, анкетирование: визуальная аналоговая шкала, опросник для пациентов, подвергшихся воздействию жары, тест приверженности лечению Мориски–Грина. Оценивались дневники самоконтроля АД. Визит включения проходил весной 2016 г., 1-й визит – в мае – июне 2016 г., 2-й – во время тепловой волны, 3-й – в сентябре – октябре 2016 г.

Результаты. Отмечалось снижение систолического АД и диастолического АД ($p=0,000$) до целевых значений, сохранившееся на весь период наблюдения. По данным дневников самоконтроля АД, контролировали АД 81% пациентов. Во время тепловой волны этот показатель снизился до 58%, осенью – до 63%. К 3-му визиту достигнуто снижение частоты сердечных сокращений на $-6,0$ ($-11,1$; $-2,8$) уд/мин; $p=0,007$. Зафиксированы снижение скорости пульсовой волны с $15,2\pm 3,4$ до $14,4\pm 3,0$ м/с; $p=0,01$ и CAVI на $-2,1$ ($-2,9$; $-0,65$); $p=0,01$; снижение уровня мочевого кислоты с $415,3$ до $346,2$ ммоль/л ($p=0,04$) и креатинина на 2-м визите по сравнению с исходным ($p=0,02$). Электролитных сдвигов и роста осмолярности крови в период тепловой волны не выявлено. Отмечается рост приверженности терапии ($p=0,04$) и качества жизни на $20,0$ ($7,4$; $23,3$); $p=0,000$ по визуальной аналоговой шкале.

Заключение. Фиксированная комбинация лозартана и амлодипина (Лортенза) является эффективной, безопасной и может быть рекомендована к приему больными АГ в жаркий период.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, тепловая волна, амлодипин, лозартан.

[✉]naliya1@yandex.ru

Для цитирования: Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д., Фофанова Т.В. и др. Фиксированная комбинация лозартана и амлодипина: эффективность и безопасность в аномальных погодных условиях у больных артериальной гипертензией. Системные гипертензии. 2016; 13 (4): 19–25.

A fixed combination of amlodipine and losartan: effectiveness and safety in abnormal weather conditions in patients with arterial hypertension

F.T.Ageev, M.D.Smirnova[✉], T.V.Fofanova, Z.N.Blankova, M.V.Vitsenya, T.V.Tsybul'skaya, E.F.Neverova, N.S.Samsonova
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

Actuality. The effect of drugs on adaptation to abnormal temperatures is one of the most important questions put to practical medicine by the heat waves of recent years. One of the controversial issues – safety of use during the heat wave of calcium channel blockers (ACC) and blockers of receptors for angiotensin II (ARBs).

The goal is to evaluate the efficacy and security of treatment of patients with arterial hypertension (AH) during the heat wave of a fixed combination of ARBS+ACC (Lortenza, KRKA).

Materials and methods. Included 26 patients with hypertension 1 and 2 degrees from 42 to 81 years. All patients underwent measurement of office blood pressure, electrocardiography, body sphygmography with the determination of the pulse wave velocity and selectively CAVI, biochemical analysis of blood, estimation of osmolality of blood, questionnaire: visual analogue scale, a questionnaire for patients exposed to heat, the test of adherence to treatment Moriscos–Green. Estimated diaries of self-control of blood pressure. The inclusion visit took place in spring 2016, 1st visit was in May – June 2016, 2nd – during heat waves, 3rd – September – October 2016.

Results. The observed decrease in systolic blood pressure and diastolic blood pressure ($p=0.000$) to the target values, preserved for the whole period of observation. According to the diaries of self-control of blood pressure controlled blood pressure 81% of patients. During a heat wave, this value decreased to 58%, in autumn – to 63%. The 3rd visit achieved a reduction in heart rate at -6.0 (-11.1 ; and 2.8) beats/min; $p=0.007$. A noticeable decrease of the pulse wave velocity from 15.2 ± 3.4 to 14.4 ± 3.0 m/s; $p=0.01$ and CAVI in of -2.1 (to -2.9 ; -0.65); $p=0.01$; the decline in uric acid level c of 415.3 to 346.2 mmol/l ($p=0.04$) and creatinine on the 2nd visit compared to baseline ($p=0.02$). Electrolyte shifts and increasing the osmolality of the blood during heat waves have not been identified. There is a growing commitment therapy ($p=0.04$) and quality of life to 20.0 (7.4 ; 23.3); $p=0.000$ by visual analogue scale.

Conclusion. Fixed combination of losartan and amlodipine (Lorenza) is an effective, safe and may be recommended for patients receiving AG in the hottest period.

Key words: arterial hypertension, heat wave, amlodipine, losartan.

[✉]naliya1@yandex.ru

For citation: Ageev F.T., Smirnova M.D., Fofanova T.V. A fixed combination of amlodipine and losartan: effectiveness and safety in abnormal weather conditions in patients with arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2016; 13 (4): 19–25.

Влияние медикаментозных препаратов на адаптацию к аномальным температурам — один из важнейших вопросов, поставленных перед практической медициной чередой волн жары, ставших испытанием для жителей Европы, Азии и Северной Америки в последние десятилетия. Несмотря на актуальность проблемы, исследований, посвященных этому вопросу,

крайне мало, а их результаты часто противоречивы. Небольшое число экспериментальных работ было посвящено изучению особенностей фармакокинетики препаратов под воздействием высоких температур [1]. Эти исследования выполнены в период короткого и интенсивного теплового воздействия, часто в условиях сауны, что трудно соотносить с длительным влиянием жары в повсе-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

	1-я группа, лозартан + амлодипин (n=26)
Возраст, лет	65,2±9,1
Пол (муж./жен.)	8/18
Курение, n (%)	3 (11,1)
Масса тела, кг	80,6±15,2
Индекс массы тела, кг/м ²	29,5±4,6
Больные с ИБС, n (%)	5 (19,2)
Давность АГ, годы	13,6±10,2
Больные СД типа 2, n (%)	6 (23,1)
Принимаемые препараты:	
β-АБ, n (%)	14 (53,8)
ИАПФ, n (%)	8 (30,8)
БРА, n (%)	12 (46,2)
Диуретики, n (%)	8 (30,8)
АКК, n (%)	8 (30,8)
Статины, n (%)	17 (65,4)

дневных городских условиях [2, 3]. В эксперименте на крысах были получены данные, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) подавляют центр жажды, что, в свою очередь, может вести к дегидратации организма в жару [1], однако эти сведения тоже нельзя экстраполировать на человеческую популяцию, тем более на больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Что касается крупных эпидемиологических исследований, проведенных во время тепловых волн за последние десятилетия, то в них просто отсутствуют данные о медикаментозной терапии, так как эту информацию нельзя почерпнуть ни из свидетельств о смерти, ни из статистических отчетов больниц и служб скорой медицинской помощи (СМП) [4–7]. Одно из немногих исследований, посвященных этому вопросу, опубликовали в 2010 г. P.Nausfater и соавт. [8]. Ими были проанализированы данные 1456 пациентов, обратившихся в отделения неотложной помощи Парижа во время аномальной жары 2003 г. При однофакторном анализе предиктором смерти был прием нитратов (увеличение риска в 2,1 раза), антиаритмиков (на 44%), антиагрегантов и антикоагулянтов (на 43%), ИАПФ и БРА (на 35%), психотропных препаратов (на 22%). Однако при многофак-

торном анализе только прием диуретиков проявил себя как независимый предиктор смерти во время аномальной жары, увеличивая ее риск на 25%.

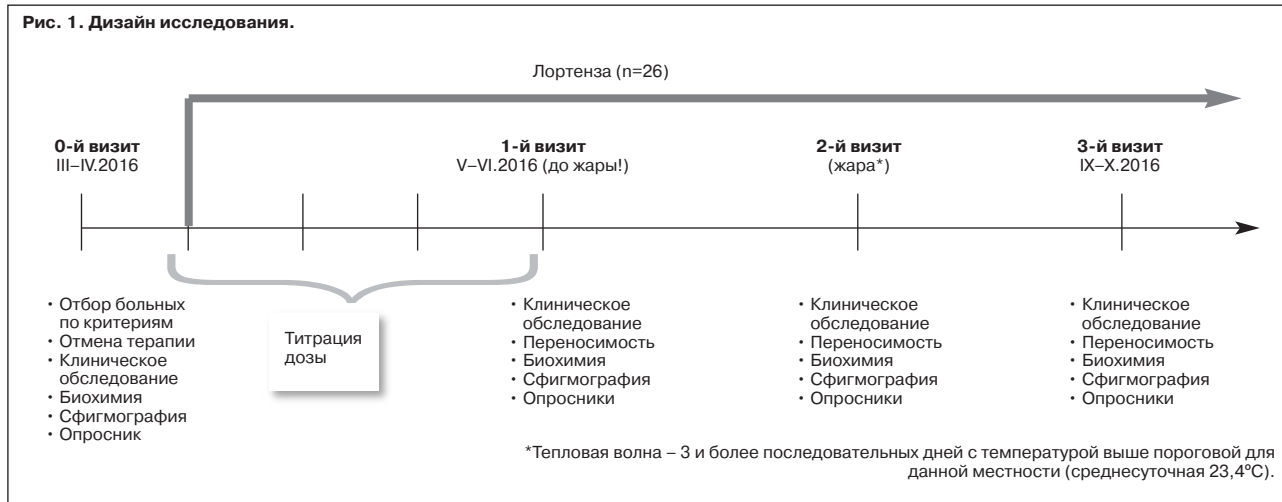
По данным нашего ретроспективного исследования [9], во время аномальной жары 2010 г. прием ИАПФ, антагонистов кальциевых каналов (АКК), селективных β-адреноблокаторов (β-АБ) давал позитивный эффект в плане предотвращения сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных артериальной гипертензией (АГ). Использование диуретиков, напротив, увеличивало риск ССО во время аномальной жары, но только у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и лиц старшего возраста. Летом 2013 г. мы провели проспективное исследование, показавшее высокую эффективность и безопасность применения во время тепловых волн фиксированной комбинации ИАПФ с АКК (периндоприл + амлодипин) [10]. Что касается БРА, частота их назначения в Европе в 2003 г. и России в 2010 г. была небольшой, что затруднило анализ влияния этих препаратов на адаптацию к аномальной жаре. В доступной нам литературе мы не нашли данных о влиянии БРА как в монотерапии, так и комбинации с другими препаратами на адаптацию к сезонным изменениям погодных условий и, в частности, к тепловым волнам. Перспективной представляется комбинация таких препаратов с АКК как с группой, хорошо зарекомендовавшей себя во время аномальной жары 2010 г.

Целью нашего исследования была оценка эффективности и безопасности терапии больных АГ в период тепловой волны фиксированной комбинацией БРА+АКК (Лортенза, КРКА).

Материалы и методы

В открытое сравнительное рандомизированное исследование были включены 26 больных АГ от 42 лет до 81 года. Критерием включения были наличие на визите включения артериального давления (АД) >140/90 мм рт. ст. на чистом фоне или на фоне предшествующей гипотензивной терапии и согласие пациента на участие в программе. В исследование не включались больные с симптоматической АГ, принимающие 4 или более гипотензивных препарата, имеющие противопоказания к назначению БРА и/или АКК, перенесшие инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения менее 1 года назад, с острым коронарным синдромом, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III–IV функционального класса NYHA, а также сахарным диабетом (СД) типа 1 или декомпенсацией СД типа 2 и другими эндокринными заболеваниями в стадии декомпенсации, хронической болезнью почек 4–5, печеночной недостаточностью, болезнями крови, хронической обструктивной болезнью легких (в стадии обострения).

Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Рис. 1. Дизайн исследования.

Дизайн исследования

Дизайн исследования представлен на рис. 1.

0-й визит (март – май 2016 г.). Скрининг: отбор больных АГ, соответствующих критериям включения/исключения, обследование по схеме. Все гипотензивные препараты, за исключением β -АБ (доза β -АБ остается неизменной), отменялись накануне включения в исследование.

Назначение фиксированной комбинации лозартана с амлодипином (Лортенза, КРКА 5/50, 5/100, 10/50 или 10/100 мг). Доза определялась лечащим врачом.

При необходимости – титрация дозы препаратов на дополнительных визитах между 0 и 1-м или 1–3-м.

1-й визит (май – июнь 2016 г.). Оценка эффективности и переносимости терапии. Обследование по схеме. При необходимости коррекция дозы.

2-й визит – «тепловая волна» – 3 и более дня со среднесуточной температурой выше 23,4°C (пороговой для Москвы и Московской области).

Летом 2016 г. зафиксированы 19 дней с температурой, превышающей пороговую, и тепловые волны длительностью 3 и 5 дней (25–27.06.2016 и 29.06–2.07.2016). В этот период, т.е. через 3 дня от начала тепловой волны и до 3-го дня после ее окончания, происходил активный вызов пациентов для их повторного обследования и при необходимости коррекция терапии.

3-й визит – осень (сентябрь – октябрь 2016 г.) – обследование по схеме.

Срок наблюдения больных составил 28 нед.

Схема обследования включала в себя осмотр, сбор анамнеза, электрокардиографию, измерение офисного АД, биохимический анализ крови, сфигмографию (определение скорости пульсовой волны – СПВ и сердечно-лодыжечно-го индекса – САВИ). Больным также предлагался для заполнения ряд опросников: визуальная аналоговая шкала оценки качества жизни (ВАШ), шкала Мориски–Грина (МГ) для оценки приверженности лечению и по окончании иссле-

дования – специально разработанный нами опросник для пациентов, подвергшихся воздействию жары.

Осмоларность рассчитывалась по формуле:

$$\text{Osm} = 1,86 \times (\text{Na}^+ + \text{K}^+) + 1,15 \times \text{глюкоза} + \text{мочевина} + 14.$$

Как конечные точки рассматривались острые инфаркты миокарда, острые нарушения мозгового кровообращения, госпитализации, вызовы СМП, гипертонические кризы, внеплановые визиты к врачу, возникновение/усиление нарушений ритма сердца и проявлений ХСН.

Статистический анализ проводился с помощью пакета программ Statistica 8.0 for Windows. При анализе достоверности различий средних величин между группами при условии нормального распределения рассчитывали значения t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Сравнение значений с распределением признаков, отличным от нормального, проводилось с помощью критерия Манна–Уитни. Различия считали статистически достоверными при вероятности абсолютно случайного их характера, не превышающей 5% ($p < 0,05$). Для анализа корреляции использовался метод Спирмена. Сравнение распределения качественных признаков проводили с использованием точного критерия Фишера. Непрерывные переменные, имеющие нормальное распределение или умеренно отклоняющиеся от нормального, представлялись как $M \pm \sigma$, где M – среднее и σ – стандартное отклонение. Непрерывные переменные, распределение которых отличалось от нормального, представлялись медианой и 95% доверительным интервалом. Для оценки динамики показателей проводился однофакторный анализ динамики в контрольных и основных группах. Для критерия Ньюмана–Каста представлены p -значения.

Результаты

Исследование закончилось с участием всех пациентов, за исключением одного, у которого на 3-й день приема препарата появились выраженные отеки голеней, повлекшие за собой его отказ от участия в исследовании

Таблица 2. Динамика показателей АД, ЧСС, сосудистой жесткости и качества жизни в ходе исследования

	0-й визит	1-й визит	Δ, исх-1	p ₁	2-й визит (жара)	Δ, исх-2	p ₂	3-й визит	Δ, исх-3	p ₃
САД, мм рт. ст.	148,3±14,7	128,1±9,3*	-20,0 (-26,0; -14,5)	0,000	121,5±8,8	-29,0 (-34,0; -19,7)	0,000	128,2±10,7	-20,0 (-27,5; -14,4)	0,000
ДАД, мм рт. ст.	89,1±9,0	76,5±9,0	-11,0 (-16,4; -8,5)	0,000	75,6±13,5	-13,5 (-17,8; -8,6)	0,000	76,9±10,8	0,0 (-2,5; 3,9)	0,000
ЧСС, уд/мин	66,8±9,7	64,8±9,0	0,0 (-2,5; -6,5)	нд	61,5±7,7	-6,0 (-10,7; -1,2)	нд	60,2±4,4	-6,0 (-11,1; -2,8)	0,007
СПВ, м/с	15,2±3,4	14,6±9,8	-0,01 (-1,72; -0,15)	0,01	14,5±2,6	-0,05 (-0,82; 0,54)	0,01	14,4±3,0	-0,95 (-1,80; -0,07)	0,01
CAVI	8,0 (6,5; 9,5)	8,6 (6,5; 8,8)	0,0 (-0,2; 0,4)	нд	6,2 (5,4; 9,0)	-2,1 (-2,9; -0,65)	0,01	6,3 (5,8; 6,7)	-1,7 (-1,9; 0,4)	0,01
ВАШ, баллы	57,3±12,3	65,3±12,6	0,0 (-2,8; 14,6)	0,09	69,4±13,1	10,0 (6,3; 24,2)	0,000	71,4±10,2	20,0 (7,4; 23,3)	0,000

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: нд – недостоверно.

Таблица 3. Влияние терапии на метаболические показатели

	0-й визит	1-й визит	Δ, исх-1	p ₁	2-й визит (жара)	Δ, исх-2	p ₂	3-й визит	Δ, исх-3	p ₃
Мочевая кислота, ммоль/л	415,3±56,8	302,1±40,8	-11,0 (-110,0; 0,0)	0,001	353,2±53,1	-12,5 (-83,0; 14,0)	0,06	346,2±42,2	-40,2 (-122,1; 56,0)	0,04
Креатинин, ммоль/л	73,0±3,3	69,5±3,2	0,0 (-3,9; 0,0)	нд	66,3±2,5	-8,2 (-13,6; 0,1)	0,02	70,0±3,0	-0,2 (-5,1; 4,3)	нд
Мочевина, ммоль/л	5,7±1,5	6,2±9,0	0,0 (0,0; 0,4)	нд	6,0±7,7	0,5 (0,2; 1,6)	нд	5,6±4,4	0,2 (-0,4; 0,0)	нд
Калий, ммоль/л	4,6±0,4	4,6±0,5	0,0 (-0,4; -0,0)	нд	4,5±0,5	0,3 (-0,6; 0,0)	нд	4,8±0,1	-0,5 (-0,3; 0,3)	нд
Натрий, ммоль/л	142,8±2,0	142,6±2,2	0,0 (-1,0; 0,0)	нд	142,4±1,5	0,0 (-2,0; 2,0)	нд	142,6±1,7	-1,0 (1,0 2,0)	нд
Осмолярность крови, mOsm/кг	301,7±1,7	300,7±1,7	0,0 (-1,6; 0,0)	нд	301,0±0,7	-3,0 (-3,9; 1,4)	нд	301,0±1,5	-1,5 (-3,6; 2,7)	нд

(данные исключены из анализа). Еще у 3 пациентов отеки прошли после снижения дозы амлодипина. Других побочных эффектов отмечено не было.

Гемодинамические эффекты терапии

На фоне лечения отмечалось снижение систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) до целевых значений, сохранившееся на весь период наблюдения (табл. 2).

Вопреки опасениям, не было ни одного случая развития тахикардии на фоне приема препарата Лортенза. Более того, к 3-му визиту достигнуто снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) на -6,0 (-11,1; -2,8) уд/мин относительно исходного (см. табл. 2).

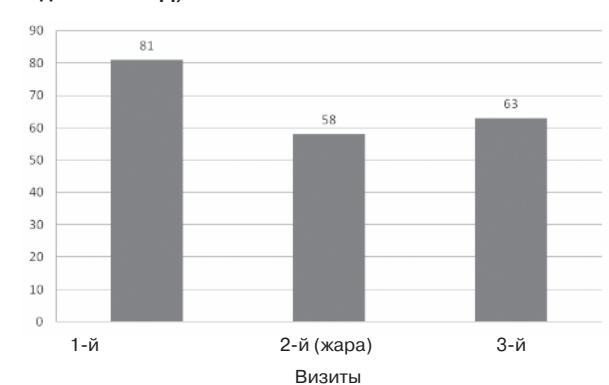
По данным дневников самоконтроля АД (СКАД), контроль АД (АД при домашнем измерении не должно было превышать 135/85 мм рт. ст. в состоянии покоя) на 1-м визите осуществлялся у 81% пациентов. Однако ко 2-му визиту, во время тепловой волны, этот показатель снизился до 58%. На 3-м визите целевой уровень АД по данным СКАД поддерживали 63% участника исследования (рис. 2).

Влияние терапии на состояние сосудистой стенки

Особое внимание уделялось оценке жесткости сосудистой стенки (см. табл. 2). Жесткость сосудов была исходно повышена до 15,2±3,4 м/с. Улучшения эластических свойств артерий удалось достичь уже к 1-му визиту, что нашло отражение в снижении СПВ до 14,4±3,0 м/с.

Выборочно, у 7 пациентов, мы дополнительно рассчитывали индекс жесткости CAVI. CAVI – показатель для оценки истинной жесткости артерий, он не зависит от уровня внутрисосудистого АД и отраженной волны в сосуде. Снижение CAVI на -2,1 (-2,9; -0,65) достигнуто на

Рис. 2. Доля пациентов, достигших целевого уровня АД по данным СКАД, %.



2-м визите и сохранилось на 3-м (см. табл. 2). Таким образом, мы можем говорить об истинном положительном влиянии длительного приема фиксированной комбинации лозартана и амлодипина на эластические свойства сосудистой стенки, не зависящим от динамики АД.

Влияние на метаболические процессы

Отмечено снижение уровня мочевой кислоты на 1–3-м визите с 415,3 до 346,2 ммоль/л ($p=0,04$) и креатинина на 2-м визите по сравнению с исходным (табл. 3). Значимых изменений показателей электролитного обмена в период тепловой волны не выявлено. Осмолярность крови, рассматриваемая как мера гидратации/дегидратации организма, достоверно не изменялась относительно исходной ни во время тепловой волны, ни после ее окончания.

Приверженность терапии

Исходно доля приверженных терапии больных, т.е. набравших 4 балла по шкале МГ, составляла 41,7%. В ходе исследования отмечается рост приверженности терапии (по результатам теста МГ). Достоверный прирост баллов отмечается уже на 2-м визите ($p=0,04$) с некоторым снижением к 3-му ($p=0,08$); рис. 3.

Однако, несмотря на рост среднего числа баллов, доля пациентов, получивших 4 балла по тесту МГ во время тепловой волны, составила 47%, а на 3-м визите – всего 39%, что, по всей видимости, и ведет к относительному снижению доли больных, достигших целевых значений АД в летний и осенний период. По результатам анкетирования 8 (30,7%) пациентов корректировали дозу во время тепловой волны в сторону уменьшения, что приводило к гипертоническим кризам, о чем мы пишем ниже, либо к повышению АД выше целевых значений с наступлением сезонного похолодания. Как причину уменьшения дозы 5 пациентов называли снижение или нормализацию АД, еще 3 – появление отеков.

Влияние терапии на качество жизни

Тенденция к повышению качества жизни прослеживается уже к 1-му визиту на этапе титрации дозы препарата. Отмечается рост качества жизни по ВАШ относительно исходного ко 2-му визиту, т.е. на пике жары, сохраняющейся осенью (см. табл. 2). Динамика качества жизни по ВАШ во время тепловой волны относительно исходной тесно положительно коррелирует с массой тела пациента на этот момент ($r=0,75$; $p=0,008$) и отрицательно – с динамикой ДАД ($r=-0,63$; $p=0,03$) и динамикой ЧСС ($r=-0,65$; $p=0,03$).

Влияние тепловой волны

Количество нежелательных явлений как в целом в ходе исследования, так и во время тепловой волны было очень невелико (табл. 4). Однако по данным анкетирования 50% пациентов отметили относительное ухудшение самочувствия во время тепловой волны. Главным образом это было связано с появлением перебоев и/или сердцебиения и усилением одышки и чувства нехватки воздуха, расцениваемыми больными как обострение ХСН.

Во всех трех случаях гипертонические кризы были связаны с временной отменой препарата и в одном из случаев – со злоупотреблением алкоголя.

Обсуждение

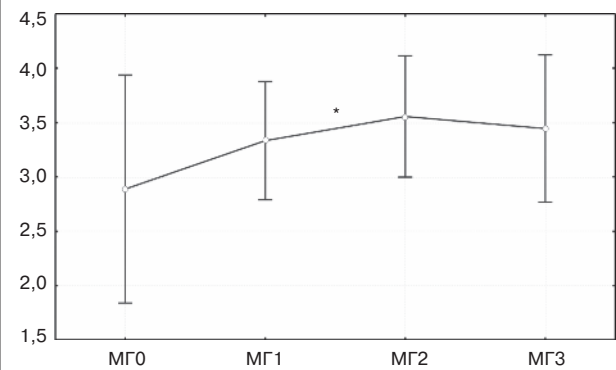
Согласно национальным рекомендациям [11] основной рациональной комбинированной терапии являются взаимодополняющее действие сочетаемых препаратов, а также нейтрализация возможных побочных эффектов. Этим условиям полностью соответствует совместное использование БРА лозартана с АКК (амлодипином). Эффективность этой комбинации неоднократно доказана [12, 13]. Однако до сих пор не изучалось, как поведет себя эта ком-

бинация в экстремальных климатических условиях, таких как аномальная жара. Наше исследование еще раз показало гипотензивную эффективность данной комбинации независимо от сезонности и аномально высокой температуры.

Не менее важным было оценить влияние длительной терапии изучаемой комбинации на состояние магистральных сосудов. В ряде исследований получены доказательства, что снижение СПВ на фоне лечения приводит к достоверному улучшению отдаленного прогноза [14, 15]. По нашим данным, прослеживается и более быстрый положительный эффект. Нами была выявлена умеренная отрицательная корреляция между числом ССО во время тепловых волн и динамикой СПВ в этот период. Причем это актуально как для аномального лета 2010 г. [9], так и коротких тепловых волн [16]. Результатом терапии в настоящем исследовании было значимое уменьшение жесткости стенок магистральных сосудов. СПВ снижалась уже на 1-м визите, на этапе подбора терапии, и оставалась на том же уровне до конца наблюдения в сентябре – октябре. Индекс CAVI, который свидетельствует о состоянии собственно сосудистой стенки и независим от уровня АД, снизился позже, на 2-м визите, т.е. через 3–4 мес терапии. Способность БРА и АКК (особенно амлодипина) уменьшать жесткость артерий при монотерапии доказана рядом исследований [17, 18]. Следовательно, высокая эффективность комбинации этих препаратов закономерна.

Еще одна задача нашего исследования – оценка влияния терапии на метаболизм. Лозартан является единственным препаратом, оказывающим не только гипотензивное, но и гипоурикемическое действие [19, 20]. Данный эффект связан с ингибирующим воздействием лозартана на реабсорбцию мочевой кислоты в эпителиальных клетках проксимальных канальцев и не зависит от блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [19]. Урикозурическим свойством обладает моле-

Рис. 3. Динамика приверженности лечению (тест МГ), баллы.



* $p<0,05$ по отношению к исходному.

Таблица 4. Нежелательные явления во время тепловой волны и дни с температурой, соответствующей климатической норме (июнь – август 2016 г.)

	Тепловая волна	Обычная температура	
Обострение ХСН, %	23,1	7,7	нд
Аритмия, %	23,1	3,8	0,049
Госпитализации в связи с ССЗ	1	0	
Госпитализации по другим причинам в жару	2	0	
Визиты в поликлинику внеплановые	2	2	
Листы нетрудоспособности	2	0	
Больные с гипертоническими кризами	3	2	
СМП	1	0	
Инфаркт миокарда	0	0	
Инсульт	0	0	

кула лозартана, а не его активный метаболит Е-3174. Снижение уровня мочевой кислоты на фоне приема лозарта-на ассоциируется с улучшением прогноза больных АГ [20, 21]. Так, в исследовании LIFE (2003 г.) [21] регрессионный анализ засвидетельствовал, что снижение частоты ССО на фоне терапии с включением лозартана на 29% обусловлено именно гипоурикемическим эффектом препарата. Гипоурикемический эффект препарата Лортенза несколько снижался во время волны жары ($p=0,06$), но снова становился статистически значимым на осеннем 3-м визите.

Важно, что мы не наблюдаем роста уровня натрия и креатинина во время волны жары, свойственной адаптивной реакции здоровых людей [16, 22]. Мало того, уровень креатинина во время тепловой волны даже несколько снизился. Увеличение концентрации натрия во время тепловых волн хотя и является адаптивной реакцией, не всегда «выгодно» больным ССЗ. Активация РААС, лежащая в ее основе, может вести к избыточной задержке жидкости в организме, нарастанию явлений сердечной недостаточности, повышению АД. Подавляя РААС, лозартан вмешивается в описанные процессы. АКК повышают скорость клубочковой фильтрации и обладают слабым натрийуретическим действием. В результате во время тепловой волны концентрации калия, натрия и креатинина у участников нашего исследования остались на прежнем уровне. Таким образом, АКК и БРА некоторым образом действуют против процессов тепловой адаптации, что и заставило «подозревать» их в негативном влиянии на здоровье в периоды аномальной жары. Однако эти влияния, по всей видимости, нивелируются вазодилатирующими эффектами данных препаратов. Увеличение кровенаполнения кожи и подкожных клетчатки в ответ на повышение внешней температуры – один из ведущих механизмов теплоотдачи. БРА и в еще большей мере АКК дигидропиридинового ряда вызывают выраженную вазодилатацию кожных сосудов, тем

самым способствуют увеличению теплоотдачи и защищают организм от перегревания.

Нормализация цифр АД, оптимизация процессов адаптации и хорошая переносимость лечения закономерно ведут к улучшению качества жизни больных как в дни с температурой, соответствующей климатической норме, так и во время тепловых волн, что нашло отражение в росте баллов по ВАШ. Показательна зависимость качества жизни от степени снижения ДАД в период тепловой волны. Однако на субъективное ухудшение самочувствия во время жары жаловались 1/2 пациентов. Тем не менее число ССО в обеих группах сравнения было невелико. Всего у 3 больных были гипертонические кризы во время тепловой волны, тогда как более «мягким» летом 2012 г. [16] кризы случались у 32,8% пациентов с АГ при «обычном ведении». Если при «обычном ведении» 7% больных полностью отменили получаемую гипотензивную терапию из-за клинически значимой гипотонии, 13% – из-за других побочных эффектов препаратов, то в настоящем исследовании таких случаев не было.

Заключение

Фиксированная комбинация лозартана и амлодипина (препарат Лортенза, КРКА) в индивидуально подобранных дозах обладает высокой гипотензивной активностью. Препарат не теряет своей эффективности как во время тепловых волн, так и осенью в период сезонного обострения АГ. Длительный прием препарата Лортенза улучшает эластические свойства артерий. Лортенза обладает гипоурикемическим эффектом и не вызывает негативных метаболических сдвигов во время тепловых волн. В ходе лечения отмечается увеличение приверженности терапии и качества жизни.

Таким образом, комбинация лозартана и амлодипина (Лортенза) является эффективной, безопасной и может быть рекомендована к приему больными АГ в жаркий период.

Литература/References

- Stöllerger C, Lutz W, Finsterer J. Heat-related side-effects of neurological and non-neurological medication may increase heat wave fatalities. *Eur J Neurol* 2009; 16 (7): 879–82.
- Kukkonen-Harjula K, Kauppinen K. Health effects and risks of sauna bathing. *Int J Circumpolar Health* 2006; 65 (3): 195–205.
- Vanakoski J, Seppälä T. Effects of a Finnish sauna on the pharmacokinetics and haemodynamic actions of propranolol and captopril in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1995; 48 (2): 133–7.
- Curriero F, Heiner KS, Samet JM et al. Temperature and mortality in 11 cities of the Eastern United States. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 80–7.
- Kilbourne EM. Heat-related illness: current status of prevention efforts. *Am J Prevent Med* 2002; 22: 328–9.
- Mirabelli MC, Richardson DB. Heat-related fatalities in North Carolina. *Am J Pub Health* 2005; 95: 635–7.
- Stafoggia M, Forastiere F, Agostini D et al. Vulnerability to heat-related mortality: a multicity, population-based, case-crossover analysis. *Epidemiology* 2006; 17: 315–23.
- Hausfater P, Megarbane B, Dautheville S et al. Prognostic factors in non-exertional heat stroke. *Intensive Care Med* 2010; 36 (2): 272–80.
- Смирнова М.Д., Фофанова Т.В., Яровая Е.Б., Агеев Ф.Т. Прогностические факторы развития сердечно-сосудистых осложнений во время аномальной жары 2010 г. (когортное наблюдательное исследование). *Кардиологический вестн.* 2016; XI (1): 43–51. / Smirnova M.D., Fofanova T.V., Iarovaia E.B., Ageev F.T. Prognosticheskie faktory razvitiia serdechno-sosudistykh oslozhnenii vo vremia anomal'noi zhary 2010 g. (kogortnoe nabludatel'noe issledovanie). *Kardiologicheskii vestn.* 2016; XI (1): 43–51. [in Russian]
- Чазова И.Е., Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д. и др. Оценка эффективности и безопасности фиксированной комбинации амлодипина и периндоприла (препарат Престанс) у больных артериальной гипертензией во время летней жары. *Системные гипертензии.* 2014; 11 (2): 17–22. / Chazova I.E., Ageev F.T., Smirnova M.D. i dr. Otsenka effektivnosti i bezopasnosti fiksirovannoi kombinatsii amlodipina i perindopрила (preparat Prestans) u bol'nykh arterial'noi gipertenziei vo vremia letnei zhary. *Systemic Hypertension.* 2014; 11 (2): 17–22. [in Russian]
- Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). Авторы (рабочая группа): И.Е.Чазова, Л.Г.Патова, С.А.Бойцов, Д.В.Небиеридзе. Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26. / Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii (Rekomendatsii Rossiiskogo meditsinskogo obshchestva po arterial'noi gipertonii i Vserossiiskogo nauchnogo obshchestva kardiologov). Avtory (rabochaia gruppа): I.E.Chazova, L.G.Ratova, S.A.Boitsov, D.V.Nebieridze. *Systemic Hypertension.* 2010; 3: 5–26. [in Russian]
- Park CG, Youn HJ, Chae SC et al. Evaluation of the dose-response relationship of amlo-dipine and losartan combination in patients with essential hypertension: an 8-week, randomized, double-blind, factorial, phase II. *Am J Cardiovasc Drugs* 2012; 12: 35–47.
- Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *Br Med J* 2003; 326: 1427.
- Орлова Я.А., Нуралiev Э.Ю., Яровая Е.Б. и др. Снижение артериальной ригидности ассоциировано с благоприятным прогнозом у мужчин с ИБС. *Сердце: журнал для практикующих врачей.* 2009; 8 (5): 261–5. / Orlova Ia.A., Nuraliev E.Yu., Iarovaia E.B. i dr. Snizhenie arterial'noi rigidnosti assotsirovano s blagopriatnym prognozom u muzhchin s IBS. *Serdts: zhurnal dlia praktikiushchikh vrachei.* 2009; 8 (5): 261–5. [in Russian]
- Guerin AP, Blacher J, Pannier B et al. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001; 103 (7): 987–92.
- 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., Svinda O.N. i dr. Vliianie 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]
- 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.
- 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.
- Burnier M, Waeber B, Brunner HR. Clinical pharmacology of the angiotensin II receptor antagonist losartan potassium in healthy subjects. *J Hypertens (Suppl.)* 1995; 13: S23–8.

20. Suliman ME, Johnson RJ, Garcia-Lopez E et al. J-shaped mortality relationship for uric acid in CKD. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 761–71.
21. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
22. Гора Е.П. Экология человека. М.: Дрофа, 2007. / Gora E.P. *Ekologiya cheloveka*. M.: Drofa, 2007. [in Russian]
23. Умидова З.И. Физиология и патология сердечно-сосудистой системы в условиях жаркого климата. Ташкент: Госиздат УзССР, 1949. / Umidova Z.I. *Fiziologiya i patologiya serdechno-sosudistoi sistemy v usloviakh zharkogo klimata*. Tashkent: Gosizdat UzSSSR, 1949. [in Russian]
24. Miyata M, Kihara T, Kubozono T et al. Beneficial effects of Waon therapy on patients with chronic heart failure: Results of a prospective multicenter study. *J Cardiology* 2008; 52: 79–85.
25. Смирнова М.Д., Свирида О.Н., Фофанова Т.В. и др. Влияние летней жары на качество жизни, состояние гемодинамики, электролитного баланса и окислительного стресса у больных с умеренным и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и больных ИБС. *РМЖ*. 2014; 22 (18): 1320–4. / Smirnova M.D., Svirida O.N., Fofanova T.V. i dr. *Vlianie letnei zhary na kachestvo zhizni, sostoianie gemodinamiki, elektrolitnogo balansa i oksitel'nogo stressa u bol'nykh s umerennym i vysokim riskom serdechno-sosudistykh oslozhnenii i bol'nykh IBS*. *RMZh*. 2014; 22 (18): 1320–4. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Агеев Фаиль Таипович – д-р мед. наук, проф., рук. НДО ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

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

Фофанова Татьяна Вениаминовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. НДО ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Бланкова Зоя Николаевна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. НДО ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Вицеля Марина Вячеславовна – канд. мед. наук, науч. сотр. НДО ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Цыбульская Татьяна Викторовна – врач-кардиолог научно-консультативного отделения ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Неверова Эльвина Фаильевна – лаборант-исследователь НДО ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Самсонова Нарине Самвеловна – аспирантка ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Использование ивабрадина в рациональном лечении ишемической болезни сердца

М.А.Гуревич[✉], Н.А.Кузьменко

ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского. 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

Ишемическая болезнь сердца на данный момент является не только тяжелым в клиническом плане заболеванием, требующим, как правило, мультидисциплинарного подхода, но и важной социальной и экономической проблемой. Контроль частоты сердечных сокращений – один из основных терапевтических принципов, который необходимо соблюдать у больных с ишемической болезнью сердца. В практической деятельности нередки случаи, когда существуют противопоказания к назначению β -адреноблокаторов для снижения частоты сердечных сокращений у таких больных (например, нарушения углеводного или липидного обмена). Альтернативой может служить препарат ивабрадин – If-ингибитор ионных потоков избирательного действия, характеризующийся отрицательным хронотропным действием и не оказывающий отрицательного инотропного действия, а также не влияющий на атриовентрикулярную проводимость и артериальное давление. Терапия ивабрадином, как правило, хорошо переносится, что увеличивает приверженность пациентов лечению. Одним из качественных генериков ивабрадина является препарат Раеном® («Гедон Рихтер», Венгрия).

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, частота сердечных сокращений, осложнения, внезапная коронарная смерть, хроническая сердечная недостаточность, ивабрадин.

[✉]magurevich@mail.ru

Для цитирования: Гуревич М.А., Кузьменко Н.А. Использование ивабрадина в рациональном лечении ишемической болезни сердца. Системные гипертензии. 2016; 13 (4): 26–29.

The application of ivabradine in the management of ischaemic heart disease

M.A.Gurevich[✉], N.A.Kuzmenko

M.F.Vladimirskiy Moscow Regional Clinical Institute. 129110, Russian Federation, Moscow, ul. Shchepkina, d. 61/2

Ischemic heart disease is not only serious disorder with special clinical characteristics and generally requiring multidisciplinary approach, but also a social and economic problem now. Heart rate control is one of the main therapeutic principles that should be applied in patients with ischemic heart disease. In practice there are always cases when β -blockers for reducing heart rate should not be used because of contraindications in patients (for example, disorders of carbohydrate and lipid metabolism). Ivabradine can be an alternative in this situation due to selective and specific inhibition of the If-channels current across the cardiac pacemaker, characterized by negative chronotropism without negative inotropic effect and without affecting atrioventricular conduction and blood pressure. Ivabradine therapy is generally well tolerated and increases adherence commitment of patients to treatment. Raenom® (Gedeon Richter, Hungary) is generic ivabradine of good-quality.

Key words: ischemic heart disease, heart rate, complications, sudden cardiac death, chronic heart failure, ivabradine.

[✉]magurevich@mail.ru

For citation: Gurevich M.A., Kuzmenko N.A. The application of ivabradine in the management of ischaemic heart disease. Systemic Hypertension. 2016; 13 (4): 26–29.

Актуальность проблемы сердечно-сосудистых заболеваний неоспорима: в 2013 г. от болезней системы кровообращения умерли более 1 млн жителей нашей страны, что составило 53,52% смертей от всех причин [1]. Одной из важнейших причин в настоящий момент остается ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ее осложнения.

Цели лечения стабильной ИБС заключаются в улучшении прогноза (влияние на конечные точки – общая и сердечно-сосудистая смертность, сосудистые катастрофы) и устранении симптомов [2]. Для достижения первой цели используются модификация образа жизни (контроль массы тела, артериального давления, уровня липидов и глюкозы крови, отказ от курения, увеличение физической активности и изменение стереотипа питания) и лекарственные препараты (антиагреганты, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и β -адреноблокаторы – β -АБ). Для устранения симптомов используются лекарственные средства, снижающие выраженность симптомов стабильной ИБС.

Число лекарственных препаратов, обладающих антиангинальным действием, непрерывно растет. На данный момент к ним относятся: β -АБ, блокаторы кальциевых каналов, нитраты длительного действия, никорандил, ивабрадин, ранолазин, триметазидин. Для выбора препарата необходим индивидуальный подход с учетом показаний и противопоказаний для каждого конкретного пациента. Если монотерапия каким-либо препаратом недостаточно эффективно контролирует симптомы заболевания, следует назначить комбинированную терапию [2–4].

Высокая частота сердечных сокращений (ЧСС) является независимым предиктором неблагоприятного прогноза у больных артериальной гипертензией (АГ), ИБС и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [5–7]. В 15-летнем наблюдательном исследовании CASS (Coronary Artery Surgery Study – Исследование хирургического лечения ишемической болезни сердца) при проведении анализа прогностической значимости ЧСС в покое в отношении течения ИБС подтвердилось наличие сильной прямой корреляции между ЧСС и ИБС. В исследовании NHANES I (National Health and Nutrition Examination Survey – Национальное исследование здоровья и питания) среди 1 тыс. обследованных в течение 1 года лиц документирована прямая положительная связь ЧСС с клиническими проявлениями ИБС, резко возрастающая при ЧСС > 84 уд/мин [8, 9].

В ряде публикаций показана прямая корреляция между ЧСС и частотой развития инфаркта миокарда в течение 5–10 лет наблюдения. В 2005 г. были опубликованы данные исследования The Cooper Clinic Mortality Risk Index (Показатель риска смерти клиники Купера). На основании разработанной системы балльной шкалы оценки вероятности смерти от всех причин среди 21 766 мужчин в возрасте 29–69 лет без клинически очевидных серьезных заболеваний было показано 1,5-кратное (1,46) увеличение риска смерти при ЧСС > 80 уд/мин, а оптимальной с точки зрения прогноза являлась ЧСС ≤ 59 уд/мин [10].

В качестве группы препаратов, снижающих риск внезапной коронарной смерти, можно предполагать ингибиторы If-каналов синусового узла, в частности, ивабрадин, реализующий свой антиишемический и антианги-

нальный эффект за счет урежения ЧСС. Этот препарат обладает способностью подавлять ионный ток I_f и замедлять ЧСС [11].

Каждое сердечное сокращение начинается в синусовом узле и запускает цепную электрическую реакцию. В клетках синусового узла происходит спонтанная диастолическая («пейсмейкерная») деполяризация. Эта пейсмейкерная деполяризация медленно доводит мембранный потенциал до порогового напряжения, и после достижения порогового напряжения запускается потенциал действия. В образовании потенциала действия синусового узла последовательно участвуют разные ионные токи. Наиболее важным в запуске и регуляции спонтанной диастолической деполяризации является пейсмейкерный ток I_f . Очевидно, что препараты, подавляющие ионный ток I_f , влияют только на ЧСС.

Ивабрадин уменьшает частоту генерации импульсов синусового узла, не влияя на продолжительность потенциала действия. Он действует специфически на I_f -каналы синусового узла и практически не влияет на другие ионные токи, что делает препарат селективным ингибитором ионного тока I_f .

Снижение ЧСС непосредственно предотвращает развитие ишемии как путем снижения потребности миокарда в кислороде, так и за счет увеличения его доставки вследствие относительного удлинения диастолы.

По данным крупномасштабного многоцентрового клинического исследования BEAUTIFUL (morbidity-mortality Evaluation of the I_f inhibitor ivabradine in patients with coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction) было продемонстрировано, что на фоне приема ивабрадина у больных с ИБС с систолической дисфункцией левого желудочка уменьшается сердечно-сосудистая смертность [12]. Результаты другого многоцентрового клинического исследования SHIFT (the Systolic Heart failure treatment with the $I(f)$ inhibitor ivabradine Trial) показали, что у больных ХСН, в том числе более чем у 50% ишемической этиологии с фракцией выброса левого желудочка менее 35% и ЧСС в покое более 70 уд/мин на фоне приема ивабрадина отмечалось достоверное снижение частоты смертельных исходов от сердечно-сосудистых причин и числа госпитализаций в связи с усугублением течения ХСН [13].

Антиишемический эффект ивабрадина доказан и не вызывает сомнений [14]. Улучшение систолической функции сердца при включении ивабрадина в комплексную терапию больных с ИБС и АГ связано не только с механизмом Франка–Старлинга (урежение ЧСС → удлинение фазы диастолы → улучшение наполнения желудочков → увеличение силы сокращения → улучшение сократительной функции сердца), но и с опосредованным воздействием препарата на нейрогуморальные системы, прежде всего ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, за счет уменьшения экспрессии ангиотензинпревращающего фермента и AT_1 -рецепторов к ангиотензину II [15, 16]. Известно также, что ивабрадин способен подавлять Ca^{2+} -зависимую аденозинтрифосфатазу в саркоплазматическом ретикуле кардиомиоцитов у больных с постинфарктной сердечной недостаточностью, обеспечивая улучшение сократительной функции миокарда левого желудочка [17].

Отмечены и другие преимущества ивабрадина:

- 1) не изменяет интервалы $Q-T$, $P-R$ и длительность комплекса QRS ;
- 2) не обладает проаритмогенным действием;
- 3) препарат хорошо переносится пациентами: при его приеме не отмечено нарушений сексуальной функции и периферического кровотока, отсутствуют эпизоды бронхоспазма;
- 4) не развиваются толерантность к препарату и синдром отмены при прекращении его приема [18–21].

Эффективность и безопасность ивабрадина у пациентов с ИБС и ХСН также продемонстрированы в крупных метаанализах [22, 23].

Для оценки особенностей лечения больных стабильной стенокардией в российской клинической практике и эффективности и безопасности ивабрадина под эгидой Всероссийского научного общества кардиологов была организована национальная программа АЛТЕРНАТИВА (исследование Антиангинальной эффективности и переносимости ивабрадина и оценка качества жизни пациентов со стабильной стенокардией). По результатам исследования было сделано заключение о том, что ивабрадин обеспечивает быстрое и достоверное снижение ЧСС, более выраженное при более высоком исходном уровне ЧСС: у пациентов с исходной ЧСС > 80 уд/мин – снижение на 25 уд/мин, у пациентов с ЧСС < 80 уд/мин – на 14 уд/мин. Урежение ЧСС сопровождается значительным уменьшением количества приступов стенокардии и принимаемых таблеток нитроглицерина. В ходе исследования была также показана хорошая переносимость лечения [24].

Основные показания для назначения ивабрадина:

- 1) симптоматическая терапия стабильной стенокардии при ИБС у взрослых пациентов с нормальным синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд/мин при непереносимости или наличии противопоказаний к применению β -АБ или в комбинации с β -АБ при неадекватном контроле стабильной стенокардии на фоне оптимальной дозы β -АБ;
- 2) терапия ХСН II–IV класса по классификации NYHA (New York Heart Association) с систолической дисфункцией у пациентов с синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд/мин в комбинации со стандартной терапией, включающей в се-

бя терапию β -АБ, или при непереносимости или наличии противопоказаний к применению β -АБ [25, 26].

Одним из первых генериков ивабрадина, зарегистрированным в нашей стране, является препарат Раеном® компании «Гедеон Рихтер» (Венгрия) [26]. Препарат Раеном® соответствует всем требованиям безопасности и эффективности [27, 28].

Раеном® выпускается в таблетках по 5 и 7,5 мг. Препарат принимается внутрь 2 раза в сутки, утром и вечером, во время приема пищи. При стабильной стенокардии рекомендуемая начальная доза препарата составляет 10 мг/сут (по 1 таблетке 5 мг 2 раза в сутки) для пациентов в возрасте менее 75 лет под контролем ЧСС и электрокардиографии. Через 3–4 нед применения препарата, в зависимости от терапевтического эффекта, суточная доза может быть увеличена до 15 мг (по 1 таблетке 7,5 мг 2 раза в сутки). При ХСН рекомендуемая начальная доза препарата Раеном® составляет 10 мг/сут (по 1 таблетке 5 мг 2 раза в сутки) для пациентов в возрасте менее 75 лет. Лечение начинают только у пациентов со стабильным течением ХСН. После 2 нед применения суточная доза препарата Раеном® может быть увеличена до 15 мг (по 1 таблетке 7,5 мг 2 раза в сутки), если ЧСС в состоянии покоя стабильно превышает 60 уд/мин.

Приведенные результаты исследований и собственный опыт применения ивабрадина свидетельствуют о том, что назначение ивабрадина, в том числе и его генерического препарата Раеном®, в комплексной терапии пациентов с ИБС является эффективным и безопасным решением для лечения таких больных.

Литература/References

1. Российский статистический ежегодник-2014, Федеральная служба государственной статистики. электронный ресурс: www.gks.ru / Rossiyskiy statisticheskiy ezhegodnik-2014, Federal'naya sluzhba gosudarstvennoy statistiki. elektronnyy resurs: www.gks.ru [in Russian]
2. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease, 2013. Eur Heart J 2013; 34: 2949–3003.
3. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Клинические рекомендации МЗ РФ, 2013 г. <http://cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii/> / Diagnostika i lechenie khronicheskoy ishemicheskoy bolezni serdtsa. Klinicheskie rekomendatsii MZ RF, 2013 g. <http://cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii/> [in Russian]
4. ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol 2012; 60: e44–164.
5. Copie X, Hnatkova K, Staunton A et al. Predictive power of increased heart rate versus depressed left ventricular ejection fraction and heart rate variability for risk stratification after myocardial infarction. Results of a two-year follow-up study. J Am Coll Cardiol 1996; 27 (2): 270–6.
6. Diaz A, Bourassa MG, Guertin M-C, Tardif J-C. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. Eur Heart J 2005; 26 (10): 967–74.
7. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. Eur Heart J 2006; 27 (1): 65–75.
8. Gillum RF, Makuc DM, Feldman JJ. Pulse rate, coronary heart disease, and death: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. Am Heart J 1991; 121 (1): 172–7.
9. Castelli WP, Levy D, Wilson PWF, Kannel W. Sudden death: The view from Framingham. The Prevention of Sudden Death. Ed. by JB Kostis, M Sanders. New York: E Wiley-Liss, 1990; p. 1–8.
10. Janssen I, Katzmarzyk PT, Church TS, Blair SN. The Cooper Clinic Mortality Risk Index: clinical score sheet for men. Am J Prev Med 2005; 29 (3): 194–203.
11. Ерофеева С.Б., Манешина О.А. Место ивабрадина – первого If-ингибитора избирательного и специфического действия, в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Качественная клиническая практика. 2006; 1: 10–22. / Erofeeva S.B., Maneshina O.A. Mesto ivabradina – pervogo If-ingibitora izbiratel'nogo i spetsificheskogo deystviya, v lechenii serdechno-sosudistyykh zabolevaniy. Kachestvennaya klinicheskaya praktika. 2006; 1: 10–22. [in Russian]
12. Fox K, Ford I, Steg PG et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008; 372 (9641): 807–16.
13. Swedberg K, Komajda M, Bohm M et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet 2010; 376 (9744): 875–85.
14. Riccioni G. Ivabradine: recent and potential applications in clinical practice. Exp Opin Pharmacother 2011; 12 (3): 443–50.
15. Ulu N, Henning RH, Goris M et al. Effects of ivabradine and metoprolol on cardiac angiogenesis and endothelial dysfunction in rats with heart failure. J Cardiovasc Pharmacol 2009; 53 (1): 9–17.
16. Milliez P, Messaoudi S, Nehme J et al. Beneficial effects of delayed ivabradine treatment on cardiac anatomical and electrical remodeling in rat severe chronic heart failure. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2009; 296 (2): H435–441.
17. Maczewski M, Mackiewicz U. Effect of metoprolol and ivabradine on left ventricular remodelling and Ca²⁺ handling in the post-infarction rat heart. Cardiovasc Res 2008; 79 (1): 42–51.
18. Colin P, Ghaleh B, Monnet X et al. Contributions of heart and contractility to myocardial oxygen balance during exercise. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2003; 284: 676–82.
19. Vilaine JP, Thollon C, Villeneuve N et al. Procoralan, a new selective If current inhibitor. Eur Heart J 2003; 24 (Suppl. G): 26–35.
20. Бубнова М.Г. Оптимизация терапии больного с ишемической болезнью сердца в клинической практике: доказанная эффективность селективного ингибитора If-каналов ивабрадина. Кардиосоматика. 2013; 4 (2): 27–36. / Bubnova M.G. Optimizatsiya terapii bol'nogo s ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa v klinicheskoy praktike: dokazannaya effektivnost' selektivnogo ingibitora If-kanalov ivabradina. Cardiosomatics. 2013; 4 (2): 27–36. [in Russian]
21. Davis K, Dietrich E. Ivabradine (Corlanor) for Heart Failure. Am Fam Physician 2016; 93 (8): 682–4.
22. Weeda ER, Nguyen E, White CM. The Role of Ivabradine in the Treatment of Patients With Cardiovascular Disease. Ann Pharmacother 2016 Feb 25. pii: 1060028016631571.
23. Foster JL, Bobadilla RV. Ivabradine, a novel medication for treatment of heart failure with reduced ejection fraction. J Am Assoc Nurse Pract 2016 May 24. DOI: 10.1002/2327-6924.12371.
24. Карпов Ю.А., Деев А.Д. Программа АЛТЕРНАТИВА – исследование Антиангинальной эффективности и переносимости кораксаНА (ивабрадина) и оценка качества жизни пациентов со стабильной стенокардией: результаты эпидемиологического исследования. Кардиология. 2008; 5: 30–5. / Karpov Yu.A., Deev A.D. Programma AL'TERNATIVA – issledovanie Antianginal'noy effektivnosti i

- perenosimosti koraksNA (ivabradina) i otsenka kachesTva zhIzni patsientov so stAbil'noy stenokardiey: rezul'taty epidemiologicheskogo issledovaniya. Kardiologiya. 2008; 5: 30–5. [in Russian]
25. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7 (6) (Прил. 4). / Natsional'nye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu stabil'noy stenokardii. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2008; 7 (6) (Pril. 4). [in Russian]
26. Пономарева А.И., Компаниец О.Г., Линчак Р.М., Иванчура Г.С. Пульсурежающая фармакотерапия у пациентов с гипертонической болезнью и хронической сердечной недостаточностью: теория и проблемы применения в реальной клинической практике. Системные гипертензии. 2016; 1: 52–7. / Ponomareva A.I., Kompaniets O.G., Linchak R.M., Ivanchura G.S. Pul'surezhayushchaya farmakoterapiya u patsientov s gipertonicheskoy boleznyu i khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu: teoriya i problemy primeneniya v real'noy klinicheskoy praktike. Sistemic Hypertension. 2016; 1: 52–7. [in Russian]
27. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. Оригинальные препараты и дженерики в кардиологии. Можно ли решить проблему взаимозаменяемости. Вестн. Росздравнадзора. 2009; 4: 48–51. / Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Deev A.D. Original'nye preparaty i dzheneriki v kardiologii. Mozhno li reshit' problemu vzaimozamenyaemosti. Vestn. Roszdravnadzora. 2009; 4: 48–51. [in Russian]
28. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в кардиологии сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности. Справочник поликлинического врача. 2015; 1: 26–31. / Trukhan D.I. Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii skvoz' prizmu komorbidnosti i lekarstvennoy bezopasnosti. Handbook for Practitioners Doctors. 2015; 1: 26–31. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гуревич Михаил Александрович – проф. каф. терапии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им.М.Ф.Владимирского. E-mail: magurevich@mail.ru

Кузьменко Надежда Алексеевна – ординатор каф. терапии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского

Регуляторно-адаптивный статус в определении эффективности небиволола и соталола у пациентов с гипертонической болезнью и пароксизмальной фибрилляцией предсердий

М.А.Еремина[✉], В.Г.Трегубов, В.М.Покровский

ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России. 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4

Цель: сравнить эффективность терапии небивололом или соталолом у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) и пароксизмальной фибрилляцией предсердий (ФП), учитывая их влияние на регуляторно-адаптивный статус (РАС).

Материал и методы. В исследовании участвовали 50 пациентов с ГБ II–III стадии и пароксизмальной ФП, которых рандомизировали в две группы для лечения небивололом ($5,6 \pm 1,6$ мг/сут, $n=25$) или соталолом ($157,0 \pm 38,3$ мг/сут, $n=25$). В составе комбинированной терапии назначались лизиноприл ($14,3 \pm 3,7$ и $14,4 \pm 3,9$ мг/сут), а при наличии показаний – аторвастатин ($18,8 \pm 4,4$ мг/сут, $n=11$ и $16,0 \pm 5,1$ мг/сут, $n=12$) и ацетилсалициловая кислота ($91,2 \pm 14,1$ мг/сут, $n=11$ и $92,1 \pm 16,8$ мг/сут, $n=11$) соответственно. Исходно и через 6 мес терапии проводились: количественная оценка РАС (посредством пробы сердечно-дыхательного синхронизма), эхокардиография, триплексное сканирование брахиоцефальных артерий, тредмилметрия, тест с шестиминутной ходьбой, суточное мониторирование артериального давления и электрокардиограммы, субъективная оценка качества жизни.

Результаты. Обе схемы комбинированной фармакотерапии сопоставимо улучшали структурное и функциональное состояние сердца, контролировали артериальную гипертензию, эффективно подавляли пароксизмы ФП, улучшали качество жизни. При этом небиволол положительно влиял на РАС и в большей степени повышал толерантность к физической нагрузке.

Заключение. У пациентов с ГБ II–III стадии и пароксизмальной ФП применение небиволола в составе комбинированной терапии может быть предпочтительней ввиду положительного влияния на РАС, в сравнении с соталолом.

Ключевые слова: регуляторно-адаптивный статус, гипертоническая болезнь, пароксизмальная фибрилляция предсердий, небиволол, соталол.

[✉]marina_eremina@inbox.ru

Для цитирования: Еремина М.А., Трегубов В.Г., Покровский В.М. Регуляторно-адаптивный статус в определении эффективности небиволола и соталола у пациентов с гипертонической болезнью и пароксизмальной фибрилляцией предсердий. Системные гипертензии. 2016; 13 (4): 30–35.

Regulatory adaptive status in determining the effectiveness of nebivololum and sotalolum in patients with hypertensive disease and paroxysmal atrial fibrillation

M.A.Eremina[✉], V.G.Tregubov, V.M.Pokrovsky

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

Aim: compare the effectiveness of treatment with nebivololum or sotalolum in patients with hypertensive disease (HD) and paroxysmal atrial fibrillation (AF) taking into account quantitative evaluation of the regulatory adaptive status (RAS).

Materials and methods. 50 patients with HD of stages II–III and paroxysmal AF took part in the research, they were randomized into two groups for treatment with nebivololum (5.6 ± 1.6 mg/day $n=25$) or sotalolum (157.0 ± 38.3 mg/day, $n=25$). As part of combination therapy, patients were administered lisinopril (14.3 ± 3.7 mg/day and 14.4 ± 3.9 mg/day), when required also atorvastatin (18.8 ± 4.4 mg/day, $n=11$ and 16.0 ± 5.1 mg/day, $n=12$), acetylsalicylic acid (91.2 ± 14.1 mg/day, $n=11$ and 92.1 ± 16.8 mg/day, $n=11$), respectively. Initially and 6 months after therapy, the following was done: quantitative assessment of RAS (by cardio-respiratory synchronism test), echocardiography, triplex scanning of brachiocephalic arteries, treadmill test, six-minute walk test, all-day monitoring of blood pressure and electrocardiogram, subjective assessment of quality of life.

Results. Both drug regimens comparably improved structural and functional condition of the heart, controlled arterial hypertension, effectively suppressed paroxysms of AF, improved the quality of life. At the same time, the use of nebivololum increased the RAS and increased exercise tolerance, to a lesser degree than the use of sotalolum.

Conclusion. In patients with HD of stages II–III and paroxysmal AF the use of nebivololum as part of combination therapy may be preferable to sotalolum due to its positive impact on the RAS.

Key words: regulatory adaptive status, hypertensive disease, paroxysmal atrial fibrillation, nebivololum, sotalolum.

[✉]marina_eremina@inbox.ru

For citation: Eremina M.A., Tregubov V.G., Pokrovsky V.M. Regulatory adaptive status in determining the effectiveness of nebivololum and sotalolum in patients with hypertensive disease and paroxysmal atrial fibrillation. Systemic Hypertension. 2016; 13 (4): 30–35.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенная форма сердечных аритмий [1]. В общей популяции ФП встречается около 2% случаев, и с увеличением возраста риск ее развития повышается до 15% [2]. ФП ассоциируется с увеличением смертности от сердечно-сосудистых причин, системных тромбоэмболий, хронической сердечной недостаточности (ХСН), повышением частоты госпитализаций, значительным ухудшением качества жизни (КЖ) [3, 4]. Известно, что одной из наиболее частых причин ФП является гипертоническая болезнь (ГБ). Несмотря на применение современных антиаритмических препаратов, а также попытки проведения электрической кардиоверсии, ФП рецидивирует в 40–50% случаев [5].

Для профилактики рецидивов ФП у больных с ГБ могут применяться β -адреноблокаторы (β -АБ) [6]. Обоснованием их назначения служит угнетение симпатoadре-

нальной системы, находящейся в состоянии гиперактивации. Особенно эффективными в профилактике рецидивов ФП β -АБ оказались при отсутствии или слабо выраженных органических поражениях сердца [7]. Предупреждая рецидивы ФП, β -АБ улучшают системную гемодинамику, уменьшают вероятность острых церебральных ишемических событий, повышают толерантность к физической нагрузке [8]. Обладая антифибрилляторным, антиангинальным и гипотензивным действием, β -АБ уменьшают ремоделирование сердца, замедляют прогрессирование ХСН, снижают риск внезапной сердечной смерти (ВСС) [9, 10].

Изменяя электрофизиологические параметры сердца, антиаритмическая терапия иногда сопровождается усугублением уже имеющейся аритмии [11]. Более чем у 20% пациентов применение β -АБ ограничивается их побочным действием – повышением тонуса бронхов и периферических артерий, нарушением физической и умствен-

ной работоспособности, эректильной дисфункцией [12]. Внутригрупповая гетерогенность β -АБ может вызывать разные фармакодинамические эффекты и влияние на функциональное состояние организма. Поэтому для определения эффективности терапии β -АБ необходимо учитывать не только их антиаритмическую и органопротективную активность, но и способность организма к регуляции и адаптации.

Для объективной количественной оценки регуляторно-адаптивного статуса (РАС) применяется проба сердечно-дыхательного синхронизма (СДС), учитывающая взаимодействие двух важнейших функций вегетативного обеспечения – сердечной и дыхательной. Проба основана на тесной функциональной связи центральных механизмов ритмогенеза сердца и дыхания, возможности произвольного управления ритмом дыхания, участии многоуровневых афферентных и эфферентных структур центральной нервной системы [13]. Количественная оценка РАС в определении эффективности терапии β -АБ у пациентов с ГБ и пароксизмальной ФП нигде ранее не изучалась. Следовательно, выбор β -АБ, подавляющих ФП, положительно действующих на органы-мишени и функциональное состояние больных с ГБ, представляется актуальным.

Цель исследования – сравнить эффективность терапии небивололом и соталолом у пациентов с ГБ и пароксизмальной ФП, учитывая их влияние на РАС.

Материал и методы

В исследование включены 50 человек с ГБ и пароксизмальной ФП. После рандомизации (методом случайной выборки) в 1-й группе ($n=25$) назначался небиволол (Небилет фирмы «Берлин-Хеми», Германия), во 2-й группе ($n=25$) – соталол (Сотатегексал фирмы «Салютас Фарма», Германия). Начальная доза небиволола составляла 2,5 мг/сут в 1 прием, соталол – 80 мг/сут в 2 приема. Дозы препаратов титровались с интервалом 2–4 нед до 10 и 320 мг/сут соответственно, с учетом показателей гемодинамики и индивидуальной переносимости (табл. 1). В составе комбинированной терапии все пациенты получали лизиноприл (Диротон фирмы «Гедеон Рихтер», Венгрия), а при наличии показаний – аторвастатин (Липримар фирмы «Пфайзер», США): 18,8 $\pm$ 4,4 мг/сут, $n=11$ и 16,0 $\pm$ 5,1 мг/сут, $n=12$, и ацетилсалициловую кислоту (Тромбо АСС фирмы «Ланнахер», Австрия): 91,2 $\pm$ 14,1 мг/сут, $n=11$ и 92,1 $\pm$ 16,8 мг/сут, $n=11$) соответственно.

Критерии включения: пациенты в возрасте от 30 до 70 лет с неустойчивыми (продолжительностью менее 30 с) пароксизмами ФП на фоне ГБ II–III стадии, с ХСН I–II функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца с сохранной систолической функцией левого желудочка – ЛЖ (фракция выброса – ФВ ЛЖ $\geq$ 50%), которые в течение предшествующих 10 дней не принимали ни один из препаратов тестируемых групп по независимым причинам и дали письменное согласие на участие в исследовании после ознакомления с его протоколом.

Критерии исключения: алкогольная и наркотическая зависимость, острые церебральные события в ближайшие 12 мес, острые коронарные события в анамнезе, все формы стенокардии, артериальная гипертензия (АГ) 3-й степени, синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта, сино-

атриальная и атриовентрикулярная блокады, систолическая дисфункция ЛЖ (ФВ ЛЖ $<$ 50%), кардиохирургические и нейрохирургические вмешательства в анамнезе, дыхательная, почечная и печеночная недостаточность, злокачественные новообразования, аутоиммунные заболевания в фазе обострения, декомпенсированные эндокринные расстройства.

Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол №34 от 27.02.2015).

Исходно и через 6 мес фармакотерапии выполнялись:

- Количественная оценка РАС посредством пробы СДС на программно-аппаратном комплексе ВНС МИКРО (Россия) [14] с определением индекса РАС по формуле:

индекс РАС = диапазон синхронизации (ДС)/длительность развития СДС на минимальной границе ДС $\times$ 100.

Индекс РАС: 100 и более – РАС высокий, 99–50 – хороший, 49–25 – удовлетворительный, 24–10 – низкий, 9 и менее – неудовлетворительный [15].

- Эхокардиография (ЭхоКГ) в В- и М-режимах, с оценкой диастолической функции ЛЖ при импульсно-волновой и тканевой доплерографии на ультразвуковом аппарате ALOKA SSD 5500 (Япония) датчиком с частотой колебаний 3,5 МГц для определения структурного и функционального состояния сердца.
- Триплексное сканирование брахиоцефальных артерий экстракраниального уровня на ультразвуковом аппарате ALOKA SSD 5500 (Япония) линейным датчиком с частотой 7–10 МГц, с количественной оценкой комплекса интима–медиа (КИМ) и степени выявляемых стенозов.
- Тредмилотметрия на аппарате SHILLER CARDIOVIT CS 200 (Швейцария) для выявления скрытой коронарной недостаточности и оценки толерантности к физической нагрузке.
- Тест с шестиминутной ходьбой (ТШМХ) для подтверждения или исключения ХСН, определения ее ФК.
- Суточное мониторирование (СМ) артериального давления (АД) на аппарате МН СДП 2 (Россия) для определения суточного профиля АД, контроля эффективности фармакотерапии.
- СМ электрокардиограммы (ЭКГ) на аппарате МИОКАРД ХОЛТЕР (Россия) для выявления желудочковых нарушений ритма сердца, контроля эффективности фармакотерапии.
- Оценка КЖ с применением опросника для определения КЖ больного с аритмией [16].

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

Результаты

По данным пробы СДС на фоне терапии с небивололом увеличивались ДС (на 17,2%), индекс РАС (на 14,8%); уменьшалась длительность развития СДС на минималь-

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов с ГБ II–III стадии и пароксизмальной ФП и дозы основных фармакопрепаратов(М $\pm$ SD)

Показатель	Небиволол (n=25)	Соталол (n=25)
Возраст, лет	54,2 $\pm$ 12,7	53,3 $\pm$ 10,6
Пол, мужчины/женщины	13/12	12/13
Длительность ГБ, годы	6,9 $\pm$ 2,5	6,9 $\pm$ 2,1
Суточная доза β -АБ, мг	5,6 $\pm$ 1,6	157,0 $\pm$ 38,3
Суточная доза лизиноприла, мг	14,3 $\pm$ 3,7	14,4 $\pm$ 3,9

ной границе ДС (на 17,3%). Указанные сдвиги демонстрируют повышение РАС. В результате терапии с соталолом уменьшались ДС (на 8,3%) и индекс РАС (на 15,1%); существенно не изменялась длительность развития СДС на минимальной границе ДС. Указанные сдвиги демонстрируют снижение РАС (табл. 2).

По данным ЭхоКГ на фоне терапии с небивололом увеличивались пиковая скорость трансмитрального диастолического потока E (V_E) – на 8%, отношение V_E и пиковой скорости трансмитрального диастолического потока A – (V_A) (V_E/V_A) – на 27,3%, пиковая скорость подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу (V_e) – на 22,9%, время замедления трансмитрального диастолического потока E (DT_E) – на 20,1%, ФВ ЛЖ – на 6,1%; уменьшались конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ на 8,1%, толщина межжелудочковой перегородки – МЖП на 6,9%, толщина задней стенки (ЗС) ЛЖ – на 2,2%, отношение V_E и V_e (V_E/V_e) – на 15,7%, V_A – на 2,9%; существенно не изменялись переднезадний размер левого предсердия (ЛП), время изоволюметрического расслабления (IVRT) ЛЖ. Полученные изменения де-

монстрируют улучшение структурных и функциональных показателей сердца. В результате терапии с соталолом увеличивались V_E (на 6,7%), V_E/V_A (на 10%), V_e (на 25,6%), DT_E (на 23,2%); уменьшались КДР ЛЖ (на 1,1%), толщина МЖП (на 5,9%), переднезадний размер ЛП (на 4%), толщина ЗС ЛЖ (на 3,1%), V_A (на 10,1%), V_E/V_e (на 38,7%); существенно не изменялись ФВ ЛЖ и IVRT ЛЖ. Указанные сдвиги отражают регресс сердечного ремоделирования, сопоставимый с небивололом. Триплексное сканирование брахиоцефальных артерий существенной динамики толщины КИМ общей сонной артерии (ОСА) в сравниваемых группах не выявляло (табл. 3).

По данным тредмилотрии на фоне терапии с небивололом увеличивалась максимальная нагрузка (на 27,5%); уменьшалось двойное произведение (на 13%). В результате терапии с соталолом увеличивалась максимальная нагрузка (на 10,9%); уменьшалось двойное произведение (на 20,6%).

По данным ТШМХ на фоне терапии с небивололом увеличивалась пройденная дистанция (на 26,6%); у 44% па-

Таблица 2. Основные параметры пробы СДС пациентов с ГБ II–III стадии и пароксизмальной ФП исходно и через 6 мес терапии с небивололом или соталолом ($M \pm SD$)

Показатель	Небиволол (n=25)		Соталол (n=25)	
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
Длительность развития СДС на минимальной границе ДС, КЦ Δ	18,5 $\pm$ 3,1	15,3 $\pm$ 3,0* -3,2 $\pm$ 0,9	15,8 $\pm$ 4,6	16,4 $\pm$ 3,2 0,6 $\pm$ 0,8
ДС, КРЦ в минуту Δ	6,4 $\pm$ 1,2	7,5 $\pm$ 1,7** 1,1 $\pm$ 0,2	9,6 $\pm$ 1,4	8,8 $\pm$ 1,0** -0,8 $\pm$ 1,2
Индекс РАС Δ	43,4 $\pm$ 9,5	49,7 $\pm$ 10,0** 6,4 $\pm$ 1,3	66,7 $\pm$ 21,2	56,6 $\pm$ 17,0** -10,1 $\pm$ 8,6**

Примечание. КЦ – кардиоциклы, КРЦ – кардиореспираторные циклы.

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

Таблица 3. Показатели ЭхоКГ и триплексного сканирования брахиоцефальных артерий пациентов с ГБ и пароксизмальной ФП исходно и через 6 мес терапии с небивололом или соталолом ($M \pm SD$)

Показатель	Небиволол (n=25)		Соталол (n=25)	
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
КДР ЛЖ, мм Δ	46,9 $\pm$ 3,3	43,1 $\pm$ 2,7* -3,8 $\pm$ 1,1	46,8 $\pm$ 2,6	46,3 $\pm$ 2,5* -0,5 $\pm$ 1,0
ЗС ЛЖ, мм Δ	8,9 $\pm$ 1,4	8,7 $\pm$ 0,9* -0,2 $\pm$ 1,2	9,7 $\pm$ 0,9	9,4 $\pm$ 0,7 -0,3 $\pm$ 1,5
МЖП, мм Δ	10,2 $\pm$ 1,7	9,5 $\pm$ 1,3 -0,7 $\pm$ 0,2	10,2 $\pm$ 0,9	9,6 $\pm$ 0,8* -0,6 $\pm$ 0,9
ФВ ЛЖ, % Δ	65,3 $\pm$ 4,2	69,3 $\pm$ 4,7 4,0 $\pm$ 1,1	66,7 $\pm$ 2,2	66,5 $\pm$ 3,2 -0,2 $\pm$ 0,1
ЛП, мм Δ	34,3 $\pm$ 2,4	34,0 $\pm$ 3,1* -0,3 $\pm$ 0,1	37,8 $\pm$ 2,1	36,3 $\pm$ 2,1* -1,5 $\pm$ 0,9
V_E , см/с Δ	87,4 $\pm$ 16,7	94,4 $\pm$ 16,6* 7,0 $\pm$ 1,1	57,8 $\pm$ 12,6	61,7 $\pm$ 12,8* 3,9 $\pm$ 6,2
V_A , см/с Δ	71,7 $\pm$ 20,5	69,9 $\pm$ 22,1* -2,1 $\pm$ 0,7	63,2 $\pm$ 12,8	56,8 $\pm$ 13,2** -6,4 $\pm$ 15,1
V_E/V_A Δ	1,1 $\pm$ 0,5	1,4 $\pm$ 0,5** 0,3 $\pm$ 0,5	1,0 $\pm$ 0,3	1,1 $\pm$ 0,4* 0,1 $\pm$ 0,4
V_e , см/с Δ	8,3 $\pm$ 1,8	10,2 $\pm$ 2,2** 1,9 $\pm$ 0,3	8,6 $\pm$ 2,2	10,8 $\pm$ 2,3** 2,2 $\pm$ 1,6
V_E/V_e Δ	8,9 $\pm$ 2,3	7,5 $\pm$ 2,1** -1,4 $\pm$ 0,2	9,3 $\pm$ 2,8	5,7 $\pm$ 1,9* -3,6 $\pm$ 2,2
DT_E , мс Δ	220,5 $\pm$ 63,1	264,9 $\pm$ 69,6** 44,4 $\pm$ 11,7	236,8 $\pm$ 35,4	291,7 $\pm$ 57,3** 54,9 $\pm$ 47,3
IVRT ЛЖ, мс Δ	89,3 $\pm$ 19,7	90,3 $\pm$ 27,2 1,0 $\pm$ 0,2	71,4 $\pm$ 15,3	71,1 $\pm$ 11,7 -0,3 $\pm$ 9,2
КИМ ОСА, мм Δ	0,87 $\pm$ 0,16	0,81 $\pm$ 0,17 -0,05 $\pm$ 0,01	0,87 $\pm$ 0,18	0,83 $\pm$ 0,14 -0,04 $\pm$ 0,06

циентов снижался ФК ХСН от II к I, в 12% случаев ХСН не регистрировалась. В результате терапии с соталолом увеличивалась пройденная дистанция (на 15,3%); у 23% пациентов снижался ФК ХСН от II к I, в 17% случаев ХСН не регистрировалась. Следовательно, применение небиволола, в сравнении с соталолом, приводило к более выраженному увеличению толерантности к физической нагрузке (табл. 4).

По данным СМ АД на фоне терапии с небивололом уменьшались систолическое АД (САД) днем (на 23%) и ночью (на 15,9%), диастолическое АД (ДАД) днем (на 13,4%) и ночью (на 15,8%), индекс времени (ИВ) САД днем (на 54,5%) и ночью (на 52,8%), ИВ ДАД днем (на 56,5%) и ночью (на 46,6%). В результате терапии с соталолом уменьшались САД днем (на 24,9%) и ночью (на 13,6%), ДАД днем (на 19,7%) и ночью (на 16,5%), ИВ САД днем (на 59,5%) и ночью (на 53,4%), ИВ ДАД днем (на 56,4%) и ночью (на 50,3%). Полученные результаты свидетельствуют об адекватном контроле АД в обеих группах (табл. 5, 6). Целевое АД достигалось у 87% пациентов, получавших небиволол, и у 85% – получавших соталол.

По данным СМ ЭКГ на фоне терапии с небивололом уменьшались средняя частота сердечных сокращений (на 14,8%), количество наджелудочковых экстрасистол (на 79,2%), количество эпизодов наджелудочковой аллоритмии (на 86,4%), количество пароксизмов ФП за сутки (на 84,8%). В результате терапии с соталолом уменьшались средняя частота сердечных сокращений (на 19,9%), количество наджелудочковых экстрасистол (на 82,7%), количество эпизодов наджелудочковой аллоритмии (на 87,9%), количество пароксизмов ФП за сутки (на 80,4%). Полученные результаты свидетельствуют о сопоставимой антиаритмической эффективности комбинированной фармакотерапии в обеих группах.

По данным опросника КЖ пациентов с аритмией, сумма негативных баллов уменьшалась на фоне терапии с небивололом – на 33,3%, в результате терапии с соталолом – на 32,1%. Следовательно, обе схемы фармакотерапии в равной степени улучшали КЖ (табл. 7).

На фоне терапии с небивололом побочные эффекты возникали в 12% случаев: сухой кашель (n=1), эректильная дисфункция (n=1), сонливость (n=1). В результате терапии с соталолом побочные эффекты регистрировались в 16% случаев: сухой кашель (n=2), диспепсия (n=1), сонливость (n=1). Указанные проявления носили слабо-выраженный и преходящий характер, не требовали отмены лечения и исключения из исследования.

Обсуждение

Показано, что у пациентов с ХСН I–II ФК на фоне ГБ II стадии монотерапия метопролола сукцинатом или комбинированная терапия с его применением при положительных кардиотропных эффектах не способствовали повышению РАС. Отсутствие контроля АД сопровождалось ухудшением РАС [17]. У больных с ХСН III ФК на фоне ГБ III стадии и/или ишемической болезни сердца метопролола сукцинат в составе комплексной терапии позитивно влиял на органы-мишени и повышал РАС [18]. У пациентов с ГБ II–III стадии и/или ишемической болезнью сердца при увеличении ФК ХСН от I к II и от II к III выявлялось снижение РАС [19]. По мере снижения РАС больных с ХСН отмечалось увеличение встречаемости ишемических инсультов, инфарктов миокарда и летальных исходов. Исходно низкий и неудовлетворительный РАС ассоциировался с повышенным риском ВСС [20].

Небиволол – липофильный высокоселективный β-АБ III поколения, оказывающий вазодилатирующее действие благодаря потенцированию высвобождения оксида азота

Таблица 4. Показатели тредмилотрии и ТШМХ пациентов с ГБ II–III стадии и пароксизмальной ФП исходно и через 6 мес терапии с небивололом или соталолом (M±SD)

Показатель	Небиволол (n=25)		Соталол (n=25)	
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
Двойное произведение Δ	281,2±45,5	244,7±37,9** -36,5±7,6	281,5±24,7	223,6±26,3** -57,9±30,1
Максимальная нагрузка, METs Δ	8,0±2,1	10,2±2,8** 2,2±0,7	9,2±2,2	10,2±2,3** 1,0±1,2
Дистанция ТШМХ, м Δ	421,5±57,7	533,8±55,7* 112,3±22,1	452,5±45,1	521,6±50,1* 69,1±30,2

Таблица 5. Показатели СМ АД пациентов с ГБ и пароксизмальной ФП исходно и через 6 мес терапии с небивололом (M±SD)

Показатель	Исходно (n=25)		Через 6 мес (n=25)	
	день	ночь	день	ночь
САД, мм рт. ст.	167,1±6,3	144,3±5,1	128,7±5,8*	121,4±3,8*
ДАД, мм рт. ст.	102,2±4,8	92,4±4,8	88,5±4,7*	77,8±3,7*
ИВ САД, %	62,4±6,2	58,9±5,9	28,4±1,6*	27,8±1,9*
ИВ ДАД, %	57,7±2,6	49,8±6,4	25,1±2,4*	26,6±2,2**

Таблица 6. Показатели СМ АД пациентов с ГБ и пароксизмальной ФП исходно и через 6 мес терапии с соталолом (M±SD)

Показатель	Исходно (n=25)		Через 6 мес (n=25)	
	день	ночь	день	ночь
САД, мм рт. ст.	169,2±9,1	138,2±7,4	127,1±5,3	117,3±4,7*
ДАД, мм рт. ст.	101,2±6,4	93,6±6,1	81,3±4,5**	78,2±4,5*
ИВ САД, %	61,5±5,7	51,8±6,2	24,9±2,7*	24,1±3,6*
ИВ ДАД, %	57,4±5,2	48,1±5,7	26,1±4,3**	23,9±3,5*

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

Показатель	Небиволол (n=25)		Соталол (n=25)	
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
Средняя частота сердечных сокращений, уд/мин Δ	77,0±9,8	65,6±6,6** -11,4±7,8	77,3±10,2	61,9±6,9** -15,4±7,8
Наджелудочковая экстрасистолия Δ	823,7±261,3	171,3±50,7* -652,4±157,3	879,5±272,3	151,8±34,2* -727,7±404,3
Эпизоды наджелудочковой аллоритмии Δ	114,3± 19,1	15,5±3,7 -98,8±22,7	110,8±17,5	13,4±2,9 -97,4± 22,3
Неустойчивые пароксизмы ФП Δ	12,5±1,8	1,9±0,4* -10,6±3,1	14,8±3,7	2,9±0,8* -11,9±26,9
КЖ, баллы Δ	21,6±7,1	14,4±4,6* -7,2±6,4	43,0±10,2	29,2±7,3** -13,8±7,4

(NO) из эндотелия сосудов [18]. В клинических проектах MRNOED, NEBIS, SENIORS небиволол подтвердил свою эффективность при лечении АГ и ХСН. Его применение снижало общую смертность и частоту острых коронарных событий у больных с ИБС, уменьшало ремоделирование сердца, стабилизировало АД. К дополнительным преимуществам относили позитивное влияние на липидный и углеводный обмен, отсутствие негативного действия на эректильную функцию [21].

Соталол – гидрофильный некардиоселективный β-АБ, обладающий свойствами антиаритмических препаратов III класса. Действие соталолола сопряжено с удлинением фазы реполяризации и потенциала действия кардиомиоцитов. Он блокирует как β₁- так и β₂-адренорецепторы, подавляет функцию калиевых каналов. Как все β-АБ, соталол уменьшает потребность миокарда в кислороде. В проектах ESSEM, VT-MASS, Brazilian multicenter study of sotalol effectiveness in ventricular arrhythmias, AVID при отсутствии достоверного снижения риска ВСС у больных с ГБ и ишемической болезнью сердца соталол предупреждал индукцию устойчивой желудочковой тахикардии, подавлял суправентрикулярные аритмии, эффективно контролировал АГ [22].

В нашем исследовании при лечении соталолом улучшение структурных и функциональных показателей миокарда, целевые антиаритмическое и гипотензивное действия, повышение толерантности к физической нагрузке сопровождалось улучшением КЖ, но снижением РАС. Не

исключено, что этот феномен обусловлен как достаточным подавлением пароксизмов ФП, так и угнетающим действием на симпатический отдел вегетативной нервной системы. В группе пациентов, принимавших небиволол, отмечались сопоставимые органопротективные, антиаритмические, гемодинамические эффекты и улучшение КЖ. Однако небиволол положительно влиял на РАС, в большей степени увеличивал толерантность к физической нагрузке.

Поскольку РАС опосредуется оптимальным взаимодействием именно двух отделов вегетативной нервной системы (симпатического и парасимпатического), не исключено, что такие свойства небиволола, как сверхселективность и периферическая вазодилатация, нивелировали его ингибирующие симпатотропные эффекты.

Выводы

1. Обе схемы комбинированной терапии (с небивололом или соталолом) оказывали сопоставимые гипотензивные, антиаритмические, органопротективные эффекты и улучшали КЖ.

2. В сравнении с соталолом небиволол отличался позитивным воздействием на РАС и в большей степени увеличивал толерантность к физической нагрузке.

3. Учитывая положительное влияние небиволола на РАС, у пациентов с ГБ II–III стадии и пароксизмальной ФП его применение может быть предпочтительнее, в сравнении с соталолом.

Литература/References

- Fuster V, Ryden LE, Cannom DS et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). JACC 2006; 48 (6): 854–906.
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2010; 31 (8): 2369–429.
- Wann S, Curtis AB, January CT et al. 2011 ACCF/AHA/ HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Updating the 2006 Guideline). A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2011; 123 (5): 104–23.
- Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. Eur Heart J 2010; 31 (8): 967–97.
- Оганов Р.Г., Салимов В.А., Бокерия Л.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий. Вестн. аритмологии. 2010; 59: 53–77. / Oganov R.G., Salimov V.A., Bokeria L.A. i dr. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu patsientov s fibrillatsiei predserdii. Vestn. aritmologii. 2010; 59: 53–77. [in Russian].
- Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference "Research perspectives in AF". Eur Heart J 2009; 30 (24): 2969–77.
- Lafuente-Lafuente C, Valembois I, Bergmann JF, Belmin J. Cochrane Database Syst Rev 2015; 28 (3): CD005049. DOI: 10.1002/14651858.CD005049.pub4.
- CIBIS III trial: bisoprolol treatment for CHF leads to 46% reduction in sudden death after one year. Cardiovasc J South Africa 2006; 17 (5): 278.
- Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers: the task force on beta-blockers of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2004; 25 (15): 1341–62.
- Packer M, Coats A, Fowler M et al. Effect of Carvedilol on survival in severe chronic heart failure. NEJM 2001; 344 (22): 1651–8.
- Никонов В.В., Киношенко Е.И., Грушко Т.И. Осложнения антиаритмической терапии. Медицина неотложных состояний. 2009; 1 (20): 9–18. / Nikonov V.V., Kinoshenko E.I., Grushko T.I. Oslozhneniia antiaritmicheskoi terapii. Meditsina neotlozhnykh sostoianii. 2009; 1 (20): 9–18. [in Russian].
- Bristow MR. β-Adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. Circulation 2000; 101 (5): 558–69.
- Покровский В.М., Потягайло Е.Г., Абушкевич В.Г., Похотько А.Г. Сердечно-дыхательный синхронизм: выявление у человека, зависимость от свойств нервной системы и функциональных состояний организма. Успехи физиологических наук. 2003; 34 (3): 68–77. / Pokrovskii V.M., Potiagailo E.G., Abushkevich V.G., Pokhot'ko A.G. Serdechno-dykhatel'nyi sinkhronizm: vyavlenie u cheloveka, zavisimost' ot svoystv nervnoi sistemy i funktsional'nykh sostoianii organizma. Uspekhi fiziologicheskikh nauk. 2003; 34 (3): 68–77. [Russian].
- Покровский В.М., Пономарев В.В., Артюшков В.В. и др. Система для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека. Россия. 2009. Патент № 86860. / Pokrovskii V.M., Ponomarev V.V., Artiushkov V.V. i dr. Sistema dlia opredeleniia serdechno-dykhatel'nogo sinkhronizma u cheloveka. Rossiia. 2009. Patent № 86860. [in Russian].

15. Покровский В.М. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивных возможностей организма. Краснодар: Кубань-Книга, 2010: 244. / Pokrovskii V.M. Serdechno-dykhatel'nyi sinkhronizm v otsenke regulatorno-adaptivnykh vozmozhnostei organizma. Krasnodar: Kuban'-Kniga, 2010: 244. [in Russian].
16. Либис Р.А., Прокофьев А.Б., Коц Я.И. Оценка качества жизни у больных с аритмиями. Кардиология. 1998; 38 (3): 49–51. / Libis R.A., Prokof'ev A.B., Kots Ia.I. Otsenka kachestva zhizni u bol'nykh s aritmiiami. Kardiologiya. 1998; 38 (3): 49–51. [in Russian].
17. Канорский С.Г., Трегубов В.Г., Покровский В.М. Преимущества терапии квинаприлом у пациентов с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью I–II функционального класса и сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Кардиология. 2012; 52 (4): 31–8. / Kanorskii S.G., Tregubov V.G., Pokrovskii V.M. Preimushchestva terapii kvinaprilom u patsientov s arterial'noi gipertenziei i khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'iu I–II funktsional'nogo klassa i sokhranennoi fraktsiei vybrosa levogo zheludochka. Kardiologiya. 2012; 52 (4): 31–8. [in Russian].
18. Канорский С.Г., Трегубов В.Г., Покровский В.М. Альтернативная терапия ивабрадином у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III функционального класса. Кардиология. 2011; 51 (8): 39–43. / Kanorskii S.G., Tregubov V.G., Pokrovskii V.M. Al'ternativnaia terapiia ivabradinom u patsientov s khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'iu III funktsional'nogo klassa. Kardiologiya. 2011; 51 (8): 39–43. [in Russian].
19. Трегубов В.Г., Покровский В.М., Канорский С.Г. Количественная оценка регуляторно-адаптивного статуса в определении тяжести хронической сердечной недостаточности. Клиническая медицина. 2012; 90 (8): 32–5. / Tregubov V.G., Pokrovskii V.M., Kanorskii S.G. Kolichestvennaia otsenka regulatorno-adaptivnogo statusa v opredelenii tiazhesti khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti. Klin. meditsina. 2012; 90 (8): 32–5. [in Russian].
20. Трегубов В.Г., Канорский С.Г., Покровский В.М. Количественная оценка регуляторно-адаптивного статуса в определении прогноза при систолической хронической сердечной недостаточности. Клиническая медицина. 2015; 93 (11): 22–8. / Tregubov V.G., Kanorskii S.G., Pokrovskii V.M. Kolichestvennaia otsenka regulatorno-adaptivnogo statusa v opredelenii prognoza pri sistolicheskoi khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti. Klin. meditsina. 2015; 93 (11): 22–8. [in Russian].
21. Sule SS, Frishman W. Nebivolol: new therapy update. Cardiol Rev 2006; 14 (5): 259–64.
22. Шубик Ю.В., Чирейкин Л.В. Соталол в лечении аритмий. Вестн. аритмологии. 1998; 10: 80–3. / Shubik Yu.V., Chireikin L.V. Sotalol v lechenii aritmii. Vestn. aritmologii. 1998; 10: 80–3. [in Russian].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Еремина Марина Александровна – аспирант каф. нормальной физиологии ФГБОУ ВО КубГМУ. E-mail: marina_eremina@inbox.ru

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

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

Влияние комбинированной антигипертензивной терапии на жесткость артериальной стенки у пациентов мужского пола с артериальной гипертензией, ожирением и синдромом обструктивного апноэ сна

Е.М.Елфимова[✉], А.Р.Заирова, М.В.Андриевская, Р.М.Богиева, А.Н.Рогоза, А.Ю.Литвин

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 эффективность комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ) и ее влияние на показатели, характеризующие жесткость артерий различного типа у больных артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с ожирением и синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) тяжелой степени.

Материал и методы. В исследование были включены 27 пациентов мужского пола с АГ [143,0 (142,0; 150,0)/91,0 (85,3; 94,8) мм рт. ст.], ожирением [индекс массы тела 33,8 (32,0; 37,2) кг/м²] и СОАС тяжелой степени [индекс апноэ/гипопноэ – ИАГ – 46,8 (33,3; 63,4) событий в час], которым проводилась титрация АГТ до достижения целевых значений артериального давления (АД) фиксированной комбинацией антагониста кальция амлодипина (10 мг) и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла (5–10 мг). Исходно и через 4–6 нед при достижении целевых цифр АД проводилась оценка скорости пульсовой волны (СПВ) с использованием различных инструментальных методик. Каротидно-фemorальная СПВ (кфСПВ) определялась методом апplanationной тонометрии (SphygmoCor AtCor, Австралия), аортальная СПВ (аоСПВ) – ультразвуковым методом в нисходящем отделе аорты (грудной отдел), плечелодыжечная СПВ (плСПВ) – с помощью объемной сфигмографии (VaseraVS-1000 Fukuda Denshi, Япония).

Результаты. Целевых значений АД (по данным клинического АД, суточного мониторингирования АД) на фоне АГТ амлодипином 10 мг и периндоприлом 5 мг достигли 58% пациентов и еще 42% пациентов достигли целевого уровня АД на фоне амлодипина 10 мг и периндоприла 10 мг. На фоне 4–6 нед приема АГТ на 33,8% увеличилось число пациентов с нормальным суточным профилем АД – «диппер». При достижении целевых цифр АД выявлено достоверное снижение кфСПВ, плСПВ и аоСПВ на 11,4, 11,0 и 15,4% соответственно.

Заключение. Фиксированная комбинация периндоприла аргинина и амлодипина у больных АГ 1-й степени при наличии ожирения и СОАС позволяет достичь хорошего уровня контроля АД, улучшить показатели суточного профиля и улучшить эластические свойства крупных артерий, что оказывает благоприятное органопротективное действие у данной категории больных.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ сна, артериальная гипертензия, скорость пульсовой волны, жесткость сосудистой стенки, периндоприл, амлодипин.

[✉]eelfimova@gmail.com

Для цитирования: Елфимова Е.М., Заирова А.Р., Андриевская М.В. и др. Влияние комбинированной антигипертензивной терапии на жесткость артериальной стенки у пациентов мужского пола с артериальной гипертензией, ожирением и синдромом обструктивного апноэ сна. Системные гипертензии. 2016; 13 (4): 36–40.

The effect of combined antihypertensive therapy on arterial wall rigidity in male patients with hypertension, obesity and obstructive sleep apnea

E.M.Elifimova[✉], A.R.Zairova, M.V.Andrievskaya, R.M.Bogieva, A.N.Rogozha, A.Yu.Litvin

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

Goal: to study the effectiveness of combination antihypertensive therapy (AHT) and its influence on the indices characterizing the arterial stiffness of various types in patients with arterial hypertension (AH) in combination with obesity and severe obstructive sleep apnea (OSA).

Material and methods. The study included 27 male patients with hypertension [143.0 (142.0; 150.0)/91.0 (85.3; 94.8) mm Hg. century], obesity [body mass index of 33.8 (32.0; 37.2) kg/m²] and OSA was severe [the index of apnea/hypopnea – AHI – 46.8 (33.3; 63.4) events per hour] who underwent AHT titration to achieve target values of blood pressure (BP), a fixed combination of the calcium antagonist amlodipine (10 mg) and the angiotensin-converting enzyme inhibitor perindopril (5–10 mg). At baseline and after 4–6 weeks when reaching target blood pressure was assessed pulse wave velocity (PWV) using different instrumental techniques. Carotid-femoral PWV (CFSP) was determined by applanation tonometry (SphygmoCor AtCor, Australia), aortic PWV – ultrasonic technique in the descending aorta (thoracic spine), the ankle-brachial PWV – using volumetric sphygmography (VaseraVS-1000 Fukuda Dens, Japan).

Results. The target pressure (according to clinical blood pressure, daily monitoring blood pressure) on the background of amlodipine 10 mg and perindopril 5 mg was 58% patients and 42% of patients reached the target level of blood pressure against the background amlodipine 10 mg and perindopril 10 mg. On a background of 4–6 weeks of admission AHT 33.8% increase in the number of patients with a normal circadian profile of blood pressure – «dipper». Upon reaching the target blood pressure revealed a significant decrease CFSP, ankle-brachial PWV and aortic PWV 11.4, 11.0 and 15.4%, respectively.

Conclusion. A fixed combination of perindopril arginine and amlodipine in patients with arterial hypertension of the 1st degree in the presence of obesity and OSA allows achieving a good level of BP control, to improve the performance of the daily profile and to improve the elastic properties of large arteries, which has a beneficial protective effect in these patients.

Key words: obstructive sleep apnea, arterial hypertension, pulse wave velocity, arterial stiffness, perindopril, amlodipine.

[✉]eelfimova@gmail.com

For citation: Elifimova E.M., Zairova A.R., Andrievskaya M.V. et al. The effect of combined antihypertensive therapy on arterial wall rigidity in male patients with hypertension, obesity and obstructive sleep apnea. Systemic Hypertension. 2016; 13 (4): 36–40.

Данные эпидемиологических исследований демонстрируют сильную взаимосвязь между синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) и артериальной гипертензией (АГ). В общей популяции распространенность СОАС средней и тяжелой степени (индекс

апноэ/гипопноэ – ИАГ ≥ 15 событий в час) составляет 10% среди мужчин в возрасте 30–49 лет, 17% – среди мужчин 50–70 лет, 3 и 9% – среди женщин в возрасте 30–49 лет и 50–70 лет соответственно [1]. Такая высокая распространенность СОАС в популяции и ее неуклонный рост, веро-

ятно, связаны с эпидемией ожирения, так как известно, что на каждую единицу прироста индекса массы тела (ИМТ) приходится рост ИАГ на 5 единиц [2].

Еще в ранних исследованиях было показано, что у 50% пациентов с нарушениями дыхания во время сна obstructive характера выявляется АГ и, наоборот, около 30% пациентов с АГ имеют СОАС [3, 4]. Однако согласно опубликованному совместному научному постановлению Американской ассоциации сердца и Американского колледжа кардиологов до 85% пациентов с клинически значимым СОАС не диагностированы [5].

С точки зрения патофизиологии СОАС и АГ имеют ряд единых эпидемиологических факторов риска, таких как: возраст, пол, раса, ожирение, прием алкоголя, а также ряд единых биохимических механизмов: системное воспаление, эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, гиперактивация симпатической нервной системы и т.д. [6]. Основными физиологическими последствиями СОАС являются интермиттирующая гипоксия, изменения внутригрудного давления, микропробуждения, что запускает патологический каскад, включающий эндотелиальную дисфункцию, симпатическую активацию, оксидативный стресс, нарушения углеводного и липидного обмена и т.д. Каждый из перечисленных механизмов может приводить к повышению тонуса артерий и жесткости сосудистой стенки, что увеличивает риск развития АГ, развития и прогрессирования атеросклероза, формирования инфаркта и инсульта [7, 8].

В 1991 г. V.Dzau и E.Braunwald была сформулирована концепция сердечно-сосудистого континуума, что подразумевает определенную последовательность этапов развития патологии, начиная от фактора риска до формирования сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, при этом одним из важных компонентов данного континуума для пациентов АГ являются сосуды [9]. В настоящее время жесткость сосудистой стенки является сильным независимым предиктором сердечно-сосудистых событий у больных АГ [10], однако увеличение скорости пульсовой волны (СПВ) наблюдается у пациентов с СОАС даже при отсутствии АГ и независимо от других классических факторов риска [11].

Взаимное отягощение и прогрессирование АГ и поражения органов-мишеней у больных с СОАС основывается на объединении патогенетических звеньев, однако в литературе недостаточно данных об особенностях патологических изменений структурно-функционального состояния сосудистой стенки у пациентов с СОАС в сочетании с АГ и возможности их коррекции без использования терапии посредством создания постоянного положительного давления в дыхательных путях.

Цель

Изучить эффективность комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ) периндоприла аргинином и амлодипином (Престанс, АО «Сервье») и ее влияние на показатели, характеризующие жесткость артерий различного типа у больных АГ в сочетании с ожирением и СОАС тяжелой степени.

Материалы и методы

В исследование были включены больные мужского пола с АГ, давшие информированное согласие на участие в нем, не принимавшие постоянную АГТ, с ожирением и СОАС тяжелой степени (ИАГ > 30 событий в час).

Критерии исключения: АГ «белого халата», систолическое АД (САД) ≥ 180 мм рт. ст., диастолическое АД (ДАД) ≥ 110 мм рт. ст, ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, клапанные поражения, кардиомиопатии, перенесенный инфаркт миокарда, мозговой инсульт, сахарный диабет, нарушения функции почек и печени, прием седативных препаратов. Кардиореспираторное мониторирование проводилось на диагностической системе «Embla Flaga» (Исландия).

Пациентам проводился ступенчатый подбор АГТ до достижения целевых значений АД фиксированной комбинацией антагониста кальция (АК) амлодипина (в дозировке 10 мг) и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) периндоприла (в дозировке 5–10 мг) (Престанс, АО «Сервье»).

Клиническое АД контролировалось по методу Короткова. Суточное мониторирование АД проводилось прибором «BPLab» (ООО «Петр Телегин», Россия) [12]. Критериями достижения целевого АД служили цифры менее 135/85 мм рт. ст. днем и менее 120/70 мм рт. ст. ночью.

В исследовании изучалась СПВ с использованием различных инструментальных методик: каротидно-феморальная СПВ (кфСПВ) определялась методом апplanationной тонометрии (SphygmoCor AtCor, Австралия); аортальная СПВ (аоСПВ) оценивалась ультразвуковым методом в нисходящем отделе аорты (грудной отдел); плечелодыжечная СПВ (плСПВ) определялась с помощью объемной сфигмографии (VaseraVS-1000 Fukuda Denshi, Япония) [13–15].

Статистический анализ данных

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакетов статистической программой IBM SPSS Statistics версии 14.0 и версии 20.0. Данные представлены как медиана и межквартильный интервал (Q, 25-й и 75-й процентиля). Для сравнения связанных выборок использовался критерий Вилкоксона (W).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Возраст, лет	43,5 (35,3; 47,8)
ИМТ, кг/м ²	33,8 (32,0; 37,2)
Клиническое САД, мм рт. ст.	143,0 (142,0; 150,0)
Клиническое ДАД, мм рт. ст.	91,0 (85,3; 94,8)
ЧСС, уд/мин	84,0 (78,5; 89,8)
ИАГ, событий в час	46,8 (33,3; 63,4)
Минимальная SaO ₂ , %	81,0 (64,5; 84,6)
Шкала сонливости Эпфорт	8,5 (5,7; 9,0)
Холестерин, ммоль/л	6,2 (5,3; 6,8)
Триглицериды, ммоль/л	2,3 (1,6; 3,4)
Холестерин липопротеидов высокой плотности, ммоль/л	1,2 (1,1; 1,5)
Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л	3,6 (3,1; 4,5)
Глюкоза, ммоль/л	5,4 (5,2; 5,7)

Примечание. Здесь и далее в табл. 2, 3: значения представлены в виде медианы, (Q 25; 75) – 25-й и 75-й перцентиль.

Результаты исследования

В исследование были включены 27 пациентов с АГ, ожирением и СОАС тяжелой степени.

Средний возраст пациентов составил 43,5 (35,3; 47,8) года, пациенты имели АГ 1-й степени: клиническое САД составило 143,0 (142,0; 150,0) мм рт. ст. и ДАД – 91,0 (85,3; 94,8) мм рт. ст. Все пациенты имели ожирение – ИМТ составлял 33,8 (32,0; 37,2) кг/м². Все пациенты имели СОАС тяжелой степени – ИАГ 46,8 (33,3; 63,4) событий в час, однако пациенты не имели клинически выраженной дневной сонливости: шкала сонливости Эпфорт – 8,5 (5,7; 9,0). Критерии метаболического синдрома имели 92% пациентов.

Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

В связи с технической трудностью выполнения тонометрии исследуемых сосудов у пациентов с ожирением, СПВ была оценена у 24 пациентов.

В среднем в группе кфСПВ составила 8,8 (7,6; 9,6) м/с, повышение кфСПВ в группе пациентов с АГ, ожирением и СОАС тяжелой степени – более 10 м/с, что является критерием бессимптомного поражения органов-мишеней, было выявлено у 12,5% пациентов.

ПлСПВ составила 13,1 (11,6; 14,3) м/с, аоСПВ – 6,5 (5,4; 6,9) м/с. При оценке аоСПВ значения выше возрастных норм были зафиксированы у 15,7% пациентов.

Целевых значений АД на фоне АГТ амлодипином 10 мг и периндоприлом 5 мг достигло у 58% пациентов. Еще 42% пациентов для достижения целевых уровней АД потребовалось только увеличение дозы периндоприла до 10 мг. На фоне 4–6 нед приема АГТ на 33,8% увеличилось число пациентов с нормальным суточным профилем «диппер». На визите 2 средние цифры АД составили 132,0 (126,0; 135,0)/82,0 (76,5; 83,8) мм рт. ст. (клиническое АД) и 127,0 (124,0; 130,0)/76,0 (72,3; 78,8) мм рт. ст. (среднесуточное АД); табл. 2.

При достижении целевых цифр АД, пациентам была повторно проведена оценка СПВ различными методиками (табл. 3, см. рисунок). В группе в среднем кфСПВ составила 7,8 (7,4; 8,7) м/с, повышение кфСПВ в группе пациентов с АГ, ожирением и СОАС тяжелой степени – более 10 м/с не было зафиксировано ни у одного пациента. Однако при сравнении с возрастной нормой повышенные значения выявлены у 34,7% пациентов (исходно значения, превышающие возрастные нормы, были зафиксированы у 58,3% пациентов). ПлСПВ составила 11,7 (10,9; 12,5) м/с, аоСПВ – 5,5 (4,5; 5,9) м/с. При оценке аоСПВ, при достижении целевых цифр АД на фоне ИАПФ и АК у всех пациентов значения находились в пределах возрастных норм.

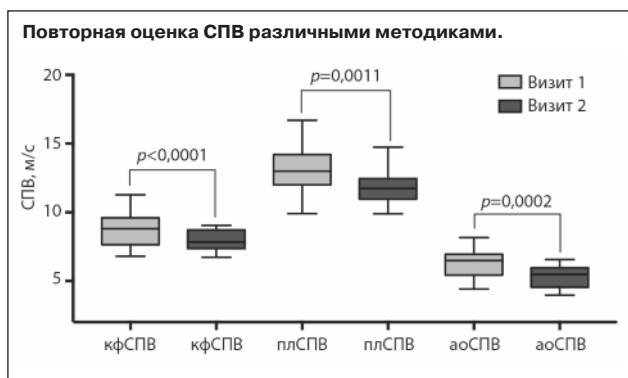
При включении в исследование и при достижении целевых цифр АД показатели общего и биохимического анализов крови статистически достоверно не изменялись и оставались в пределах нормальных значений, что свидетельствует о безопасности лечения.

Таблица 2. Динамика АД на фоне АГТ

Показатель, мм рт. ст.	Визит 1	Визит 2	p
Клиническое САД	143,0 (142,0; 150,0)	132,0 (126,0; 135,0)	<0,0001
Клиническое ДАД	91,0 (85,3; 94,8)	82,0 (76,5; 83,8)	<0,0001
Среднее САД (сутки)	144,0 (137,0; 150,0)	127,0 (124,0; 130,0)	<0,0001
Среднее ДАД (сутки)	88,0 (83,0; 92,0)	76,0 (72,3; 78,8)	0,0002

Таблица 3. Динамика СПВ на фоне АГТ

Показатель, м/с			p
кфСПВ	8,8 (7,6; 9,6)	7,8 (7,4; 8,7)	<0,0001
плСПВ, справа	13,1 (11,6; 14,3)	11,7 (10,9; 12,5)	0,0011
аоСПВ	6,5 (5,4; 6,9)	5,5 (4,5; 5,9)	0,0002



Обсуждение

В наше исследование были включены пациенты молодого и среднего возраста с АГ 1-й степени. Однако все пациенты квалифицировались как пациенты среднего и высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), за счет наличия таких факторов риска, как мужской пол, ожирение, в частности, абдоминальное ожирение, дислипидемия, а также пациенты имели дополнительно СОАС тяжелой степени. Согласно последним Рекомендациям по диагностике и лечению АГ [16] монотерапия эффективно может снизить АД лишь у ограниченного числа больных АГ, тогда как большинству пациентов для достижения адекватного контроля АД требуется назначение комбинации как минимум из двух препаратов. Такой подход позволяет не только увеличить эффективность за счет комплексного воздействия на разные звенья патогенеза, но и нивелировать побочные эффекты. Применение фиксированной комбинации улучшает приверженность терапии по сравнению с приемом двух отдельных препаратов, а также ассоциировано с большей частотой достижения целевых цифр АД [17].

Комбинация периндоприла и амлодипина в настоящий момент широко применяется в Российской Федерации для лечения больных АГ, особенно после успешного завершения ряда крупных международных исследований, таких как EUROPA, ASCOT, SYMBIO [18–20].

В нашем исследовании на фоне медикаментозного лечения достигнут выраженный антигипертензивный эффект. В нашей выборке пациентов с АГ 1-й степени, ожирением и СОАС тяжелой степени не было выявлено маскированной гипертонии, все пациенты, достигшие целевых цифр АД при клинических измерениях, имели целевые среднесуточные значения, также мы выявили увеличение процента пациентов с нормальным суточным профилем на фоне подобранной АГТ.

В настоящее время повышенная жесткость магистральных артерий рассматривается не только как маркер пора-

жения органов-мишеней, но и как фактор, определяющий прогноз ССО при АГ. В ряде исследований было продемонстрировано, что различная АГТ неэквивалентно влияет на жесткость артерий. В исследовании COMPELLOR было зафиксировано снижение АД на 14 мм рт. ст. и продемонстрировано снижение СПВ на 9% на фоне терапии ИАПФ (периндоприлом), при этом улучшению состояния сосудистой стенки не всегда сопутствовало снижение уровня АД [21]. Также в исследовании С.В.Недогоды и соавт. был продемонстрирован более выраженный эффект периндоприла на уровень АД и СПВ по сравнению с лозартаном [22].

По данным ряда исследований предполагается, что амлодипин может также иметь дополнительные плейотропные эффекты, независимые от снижения АД, за счет антиоксидантного и антипролиферативного эффекта на гладкие мышечные клетки сосудов и за счет увеличения продукции оксида азота эндотелиальными клетками [23, 24]. В многоцентровом проспективном рандомизированном исследовании CAMELOT (The Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis) назначение амлодипина в течение 24 мес нормотензивным пациентам с коронарной болезнью сердца приводило к снижению неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и отсутствию прогрессии атеросклеротических бляшек по данным ультразвукового исследования [25]. Также был продемонстрирован эффект АК, в частности амлодипина, на уровень АД и СПВ в исследовании R.Pathapati и соавт. [26].

В нашем исследовании мы выявили положительную динамику при изучении жесткости сосудистой стенки (по данным СПВ) даже на фоне короткой длительности приема АГТ (4–6 нед). Было выявлено снижение СПВ, оцененной разными методиками: кфСПВ, плСПВ и аоСПВ.

Проведенное исследование показывает, что комбинация периндоприла/амлодипина подходит для лечения АГ при наличии дополнительных факторов риска, таких как ожирение и СОАС, так как на фоне эффективного снижения АД отмечено влияние на факторы риска развития ССО – снижение СПВ: кфСПВ – на 11,4%, плСПВ – на 11,0% и аоСПВ – на 15,4%.

Ограничениями нашего исследования являются малая выборка пациентов и небольшой срок наблюдения.

Вывод

Фиксированная комбинация периндоприла аргинина и амлодипина (Престанс, АО «Сервье») у больных АГ 1-й степени при наличии ожирения и СОАС позволяет достичь хорошего уровня контроля АД, улучшить показатели суточного профиля и улучшить эластические свойства крупных артерий, что оказывает благоприятное органопротективное действие у данной категории пациентов.

Литература/References

- Peppard PE et al. Increased Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in Adults. *Am J Epidemiology* 2013; 177: 1006–14.
- Berger G, Berger R, Oksenberg A. Progression of snoring and obstructive sleep apnea: the role of increasing weight and time. *Eur Respir J* 2009; 33: 338–345.
- Silverberg DS, Oksenberg A, Iaina A. Sleep-related breathing disorders as a major cause of essential hypertension: fact or fiction? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1998; 7: 353–7.
- Kales A, Bixler EO et al. Sleep apnoea in a hypertensive population. *Lancet* 1984; 2: 1005–8.
- Somers VK, White DP et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation* 2008; 118: 1080–111.
- Wang Z, Yi Si L. Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) and Hypertension: Pathogenic Mechanisms and Possible Therapeutic Approaches. *Ups J Med Sci* 2012; 117: 370–82.
- Eckert DJ, Malhotra A. Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 144–53.
- Weiss JW, Liu MD, Huang J. Physiological basis for a causal relationship of obstructive sleep apnoea to hypertension. *Exp Physiol* 2007; 92: 21–6.
- Dzau V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J* 1991; 121 (4 Pt 1): 1244–63.
- 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 (13): 1318–27. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.10.061.
- Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC et al. Obstructive Sleep Apnea, Hypertension and Their Interaction on Arterial Stiffness and Heart Remodeling. *Chest* 2007; 131: 1379–86.
- Порога А.Н., Ощепкова Е.В., Цагареишвили Е.В. и др. Современные неинвазивные методы измерения артериального давления для диагностики артериальной гипертонии и оценки эффективности антигипертензивной терапии. *Пособ. для врачей. М.: МедиаМедика, 2007; с. 27.*

13. 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 (3): 445–8. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0.
14. Андреевская М.В., Чихладзе Н.М., Саидова М.А. Возможности ультразвуковых методов оценки ригидности аорты и ее значимость при патологии сердца и сосудов. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2009; 2: 91–7.
15. Рогоза А.Н., Балахонова Т.В., Чихладзе Н.М. и др. Современные методы оценки состояния сосудов у больных артериальной гипертензией. М.: Атмосфера, 2008.
16. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC 2013. Российский кардиологический журнал. 2014; 1 (105): 7–94.
17. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a metaanalysis. *Hypertension* 2010; 55 (2): 399–407.
18. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR et al for the ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
19. Ceconi C, Fox KM, Remme WJ et al. EUROPA Investigators; PERTINENT Investigators and the Statistical Committee. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovasc Res* 2007; 73: 237–46.
20. SYMBIO: Results of a longitudinal study of optimized blood pressure lowering therapy with fixed combination perindopril/amlodipine. ESH 2010.
21. Asmar R, Topouchian J, Pannier B et al. Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. The Complior study. *J Hypertens* 2001; 19: 813–8.
22. Недогода С.В., Ледяева А.А., Чумачек Е.В. и др. Сравнительная эффективность периндоприла и лозартана у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением. *Рос. кардиол. журн.* 2012; 1: 63–70.
23. Yoshii T, Iwai M, Li Z et al. Regression of atherosclerosis by amlodipine via anti-inflammatory and anti-oxidative stress actions. *HYPM Res* 2006; 29: 457–66.
24. Ding Y, Vaziri ND. Nifedipine and diltiazem but not verapamil up-regulate endothelial nitric oxide synthase expression. *Pharmacol Exp Ther* 2000; 292: 606–9.
25. Brener SJ, Ivanc TB, Poliszczuk R et al. Anti-hypertensive therapy and regression of coronary artery disease: Insights from the Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT) and Norvasc for Regression of Manifest Atherosclerotic Lesions by Intravascular Sonographic Evaluation (NORMALISE) trials. *Am Heart J* 2006; 152: 1059–63.
26. Rama Mohan P et al. An Open Label Parallel Group Study to Assess the Effects of Amlodipine and Cilnidipine on Pulse Wave Velocity and Augmentation Pressures in Mild to Moderate Essential Hypertensive Patients. *J Clinical and Diagnostic Research* 2015; 9: FC13–FC1.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ефимова Евгения Михайловна – мл. науч. сотр. лаб. сна отд. гипертонии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: eelfimova@gmail.com

Заирова Алсу Рафатовна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. новых методов диагностики ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Андреевская Марина Владимировна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. лаб. ультразвуковых методов исследования отд. новых методов диагностики ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Богиева Роксана Мирабовна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. лаб. ультразвуковых методов исследования отд. новых методов диагностики ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Рогоза Анатолий Николаевич – д-р биол. наук, проф., рук. отд. новых методов диагностики ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

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

Маркеры активации системы гемостаза у больных с синдромом обструктивного апноэ сна, возможности краткосрочной СИПАП-терапии

Т.Д.Бугаев, Е.М.Елфимова, Н.В.Агеева, А.Б.Добровольский, А.Ю.Литвин[✉]

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 исследования: изучить маркеры активации системы гемостаза, в частности D-димера, ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1), комплексов: плазмин- α_2 -антиплазмин (ПАП), тканевой активатор плазминогена/ИАП-1 (ТАП-ИАП-1); фактора Виллебранда и параметров вязкости цельной крови у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) разной степени тяжести, а также возможного влияния краткосрочной терапии постоянным положительным давлением в верхних дыхательных путях (СИПАП) в отношении данных показателей.

Материалы и методы. Включены 74 мужчины со средним возрастом 48 [40; 55] лет с АГ длительностью 8 [5; 10] лет, не принимающих антиагрегантную, антикоагулянтную терапию и не страдающих сахарным диабетом. Всем было проведено ночное кардиореспираторное исследование. По степени нарушения дыхания во время сна больные были разделены на 2 группы: 1-я группа – 34 пациента с АГ без СОАС и с СОАС легкой степени тяжести – индекс апноэ/гипопноэ – ИАГ 4,8 (2,6; 7,8); 2-я группа – 40 больных АГ и с СОАС тяжелой степени – ИАГ 50,2 (37,8; 75,2). Пациентам с тяжелой степенью СОАС проводилась эффективная СИПАП-терапия в течение 3–4 дней с определением анализов крови исходно и после терапии.

Результаты. У больных с тяжелой степенью СОАС были выявлены более высокие уровни вязкости цельной крови, маркеров активации системы гемостаза (ПАП, ТАП-ИАП-1), фибриногена и гематокрита. Значения комплекса ТАП-ИАП-1 и гематокрита превышали нормальные значения. На фоне СИПАП-терапии в течение 3–4 ночей в группе с тяжелым СОАС установлено достоверное снижение параметров вязкости цельной крови с достижением нормальных уровней гематокрита, тогда как маркеры активации системы гемостаза остались без достоверных изменений.

Заключение. Уровни маркеров активации системы гемостаза и параметры вязкости цельной крови повышены у лиц с СОАС тяжелой степени тяжести (АГ и ожирением). Краткосрочная (3–4 ночи) СИПАП-терапия благотворно влияет на все параметры вязкости цельной крови, снижая уровень гематокрита до нормальных параметров.

Ключевые слова: нарушение дыхания во сне, синдром обструктивного апноэ сна, коагулология, гемостаз, фибринолизис, вязкость крови, СИПАП-терапия.

[✉]alelitvin@yandex.ru

Для цитирования: Бугаев Т.Д., Елфимова Е.М., Агеева Н.В. и др. Маркеры активации системы гемостаза у больных с синдромом обструктивного апноэ сна, возможности краткосрочной СИПАП-терапии. Системные гипертензии. 2016; 13 (4): 41–46.

Coagulation markers in patients with obstructive sleep apnea syndrome and effects of continuous positive airway pressure

T.D.Bugaev, E.M.Elifimova, N.V.Ageeva, A.B.Dobrovolskiy, A.Yu.Litvin[✉]

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

The aim of our study is to determine association between obstructive sleep apnea (OSA) syndrome and levels of blood coagulation markers and evaluate possible effects of continuous positive airway pressure (CPAP) therapy.

Materials and methods. We included 74 middle-aged (mean age 48 [40; 55] years) male patients with arterial hypertension (AH) of average duration 8 [5; 10] years without antiplatelet, anticoagulant therapy and diabetes mellitus. All patients underwent sleep breathing study. According to the severity of OSA, patients were divided into 2 groups: 40 patients with severe OSA – apnea/hypopnea index – AHI 50.2 (37.8; 75.2) and control group with 34 patients with mild or no OSA – AHI 4.8 (2.6; 7.8). In all patients were analyzed markers of hemostasis system and parameters of whole blood viscosity; 34 patients with severe OSA underwent 3–4 nights of effective CPAP therapy (with achievement AHI<5) with evaluation of the above analysis at baseline and in the end of therapy.

Results. We found a significant increase of fibrinogen, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), plasmin- α_2 -antiplasmin complex (PAP), tissue plasminogen activator/plasminogen activator inhibitor-1 complex (tPA-PAI-1), whole blood viscosity at low shear rates and erythrocytes aggregation index in the group with severe OSA compared with controls. After short-term (3–4 nights) CPAP therapy significantly decreased all parameters of whole blood viscosity with achieved normal levels of hematocrit, but markers of hemostasis system showed no significant difference. Conclusion: the coagulation status of blood is elevated in severe OSA patients (with AH and obesity). Short-term CPAP therapy can improve parameters of whole blood viscosity with achieved normal values of hematocrit. These results suggest that even few nights of CPAP therapy may reduce cardiovascular risk in OSA, in part through improving of whole blood viscosity.

Key words: disorders of breathing during sleep, obstructive sleep apnea, coagulation markers, blood viscosity, CPAP therapy.

[✉]alelitvin@yandex.ru

For citation: Bugaev T.D., Elifimova E.M., Ageeva N.V. et al. Coagulation markers in patients with obstructive sleep apnea syndrome and effects of continuous positive airway pressure. Systemic Hypertension. 2016; 13 (4): 41–46.

Введение

Во второй половине XX в. исследователи начали обращать свое внимание на нарушения дыхания во время сна. В 1965 г. H.Gastaut и соавт. впервые описали остановку дыхания во время сна у пациентов с синдромом Пиквика [1]. Первые случаи внезапной смерти во сне у таких больных были зарегистрированы в 1970 г. [2]. И только в 1973 г. C.Guillemainault и соавт. сформулировали определение синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС), которое в почти неизменном виде применяется до сих пор: СОАС – состояние, характеризующееся наличием храпа, периодически повторяющимся частичным или полным прекращением дыхания во время сна, достаточно продолжительным, чтобы привести к снижению уровня кислорода в крови, грубой фрагментации сна и избыточной днев-

ной сонливости. Для установки диагноза СОАС эпизоды апноэ должны длиться не менее 10 с и возникать не реже 5 раз в час [3].

В 1981 г. C.Sullivan впервые применил и внедрил в клиническую практику терапию постоянным положительным давлением в верхних дыхательных путях – ВДП (СИПАП-терапия), которая по настоящее время остается основным методом лечения СОАС [4, 5].

С 1994 по 2011 г. в Национальном институте сердца, легких и крови (США) было проведено перекрестное многоцентровое исследование Sleep Heart Health Study, охватившее свыше 11 тыс. мужчин и женщин старше 40 лет [6]. После анализа полученных данных было выявлено, что СОАС является независимым фактором риска развития артериальной гипертензии (АГ) и других сердеч-

но-сосудистых заболеваний, а также инсультов, увеличивая риск смертности от всех причин более чем в 1,5 раза. Аналогичные результаты были получены в Висконсинском когортном исследовании (1552 исследуемых, срок наблюдения – 18 лет) и Южно-Корейском исследовании (2240 испытуемых, срок наблюдения – 8 лет) [7, 8]. Была выявлена прямая корреляция между степенью тяжести СОАС и смертностью от всех причин.

Тяжесть СОАС положительно коррелирует со степенью АГ, ухудшает ее медикаментозный контроль, часто приводя к развитию рефрактерной АГ [9–13]. СОАС является фактором риска развития таких патологических состояний, как хроническая сердечная недостаточность и фибрилляция предсердий [14–18].

Хотя тесная связь между СОАС и сердечно-сосудистыми заболеваниями доказана, патофизиологические механизмы, обуславливающие увеличение риска смертности при СОАС, до сих пор являются предметом дискуссий. Активация свертывающей системы крови вследствие острой и хронической гипоксии – одна из наиболее вероятных причин сосудистых катастроф у больных с СОАС.

СОАС может встречаться в любом возрасте и относиться к наиболее распространенным патологическим состояниям. В конце XX в. был проведен ряд эпидемиологических исследований, суммарно охвативших более 16 тыс. мужчин и женщин [19–22]. Исследуемым проводились анкетирование, ночная пульсоксиметрия и полисомнография – ПСГ (расшифровка). Полученные данные свидетельствуют, что частота СОАС в популяции работоспособного возраста (старше 30 лет) составляет 3–7% у мужчин и 2–5% – у женщин [23]. Это сопоставимо с популяционной распространенностью сахарного диабета типа 2 и бронхиальной астмы [24, 25]. У 1–2% пациентов выявляется СОАС тяжелой степени тяжести [26, 27]. Вероятность возникновения СОАС растет пропорционально возрасту, массе тела и окружности шеи.

По данным многочисленных исследований, 15% больных стационара терапевтического профиля имеют клинически значимые нарушения дыхания во сне. Среди пациентов с АГ, ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда и нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе, т.е. у значительной части контингента обычного кардиологического стационара, доля таких больных возрастает до 20–40% [28, 29].

В ФГБНУ «НИИ физиологии и фундаментальной медицины» Сибирского отделения РАН были проведены исследования на животных моделях [30]. В условия гиперкапнической гипоксии в газовую среду, содержащую 9–11% кислорода (O_2), 7–8% углекислого газа (CO_2), помещались крысы линии Wistar в течение 20 мин, 3 и 24 ч. Крысы другой группы подвергались однократной гипоксической гипоксии посредством моделирования «подъема» в барокамере на высоту 5500 м в течение 1, 3, 8 и 24 ч (10,0% O_2 ; 0,01% CO_2). Выявлено, что оба вида гипоксии обладают активирующим влиянием на свертывающую систему крови. При этом гиперкапническая гипоксия не сопровождается признаками угрожающего тромбогенеза, а также характеризуется компенсаторным увеличением фибринолитической активности при сохранившихся антикоагулянтных резервах, что уменьшает риск развития внутрисосудистого свертывания. При гипоксической гипоксии нарастающая гиперкоагуляция сопровождалась признаками внутрисосудистого тромбогенеза, снижением антикоагулянтной активности и выраженным угнетением фибринолитических свойств плазмы крови. Полученные результаты указывают на возможную роль CO_2 в повышении антикоагулянтных резервов организма при гипоксии. Проконвулянтные эффекты экспериментальной гипоксии могут объяснить склонность к развитию сосудистых осложнений у пациентов с СОАС.

В 2015 г. были получены результаты обширного национального ретроспективного исследования с использованием данных Тайваньской национальной исследователь-

ской базы медицинского страхования (Taiwan National Health Insurance Research Database) за период с января 2000 г. по декабрь 2011 г. [31]. Во время работы были проанализированы данные 3511 пациентов с СОАС и контрольной группы из 35 110 больных без СОАС. После поправок на возраст, пол и сопутствующие заболевания было установлено, что в группе с СОАС риск возникновения тромбозов глубоких вен был выше в 3,5 раза, а тромбозомии легочной артерии – в 3,97 раза (95% доверительный интервал 1,83–6,69 и 1,85–8,51), чем в группе без СОАС.

Подобное увеличение риска тромботических состояний и сосудистых катастроф у пациентов с СОАС подтолкнуло исследователей к изучению маркеров активации системы гемостаза у больных с СОАС, а также возможности их коррекции на фоне СИПАП-терапии.

На данный момент проведено небольшое количество исследований по данной теме с ограниченным числом пациентов. У больных с СОАС было выявлено достоверное повышение вязкости цельной крови в утренние часы с положительной корреляцией с тяжестью СОАС [32–34]. Данные результаты подтверждают повышенный риск развития тромботических событий в утреннее время у пациентов с СОАС.

В исследованиях было продемонстрировано влияние СОАС на факторы свертывания крови, в частности, достоверное повышение уровней фактора VIIa (проконвертина), фактора XIIIa (фактора Хагемана), протромбина, фибриногена, тромбопластина у пациентов с СОАС разной степени тяжести [35–37]. В группах с тяжелой степенью СОАС (индекс апноэ/гипопноэ – ИАГ > 30 событий в час) зафиксирована повышенная активность тромбоцитов [38, 39]. Однако четких данных за связь с СОАС фактора Виллебранда и D-димера не отмечено [40, 41].

В отношении факторов фибринолитической системы был наиболее изучен ингибитор активатора плазминогена-1 (ИАП-1). Отмечалось значимое повышение ИАП-1 в группах с СОАС, что отражает снижение фибринолитической активности плазмы у данной категории больных, но достоверной корреляции с тяжестью СОАС и ИАГ не было выявлено [42, 43].

На фоне СИПАП-терапии отмечено уменьшение вязкости цельной крови, тромбоцитарной активности в ночное время, ИАП-1 [44–48]. По отношению к остальным маркерам активации системы гемостаза и фибринолиза данные противоречивы и требуют дальнейших исследований.

Таким образом, представляется актуальным изучение маркеров активации системы гемостаза, в частности D-димера, ИАП-1; комплексов: плазмин- α_2 -антиплазмин (ПАП), тканевой активатор плазминогена/ИАП-1 (ТАП-ИАП-1); фактора Виллебранда, гематокрита и параметров вязкости цельной крови у пациентов с АГ в сочетании с СОАС разной степени тяжести, а также возможного влияния СИПАП-терапии в отношении данных показателей у больных АГ и с тяжелой степенью СОАС.

Материалы и методы

Диагностика дыхательных расстройств

Для проведения ПСГ использовалось диагностическое оборудование «Somte/Compumedics» (Австралия). Кардиореспираторное мониторирование (КРМ) проводилось системами «Grass Technologies» (США), «Инкарт» (Россия). Для РМ использовалось оборудование «SOMNOcheck micro» (Weinmann/Германия). Ночная пульсоксиметрия проводилась приборами PulseOx 7500 (SPO medical/Израиль).

При проведении ПСГ регистрировались следующие параметры:

- 1) электроэнцефалограмма (6 каналов);
- 2) электроокулограмма (2 канала);
- 3) электромиограмма с подбородочных мышц (2 канала);
- 4) электрокардиография (1 отведение);
- 5) носоротовой воздушный поток, храп;
- 6) насыщение крови O_2 (SpO_2), частота сердечных сокращений, скорость пульсовой волны;

- 7) движения грудной клетки и брюшной стенки;
- 8) положение тела;
- 9) миограмма с передних большеберцовых мышц (2 ка-нала).

При КРМ регистрировались с 4-го по 8-й из перечисленных параметров. При РМ регистрировались параметры 5 и 6.

Для постановки диагноза СОАС и определения ИАГ достаточно регистрации ротоносового воздушного потока и SpO_2 . Остальные параметры имеют дополнительное значение и служат для выявления связи СОАС с нарушениями ритма и проводимости сердца, а также его влияния на микро- и макроструктуру сна. Ночная пульсоксиметрия использовалась как метод, позволявший провести скрининг нарушений дыхания во время сна при включении больных в исследование.

Согласно критериям Американской ассоциации по изучению сна, обструктивное апноэ определяли как полное прекращение или снижение амплитуды носоротового потока более чем на 80% от исходной амплитуды в течение 10 с или более при сохраняющихся экскурсиях грудной клетки и брюшной стенки [49]. Гипопноэ фиксировали как снижение носоротового потока на 20–70% от исходной величины, сопровождающееся уменьшением SpO_2 на 3% и более, длительностью 10 с и более.

Лабораторные исследования

Исследование маркеров активации системы гемостаза

После центрифугирования со скоростью 3 тыс. оборотов в минуту в течение 15 мин плазма замораживалась при температуре -71°C . В дальнейшем определение уровней D-димера (Diagnostica Stago, Франция), ИАП-1 (Technoclone, Австрия), ПАП (Technoclone, Австрия), ТАП-ИАП-1 (Technoclone, Австрия) проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов перечисленных фирм-производителей и планшетного фотометра «Multiscan Go» (Thermo Scientific, Канада). Содержание фактора Виллебранда определяли иммунотурбидиметрическим методом, а фибриногена – по методу Клаусса с использованием наборов реактивов LiatestvWF:Ag и STA-Fibrinogen (Diagnostica Stago, Франция).

Исследование реологии цельной крови

Методика проведения вискозиметрии и расчета реологических показателей была разработана в отделе новых методов диагностики ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России [50].

Исследование реологических свойств цельной крови проводили с помощью ротационного вискозиметра «Low Shear 30» фирмы Contraves (Швейцария). Допускалось не более 1 ч от момента взятия и до начала исследования крови, стабилизированной 30 Ед на 1 cm^3 гепарина. Плазма получалась центрифугированием 5 мл крови при 1000 g в течение 15 мин. Одновременно проводилось определение показателя Гтк. Протокол процедуры вискозиметрии описан на рисунке. Пробу крови, а затем плазмы объемом в 1 cm^3 помещали в измерительную часть прибора и после установления температурного баланса в 37°C получали в квазистационарном режиме значения крутящего момента (напряжения сдвига) τ на 5-й секунде после ступенчатых изменений скорости сдвига 128,5 – 70,0 – 38,0 – 20,0 – 11,0 – 6,0 – 3,2 – 2,1 – 1,7 – 0,9 – 0,5 – 0,3 – 0,14 – 0,08 – 0,04 – 0,02 1/с. Эти данные позволяют с помощью специального пакета прикладных программ для компьютера рассчитывать следующие реологические показатели крови:

- 1) η_1 – вязкость крови при высоких скоростях сдвига (128,5 1/с), характеризующую текучесть крови в артериях;
- 2) η_2 – вязкость крови при низких скоростях сдвига (0,95 1/с), определяющую поведение крови в областях резко замедленного кровотока (вены, микроциркуляторное русло);

Вискозиметрия крови и плазмы.

- Скорость сдвига 6 – 1 мин
- Скорость сдвига 128,5 – 20 с
- Выдержка – 10 с
- Напряжение сдвига определялось в течение 5 с после пошагового изменения скорости сдвига



3) η_{pl} – вязкость плазмы, являющуюся одной из детерминант перфузии микрососудов (128,5 1/с);

4) отношение η_2/η_1 – характеризующее устойчивость эритроцитарных агрегатов в сдвиговом потоке (показатель агрегации эритроцитов).

Характеристика метода лечения

В группе с тяжелой степенью СОАС применялась СИПАП-терапия. Основным механизмом СИПАП-терапии является создание положительного давления в ВДП, которое препятствует их спаданию во время сна. В первую ночь проводилась пробная СИПАП-терапия, после подтверждения ее эффективности (достижения ИАГ<5) анализы крови оценивались через 3–4 ночи использования СИПАП-аппарата (среднее время использования прибора не менее 5 ч за каждую ночь).

Все приборы имели режим авто-СИПАП, который автоматически настраивает давление в ДП в течение ночи. Целесообразность автоматической настройки подаваемого давления в реальном времени обусловлена возможным изменением лечебного давления в зависимости от положения тела, фазы сна и стадии обструкции ВДП.

Методы статистики

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0, используя непараметрические методы сравнения. Проверка данных на нормальность распределения проводилась при помощи метода Колмогорова–Смирнова. Учитывая ненормальность распределения показателей, все параметры в табл. 1–5 и обсуждениях представлены в виде медиан с верхними и нижними квартилями. Сравнительный анализ групп больных проводился с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Анализ показателей в динамике проводился с помощью критерия Уилкоксона для связанных выборок. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$. В случае множественных сравнений применялась поправка Бонферрони. Для выявления корреляционных связей использовался метод ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

Характеристика групп пациентов

В исследование были включены 74 мужчины, обследовавшиеся в отделе гипертонии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК, в период с 2013 по 2016 г.

Всем пациентам проводились анкетирование, ночная пульсоксиметрия, далее РМ, КРМ или ПСГ. По результатам данного обследования степень нарушения дыхания во время сна была использована как основной критерий для разделения больных на 2 группы:

- 1-я группа – 34 пациента с АГ без СОАС и с СОАС легкой степени тяжести (ИАГ<15 событий в час);
- 2-я группа – 40 больных АГ и с СОАС тяжелой степени (ИАГ>30 событий в час).

Статистически достоверно различались возраст, индекс массы тела, ИАГ и минимальное SpO_2 .

Таблица 1. Общая характеристика наблюдаемых больных (n=74)

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
	ИАГ<15 (n=34)	ИАГ>30 (n=40)	
Возраст, лет	44,5 [38,5; 52,5]	50 [44; 57]	0,02*
Индекс массы тела, кг/м ²	28,7 [27,3; 32,0]	32,8 [29,9; 37,0]	0,01*
Систолическое артериальное давление (клиническое), мм рт. ст.	130 [120; 135]	135 [125; 145]	0,25
Диастолическое артериальное давление (клиническое), мм рт. ст.	75 [70; 85]	80 [75; 90]	0,37
Продолжительность АГ, годы	8 [5; 10]	8 [5; 14]	0,77
ИАГ, событий в час	4,8 [2,6; 7,9]	50,2 [37,8; 75,2]	0,01*
Минимальное SpO ₂ , %	87,5 [83,5; 90,0]	72 [64,5; 78]	0,01*

*Здесь и далее в табл. 2–5: достоверно значимые различия (p<0,05).

Таблица 2. Сравнение маркеров активации системы гемостаза у обеих групп (n=74)

Показатель	1-я группа	2-я группа	Норма	p
	ИАГ<15 (n=34)	ИАГ>30 (n=40)		
Фибриноген, г/л	2,8 [2,5; 3,5]	3,3 [3,1; 3,6]	2–4	0,019*
Фактор Виллебранда, %	104 [68; 131]	106 [82; 155]	50–160	0,217
ИАП-1, ед/мл	10,4 [5,8; 20,9]	18,9 [9,4; 30,5]	7–43	0,061
D-димер, нг/мл	199,2 [176,2; 268,1]	227,4 [187,3; 291,5]	0–500	0,088
ТАП-ИАП-1, нг/мл	15,8 [13,6; 21,7]	21,9 [16,3; 25,0]	7–20	0,040*
ПАП, нг/мл	84,9 [59,5; 143,9]	137,5 [83,4; 195,8]	0–514	0,009*

Таблица 3. Сравнение вязкости цельной крови у обеих групп (n=74)

Показатель	1-я группа	2-я группа	Норма	p
	ИАГ<15 (n=34)	ИАГ>30 (n=40)		
η1, сПз	5,5 [5,1; 6,0]	5,7 [5,2; 6,1]	4,07–5,30	0,23
η2, сПз	28,3 [26,5; 31,6]	31,6 [26,9; 36,7]	14–23	0,03*
η2/η1, ед	5,3 [4,9; 5,5]	5,6 [5,2; 5,8]	3,26–4,44	0,01*
ηпл, сПз	1,51 [1,45; 1,60]	1,56 [1,48; 1,61]	1,45–3,26	0,41
Гематокрит, %	52,6 [49,3; 55,1]	53,0 [51,0; 58,0]	44–53	0,63

Таблица 4. Динамика факторов свертывания крови на фоне СИПАП-терапии (n=40)

Показатель	Исходно	Через 3–4 ночи СИПАП	Норма	p
Фибриноген, г/л	3,3 [3,1; 3,6]	3,3 [3,1; 3,6]	2–4	0,61
Фактор Виллебранда, %	106 [82; 155]	113,0 [82,5; 168,5]	50–160	1,00
ИАП-1, ед/мл	18,9 [9,4; 30,5]	16,0 [12,4; 31,0]	7–43	0,40
D-димер, нг/мл	227,4 [187,3; 291,5]	232,4 [193,3; 350,6]	0–500	0,13
ТАП-ИАП-1, нг/мл	21,9 [16,3; 25,0]	19,8 [15,3; 22,8]	7–20	0,61
ПАП, нг/мл	137,5 [83,4; 195,8]	143,4 [95,4; 184,3]	0–514	0,24

Таблица 5. Динамика вязкости цельной крови на фоне СИПАП-терапии (n=40)

Показатель	Исходно	Через 3–4 ночи СИПАП	Δ%	Норма	p
η1, сПз	5,7 [5,2; 6,1]	5,3 [5,0; 5,9]	-7 [-12; -2]	4,07–5,30	0,001*
η2, сПз	31,6 [26,9; 36,7]	27,8 [25,0; 32,6]	-11 [-20; -5]	14–23	0,001*
η2/η1, ед	5,6 [5,2; 5,8]	5,2 [5,0; 5,7]	-3 [-10; 1]	3,26–4,44	0,014*
ηпл, сПз	1,56 [1,48; 1,61]	1,50 [1,47; 1,56]	-1 [-3; 0]	1,45–3,26	0,017*
Гематокрит, %	53 [51; 58]	51,5 [49,3; 53,8]	-5 [-6; -1]	44–53	0,002*

Сравнивались исходные уровни маркеров активации системы гемостаза у обеих групп пациентов.

В группе с тяжелой степенью СОАС по сравнению с группой с легкой степенью СОАС и без него наблюдаются статистически значимо повышенные уровни фибри-

ногена и комплексов ТАП-ИАП-1 и ПАП. Стоит отметить, что в данной группе больных выявлено превышение нормального уровня комплекса ТАП-ИАП-1, что отражает ингибирование фибринолитической активности у данных пациентов. Показатели же остальных маркеров

активации системы гемостаза были в пределах нормальных значений.

Сравнивались также исходные показатели вязкости цельной крови у данных групп больных.

В группе с тяжелой степенью СОАС отмечаются достоверно более высокие уровни агрегации эритроцитов и вязкости крови при низких скоростях сдвига.

Стоит отметить, что в обеих группах наблюдается превышение нормы агрегации эритроцитов, вязкости крови при низких и высоких скоростях сдвига, что может являться следствием АГ, избыточной массы тела и гипоксии в случае с исследуемыми с СОАС легкой степени.

Для выявления краткосрочного влияния СИПАП-терапии на каскад коагуляции и вязкости цельной крови у больных с тяжелой степенью СОАС (n=40) были исследованы показатели исходно и после 3–4 ночей эффективной СИПАП-терапии.

В динамике маркеров системы гемостаза после 3–4 ночей СИПАП-терапии статистически достоверных изменений не было получено. Данные результаты, вероятно, связаны с короткой продолжительностью СИПАП-терапии, а также длительными периодами полураспада маркеров активации системы гемостаза.

Исходно в группе с тяжелой степенью СОАС показатели гематокрита и вязкости цельной крови были выше нормы. Данные результаты, вероятно, обусловлены компенсаторной реакцией на ночную гипоксемию и гиперкапнию, что схоже с увеличением гематокрита у людей, про-

живающих в высокогорье в условиях хронической гипоксии [51]. После 3–4 ночей эффективной СИПАП-терапии выявлялось статистически достоверное снижение вязкости крови при низких и высоких скоростях сдвига, агрегации эритроцитов и гематокрита. В отношении гематокрита были достигнуты нормальные показатели.

Таким образом, можно утверждать, что даже краткосрочная СИПАП-терапия может снизить риск сердечно-сосудистых осложнений вследствие снижения гематокрита до нормальных уровней и параметров вязкости цельной крови.

Вывод

В группе больных с тяжелой степенью СОАС по сравнению с группой с легкой степенью и без СОАС были выявлены более высокие уровни параметров вязкости цельной крови, маркеров активации системы гемостаза (ПАП, ТАП-ИАП-1), фибриногена и гематокрита с превышением нормальных значений комплекса ТАП-ИАП-1 и гематокрита.

Эффективная СИПАП-терапия в течение 3–4 ночей в группе с тяжелым СОАС продемонстрировала достоверное снижение гематокрита и всех основных параметров вязкости цельной крови, тогда как маркеры активации системы гемостаза остались без достоверных изменений.

В дальнейшем данная работа будет продолжена с увеличением числа исследуемых в каждой группе и оценкой показателей вязкости цельной крови и маркеров системы гемостаза после 3 мес эффективной СИПАП-терапии.

Литература/References

- Gastaut H, Tassari C, Duron B et al. Polygraphiques des manifestations episodique (hypnique et respiratoire) du syndrome de Pickwick. *Rev Neurol* 1965; 112: 56–79.
- McGregor MI, Block AJ, Ball WS. Serious complications and sudden death in the Pickwickian syndrome. *Johns Hopkins Med J* 1970; 126–127: 279–95.
- Guilleminault C, Eldridge F, Dement W. Insomnia with sleep apnea: a new syndrome. *Science* 1973; 181: 856–8.
- Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M et al. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; 1 (8225): 862–5.
- Parati G, Lombardi C, Hedner J et al. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension Gianfranco. *Eur Respir J* 2013; 41: 523–38.
- Shahar E, Whitney C, Redline S et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 200; 163 (1): 19–25.
- Young T, Finn L, Peppard P et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep* 2008; 31 (8): 1071–8.
- Lee J-E, Lee CH, Lee SJ et al. Mortality of Patients with Obstructive Sleep Apnea in Korea. *J Clin Sleep Med* 2013; 9 (10): 997–1002.
- Lavie P, Hoffstein V. Sleep apnea syndrome: a possible contributing factor to resistant hypertension. *Sleep* 2001; 24 (6): 721–5.
- Grote L, Hedner J, Peter J. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for uncontrolled hypertension. *J Hypertens* 2000; 18 (6): 679–85.
- Khan A, Patel NK, O'Hearn DJ et al. Resistant Hypertension and Obstructive Sleep Apnea. *Int J Hypertens* 2013; 2013: Article ID 193010.
- Fren S, Tudorache V, Ardelean C et al. Sleep apnea syndrome – cause of resistance to treatment of arterial hypertension. *Pneumologia* 2011; 60 (4): 202–7.
- Logan A, Perlikowski S, Mente A et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001; 19 (12): 2271–7.
- Szyguta-Jurkiewicz B, Hudzik B, Nowak J et al. Sleep apnea syndrome in patients with chronic heart failure. *Wiad Lek* 2004; 57 (3–4): 161–5.
- Naughton MT, Bradley TD. Sleep apnea in congestive heart failure. *Clin Chest Med* 1998; 19 (1): 99–113.
- Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173 (8): 910–6.
- Gami AS, Pressman G, Caples SM et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation* 2004; 110 (4): 364–7.
- Monahan K, Brewster J, Wang L et al. Relation of the severity of obstructive sleep apnea in response to anti-arrhythmic drugs in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol* 2012; 110 (3): 369–72.
- Jennum P, Soul A. Epidemiology of snoring and obstructive sleep apnoea in the Dannish population age 30–60. *J Sleep Res* 1992; 1: 240–4.
- Young T, Zaccaro D, Leder R et al. Prevalence and correlates of sleep disordered breathing in the Wisconsin sleep cohort study. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: A380.
- Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle aged men. *Thorax* 1991; 46 (2): 85–90.
- Marin JM, Gascon JM, Carrizo S et al. Prevalence of sleep apnoea syndrome in the Spanish adult population. *Int J Epidemiol* 1997; 26 (2): 381–6.
- Quintana-Gallego E, Carmona-Bernal C, Capote F et al. Gender differences in obstructive sleep apnea syndrome: a clinical study of 1166 patients. *Respir Med* 2004; 98: 984–9.
- Wild S, Roglic G, Green A et al. Global prevalence of diabetes estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27 (5): 1053.
- Zhang W, Chen X, Ma L et al. Epidemiology of bronchial asthma and asthma control assessment in Henan Province. *China Translation Respir Med* 2014; 2: 5.
- Lindberg E, Elmasy A, Gislason T. Evolution of sleep apnea syndrome in sleepy snorers: a population-based prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159 (6): 2024–7.
- Davies RJ, Stradling JR. The epidemiology of sleep apnoea. *Thorax* 1996; 51 (Suppl. 2): S65–S70.
- Пальман АД. Синдром обструктивного апноэ во сне в клинике внутренних болезней. Под ред. А.И.Синопальникова. М., 2007; с. 13–5. / Pal'man A.D. Sindrom obstruktivnogo apnoe vo sne v klinike vnutrennikh boleznei. Pod red. A.I.Sinopal'nikova. M., 2007; s. 13–5. [in Russian]
- Аксенова А.В., Елфимова Е.М., Галицин П.В. и др. Значение компьютерной пульсоксиметрии в практике врача-кардиолога. Системные гипертензии. 2014; 11 (4): 26–30. / Aksenova A.V., Elfimova E.M., Galitsin P.V. et al. Role of the Pulse Oximetry in the cardiologist's practice. *Systemic Hypertension*. 2014; 11 (4): 26–30. [in Russian]
- Шахматов И.И. и др. Состояние системы гемостаза при различных видах гипоксического воздействия. Бюллетень СО РАМН. 2010; 30 (2): 131–8. / Shakhmatov I.I. et al. Sostoianie sistemy gemostaza pri razlichnykh vidakh gipoksicheskogo vozdeistviia. *Biulleten' SO RAMN*. 2010; 30 (2): 131–8. [in Russian]
- Peng YH, Liao WC, Chung WS et al. Association between obstructive sleep apnea and deep vein thrombosis/pulmonary embolism: a population-based retrospective cohort study. *Thromb Res* 2014; 34: 340–5.
- Nobili L, Schiavi G, Bozano E et al. Morning increase of whole blood viscosity in obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Hemorheol Microcirc* 2000; 22 (1): 21–7.
- Steiner S, Jax T, Evers S et al. Altered blood rheology in obstructive sleep apnea as a mediator of cardiovascular risk. *Cardiology* 2005; 104 (2): 92–6.
- Dikmeno lu N, Cifti Hi B, Ileri E et al. Erythrocyte deformability, plasma viscosity and oxidative status in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med* 2006; 7 (3): 255–61.
- Robinson GV, Pepperell JC, Segal HC et al. Circulating cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnoea: data from randomised controlled trials. *Thorax* 2004; 59 (9): 777–82.

36. Wessendorf TE, Thilmann AF, Wang YM et al. Fibrinogen levels and obstructive sleep apnea in ischemic stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162 (6): 2039–42.
37. Hayashi M, Fujimoto K, Urushibata K et al. Respiratory. Hypoxia-sensitive molecules may modulate the development of atherosclerosis in sleep apnoea syndrome. *Respirology* 2006; 11 (1): 24–31.
38. Shimizu M, Kamio K, Haida M et al. Platelet activation in patients with obstructive sleep apnea syndrome and effects of nasal-continuous positive airway pressure. *Tokai J Exp Clin Med* 2002; 27 (4): 107–12.
39. Geiser T, Buck F, Meyer B et al. In vivo platelet activation is increased during sleep in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration* 2002; 69 (3): 229–34.
40. El Solh AA, Akinnusi ME, Berim IG et al. Hemostatic implications of endothelial cell apoptosis in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2008; 12 (4): 331–7.
41. Shitrit D, Peled N et al. An association between oxygen desaturation and D-dimer in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Thromb Haemost* 2005; 94 (3): 544–7.
42. Ishikawa J, Hoshida S, Eguchi K et al. Increased low-grade inflammation and plasminogen-activator inhibitor-1 level in nondippers with sleep apnea syndrome. *J Hypertens* 2008; 26 (6): 1181–7.
43. Zamarrón C, Ricoy J, Riveiro A et al. Plasminogen activator inhibitor-1 in obstructive sleep apnea patients with and without hypertension. *Lung* 2008; 186 (3): 151–6.
44. Tazbirek M, Slowinska L, Skoczynski S et al. Short-term continuous positive airway pressure therapy reverses the pathological influence of obstructive sleep apnea on blood rheology parameters. *Clin Hemorheol Microcirc* 2009; 41 (4): 241–9.
45. Hui DS, Ko FW, Fok JP et al. The effects of nasal continuous positive airway pressure on platelet activation in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2004; 125 (5): 1768–75.
46. Akinnusi ME, Paasch LL, Szarpa KR et al. Impact of nasal continuous positive airway pressure therapy on markers of platelet activation in patients with obstructive sleep apnea. *Respiration* 2009; 77 (1): 25–31.
47. Zhang X, Yin K, Wang H et al. Effect of continuous positive airway pressure treatment on elderly Chinese patients with obstructive sleep apnea in the prethrombotic state. *Chin Med J (Engl)* 2003; 116 (9): 1426–8.
48. von Känel R, Lored J, Ancoli-Israel S et al. Association between sleep apnea severity and blood coagulability: Treatment effects of nasal continuous positive airway pressure. *Sleep Breath* 2006; 10 (3): 139–46.
49. Parati G, Lombardi C, Hedner J et al. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. *Eur Respir J* 2013; 41: 523–38.
50. Агеева Н.В. Состояние периферической гемодинамики, микроциркуляции и реологических свойств крови у больных семейной гиперхолестеринемией при медикаментозном и экстракорпоральном методах лечения. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1998. / Ageeva N.V. Sostoianie perifericheskoi gemodinamiki, mikrotsirkulatsii i reologicheskikh svoistv krovi u bol'nykh semeinoi giperkholesterinemiei pri medikamentoznom i ekstrakorporal'nom metodakh lecheniia. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 1998. [in Russian]
51. Zubieta-Calleja GR, Paulev PE, Zubieta-Calleja L et al. Altitude adaptation through hematocrit changes. *J Physiol Pharmacol* 2007.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бугаев Тимофей Дмитриевич – врач-кардиолог ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Елфимова Евгения Михайловна – мл. науч. сотр. лаб. сна отд. гипертонии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Агеева Наталья Владимировна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. новых методов исследования ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Добровольский Анатолий Борисович – д-р биол. наук, проф., вед. науч. сотр. лаб. клин. проблем атеротромбоза ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

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

Выбор антигипертензивной терапии для коррекции когнитивных нарушений и профилактики деменции: возможности валсартана и его фиксированной комбинации с гидрохлоротиазидом

О.Д.Остроумова^{1,2}, И.А.Гарелик¹, Е.А.Каравашкина¹

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

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

В статье приведены определение, классификация и патогенетические механизмы нарушения когнитивных функций при артериальной гипертензии. Обсуждаются возможности антигипертензивных препаратов разных классов в коррекции когнитивных нарушений и профилактике деменции. Рассмотрены преимущества блокаторов рецепторов к ангиотензину II в профилактике деменции и их потенциальные механизмы церебропротекции. Подробно описаны возможности валсартана в коррекции когнитивных нарушений при артериальной гипертензии, его преимущества перед другими блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и его уникальные нейропротективные механизмы. Приведены результаты собственного исследования фиксированной комбинации валсартан/гидрохлоротиазид, в котором выявлены ее высокая антигипертензивная и церебропротективная (способность улучшать когнитивные функции) эффективность.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, когнитивные функции, деменция, антигипертензивная терапия, антагонисты рецепторов к ангиотензину II, валсартан, гидрохлоротиазид, фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов.

✉ostroumova.olga@mail.ru

Для цитирования: Остроумова О.Д., Гарелик И.А., Каравашкина Е.А. Выбор антигипертензивной терапии для коррекции когнитивных нарушений и профилактики деменции: возможности валсартана и его фиксированной комбинации с гидрохлоротиазидом. Системные гипертензии. 2016; 13 (4): 47–55.

The choice of antihypertensive therapy in correction of cognitive impairments and prevention of dementia: possibilities of valsartan and fixed-dose combination of valsartan and hydrochlorothiazide

O.D.Ostroumova^{1,2}, I.A.Garelik¹, E.A.Karavashkina¹

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

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

This article discusses the definition, classification and pathogenetic mechanisms of cognitive functions in arterial hypertension. The authors discuss the capabilities of the different classes of antihypertensive drugs in correction of cognitive impairments and prevention of dementia. The authors also discuss the advantages of the angiotensin II receptor blockers in prevention of dementia and in their potential mechanisms of cerebral protection. The article describes in detail the possibilities of valsartan in correction of cognitive impairments associated with arterial hypertension, the advantages of valsartan in comparison with calcium antagonists and its unique neuroprotective mechanisms. We show our own results of the study concerning fixed-dose combination of valsartan and hydrochlorothiazide, and find out that this combination has high antihypertensive and cerebral protection (capacity to improve cognitive function) and effectiveness.

Key words: arterial hypertension, cognitive functions, dementia, antihypertensive therapy, angiotensin II receptor antagonists, valsartan, hydrochlorothiazide, fixed-dose combinations of antihypertensive drugs.

✉ostroumova.olga@mail.ru

For citation: Ostroumova O.D., Garelik I.A., Karavashkina E.A. The choice of antihypertensive therapy in correction of cognitive impairments and prevention of dementia: possibilities of valsartan and fixed-dose combination of valsartan and hydrochlorothiazide. Systemic Hypertension. 2016; 13 (4): 47–55.

Когнитивные (высшие мозговые, высшие психические, высшие корковые, познавательные) функции – наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира и обеспечивается целенаправленное взаимодействие с ним [1]. Когнитивные функции включают 5 основных: гнозис, праксис (произвольное, целенаправленное двигательное действие), интеллект, память и речь [1]. Согласно классификации академика Н.Н.Яхно (2005 г.), выделяют легкие, умеренные и тяжелые когнитивные расстройства [1]. Легкие когнитивные расстройства – снижение одной или нескольких когнитивных функций по сравнению с исходным более высоким уровнем (индивидуальной нормой), не влияющее на бытовую, профессиональную и социальную деятельность, включая наиболее сложные ее формы. Умеренные когнитивные нарушения – это расстройства одной или нескольких когнитивных функций, которые выходят за рамки среднестатистической возрастной нормы, но не вызывают дезадаптацию, хотя могут приводить к трудностям в слож-

ных и непривычных для пациента ситуациях [1]. Тяжелые когнитивные расстройства – расстройства когнитивных функций, которые приводят к полной или частичной утрате независимости и самостоятельности пациента, т.е. вызывают профессиональную, социальную и/или бытовую дезадаптацию. К тяжелым когнитивным расстройствам относится и деменция, в том числе сосудистая [1].

Когнитивные расстройства – это прогрессирующее состояние, которое со временем трансформируется в деменцию. Так, через 1 год у 5–15% пациентов с умеренными когнитивными расстройствами развивается деменция (для сравнения – в общей популяции вероятность ее развития составляет 1–5%), а через 4 года таких пациентов будет уже 70%, соответственно, через 5 лет деменции будут подвержены 100% пациентов с когнитивными нарушениями [2, 3].

Сосудистая деменция, так же как и инсульт (ишемический и геморрагический), рассматривается как осложнение артериальной гипертензии (АГ) [4]. Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра

(МКБ-10) деменцию диагностируют при нарушении памяти и по крайней мере одной из других когнитивных функций (речь, праксис, гнозис, мышление) при условии, что они затрудняют профессиональную деятельность или социальную адаптацию и сохраняются не менее 6 мес [5].

Принципиальным отличием от легких и умеренных когнитивных расстройств является наличие инвалидизации: невозможность сохранять профессиональную деятельность или социальную, в том числе бытовую, дезадаптацию [5]. Особенно высока распространенность деменции в старших возрастных группах. По данным популяционных исследований, частота деменции среди лиц пожилого возраста колеблется от 5 до 20% [6].

Ведущую роль в формировании когнитивной дисфункции при АГ играет поражение глубоких отделов белого вещества головного мозга и базальных ганглиев, что приводит к нарушению связи лобных долей головного мозга и подкорковых структур (феномен корково-подкоркового разобщения) [7–10]. Лобные доли имеют очень существенное значение в когнитивной деятельности. Согласно теории А.Р.Лурии, которая разделяется в настоящее время подавляющим большинством нейропсихологов, лобные доли отвечают за регуляцию произвольной деятельности: формирование мотивации, выбор цели деятельности, построение программы и контроль за ее достижением [11–13].

АГ в настоящее время считают главным фактором риска развития когнитивных нарушений и сосудистой деменции. В Российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ (4-я редакция, 2010 г.) сказано, что «в популяционных исследованиях доказана взаимосвязь величины артериального давления с риском развития когнитивной дисфункции и/или деменции, а также то, что антигипертензивная терапия может отсрочить ее появление» [4].

Так, в Göteborg Study, период наблюдения в котором составлял 15 лет, было выявлено, что наличие повышенного артериального давления (АД) в возрасте 70 лет достоверно влияло на факт возникновения деменции в 79–85 лет [14]. В исследовании Honolulu Asia Aging study, в котором приняли участие более 3700 пациентов из Юго-Восточного региона Азии, была обнаружена достоверная взаимосвязь между уровнем систолического АД (САД) в среднем возрасте и риском развития когнитивных расстройств и деменции в более старшем возрасте [15]. При этом повышение САД на каждые 10 мм рт. ст. увеличивало риск развития когнитивных расстройств на 7–16% [15]. При обследовании более 1 тыс. человек старческого возраста (75 лет и старше) установлено, что повышенное диастолическое АД (ДАД) также представляет фактор риска развития когнитивных нарушений независимо от пола пациентов [16]. Во Фремингемском исследовании [17] в течение 12–15 лет наблюдали 1695 пожилых больных АГ (в возрасте от 55 до 88 лет). В результате наблюдения была обнаружена достоверная отрицательная обратная связь между уровнем САД, ДАД, длительностью АГ, с одной стороны, и показателями слуховой и зрительной памяти по данным нейропсихологических тестов – с другой [17]. Еще в одном исследовании, где приняли участие почти 6 тыс. больных АГ, выявлена статистически значимая отрицательная обратная связь между уровнем САД, ДАД и показателями когнитивных функций независимо от уровня образования, наличия сахарного диабета, цереброваскулярных заболеваний и статуса курения [18].

Результаты исследования В.А.Парфенова и соавт., в котором участвовали пациенты среднего и пожилого возраста (средний возраст 58,4±7,8 года), длительно страдающие АГ, показали снижение слухоречевой памяти, концентрации внимания, скорости выполнения нейропсихологических тестов, речевой продукции, пространственной ориентации по сравнению с пациентами того же возраста (средний возраст 57,8±7,8 года) без АГ [19, 20]. Особенно значимым было снижение когнитивных функций по шкалам, оценивающим функции лобных долей головного мозга (усвоение и закрепление программы действия, спо-

собности к обобщению и анализу, концептуализации, количество персевераций и хаотичных ответов). Когнитивные расстройства затрагивали все сферы когнитивной деятельности, но в большей степени нейродинамические показатели когнитивных функций (речевая активность, способность концентрации внимания, скорость психомоторных процессов) [19, 20].

Особого внимания заслуживает крупный метаанализ научных исследований [21], который объединил 6 лонгитудинальных и 5 кросс-секционных исследований. Диагноз сосудистой деменции в 11 включенных в данный обзор исследования был основан на стандартных диагностических критериях (DSM-III, DSM-IV-R, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, МКБ-10) и диагностических методах (Hachinski Ischemia score, Modified Ischemia score). Условием включения исследований в данный обзор было обязательное присутствие данных о числе больных с наличием и отсутствием АГ. Возраст участников данных исследований колебался от 58 до 90 лет. Анализ исследований с лонгитудинальным дизайном (n=8123) позволил установить, что АГ является фактором риска деменции: относительный риск (ОР) 1,59 (95% доверительный интервал – ДИ 1,29–1,95). Сходные результаты получены и при анализе исследований с кросс-секционным дизайном (n=2502): ОР 4,85 (95% ДИ 3,52–6,67). На основании полученных данных авторы сделали вывод о том, что вероятность развития сосудистой деменции у больных АГ на 59% выше, чем у лиц с нормальным АД, а распространенность сосудистой деменции у пациентов с АГ почти в 5 раз выше, чем у нормотоников [21].

Также заслуживает внимания метаанализ кросс-секционных и лонгитудинальных исследований, в которых изучали связь между уровнем АД и когнитивными нарушениями [22]. Этот обзор включал в себя 12 публикаций, основанных на 10 оригинальных исследованиях с общим числом включенных участников 3601 в возрасте 43–90 лет. Необходимо отметить, что во всех исследованиях участвовали только больные АГ. В данных исследованиях приведены результаты нейропсихологических тестов для оценки 7 когнитивных функций: интегральная оценка когнитивных функций, эпизодическая память, языковая функция, внимание, исполнительные функции, скорость обработки информации, зрительно-перцептивные навыки. Обнаружены достоверные обратные корреляции (скорректированные по возрасту, уровню образования, наличию сахарного диабета, уровню общего холестерина, наличию сердечно-сосудистых заболеваний и нескорректированные) между АГ и глобальным познанием ($r=-0,07/r=-0,11$; $p<0,001$) и между АГ и эпизодической памятью ($r=-0,18/r=-0,20$; $p<0,001$), а также прямая достоверная корреляция (только скорректированная) между АГ и вниманием ($r=0,14$; $p=0,002$) [22].

Следовательно, наличие взаимосвязи между АГ и когнитивными нарушениями различной степени тяжести, в том числе деменцией, в настоящее время не вызывает сомнений.

Терапию, направленную на профилактику деменции и коррекцию когнитивных нарушений, подразделяют на этиотропную (антигипертензивная, дезагреганты и антикоагулянты и др.), патогенетическую (оптимизация микроциркуляции, нейрометаболическая терапия) и симптоматическую (например, противодементные препараты) [1].

В настоящее время лишь антигипертензивная терапия доказала способность достоверно снижать риск развития новых случаев деменции в ряде многоцентровых рандомизированных исследований, хотя и не во всех подгруппах больных [23–25].

В 2013 г. был опубликован важный метаанализ по влиянию антигипертензивной терапии на когнитивные функции [26]. В данный метаанализ включено 19 рандомизированных двойных слепых исследований, в которых в общей сложности приняли участие 18 515 больных, средний возраст 64±13 лет. Период наблюдения в этих исследованиях колебался от 1 до 54 мес (медиана – 6 мес). По дан-

ным метаанализа, на фоне антигипертензивной терапии (все 5 основных классов антигипертензивных препаратов – АГП) отмечено достоверное улучшение когнитивных функций [26]. При этом антигипертензивная терапия обуславливала достоверное по сравнению с плацебо улучшение всех анализируемых когнитивных функций: исполнительные функции, оперативную и эпизодическую память, скорость когнитивных процессов, внимание, речь. Представляет интерес тот факт, что взаимосвязи между гипотензивным эффектом препаратов и улучшением когнитивных функций не выявлено, а между основной и контрольной группой не наблюдалось достоверных различий в снижении как систолического ($-20,3 \pm 6,5$ и $-14,7 \pm 6,2$ мм рт. ст. соответственно; $p=0,22$), так и диастолического АД ($-7,3 \pm 10$ и $-3,2 \pm 11$ мм рт. ст. соответственно; $p=0,52$). Данный факт позволил авторам метаанализа предположить, что у АГП существуют какие-то дополнительные механизмы помимо снижения АД, которые обуславливают улучшение когнитивных функций [26].

Вторая часть цитируемого метаанализа [26], включавшая 17 исследований (13 734 пациента), была посвящена сравнению эффекта 5 основных классов АГП: диуретики (Д), β -адреноблокаторы (β -АБ), антагонисты кальция (АК), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов к ангиотензину II 1-го типа (БРА) на когнитивные функции – с плацебо и между собой [26]. Оказалось, что только БРА достоверно улучшают когнитивные функции по сравнению с плацебо ($p=0,02$), тогда как у других 4 классов АГП достоверных, по сравнению с плацебо, эффектов на когнитивные функции не обнаружено. Кроме того, БРА оказались достоверно лучше по влиянию на когнитивные функции по сравнению с Д ($p=0,04$), β -АБ ($p=0,01$) и ИАПФ ($p=0,04$), их сравнение с АК выявило сходную тенденцию ($p=0,06$). В то же время при сравнении эффектов на когнитивные функции всех других классов АГП между собой (АК–ИАПФ, АК– β -АБ, АК–Д, ИАПФ– β -АБ, ИАПФ–Д, β -АБ–Д) достоверных различий не отмечено [26].

В 2014 г. были опубликованы результаты крайне интересного наблюдения, охватывающего 140 тыс. пациентов старше 50 лет (средний возраст $61,8 \pm 8,0$ года, 50,5% – женщины, АГ диагностирована у 68,6% пациентов), а период наблюдения составлял 1 438 836,8 пациенто-лет [27]. Целью данного исследования было сравнение влияния 5 основных классов АГП на риск развития деменции (длительность приема препаратов составляла не менее 180 дней). Из 140 тыс. пациентов, включенных в анализ, 40,3% получали АК, 31,4% – β -АБ, 24,2% – ИАПФ, 22,9% – БРА, также 22,9% – Д. За период наблюдения деменция диагностирована у 11 075 пациентов, т.е. частота развития деменции в целом по группе наблюдения составила 7,9%: 77,0 случая на 10 (4) пациенто-лет. Самая низкая частота деменции выявлена в группе БРА – 55,4 (52,9–57,9) на 10 (4) пациенто-лет. В группе АК она составила 75,4 (73,2–77,7), в группе Д – 79,6 (76,6–82,7), в группе β -АБ – 76,2 (73,8–78,8), а самая высокая частота выявлена в группе ИАПФ – 86,8 (83,6–89,8) на 10 (4) пациенто-лет. Достоверное снижение риска деменции отмечено в 3 группах – БРА, АК и Д. Снижение риска деменции на фоне лечения БРА было самым значительным: ОР деменции составил 0,59 (95% ДИ 0,56–0,62). На фоне терапии АК и Д риск деменции также был достоверно ниже и составлял: ОР 0,81 (95% ДИ 0,77–0,84) и ОР 0,87 (95% ДИ 0,83–0,91) соответственно. В группах β -АБ и ИАПФ достоверного снижения риска деменции не отмечено: ОР 1,00 (95% ДИ 0,95–1,04) и ОР 1,14 (95% ДИ 1,08–1,19) соответственно. Полученные данные приведены с поправкой на пол, возраст, место жительства (город или сельская местность), наличие АГ, инсульта в анамнезе, ишемической болезни сердца, гиперхолестеринемии, сахарной диабета, хронической сердечной недостаточности, хронической болезни почек, депрессии [27].

При этом на фоне лечения БРА отмечен достоверно более низкий риск как сосудистой деменции (ОР 0,61, 95%

ДИ 0,54–0,68), так и болезни Альцгеймера (ОР 0,56, 95% ДИ 0,48–0,65); сходные результаты получены на фоне терапии АК (ОР 0,80, 95% ДИ 0,72–0,88 и ОР 0,76, 95% ДИ 0,68–0,86) соответственно. В группе Д выявлена достоверно более низкая частота деменции альцгеймеровского типа (ОР 0,78, 95% ДИ 0,68–0,90), а в группах β -АБ и ИАПФ достоверных изменений не зафиксировано [27].

При сравнении риска развития деменции на фоне лечения БРА против любых других АГП (АК, Д, β -АБ, ИАПФ) у пациентов, принимающих БРА, обнаружен достоверно более низкий риск деменции (ОР 0,54, 95% ДИ 0,51–0,59), а также, в частности, сосудистой деменции (ОР 0,63, 95% ДИ 0,54–0,73) и деменции альцгеймеровского типа (ОР 0,53, 95% ДИ 0,43–0,64) [27].

Авторы проанализировали также влияние длительности терапии БРА на риск развития деменции. Было обнаружено, что в группах пациентов, получающих БРА менее 4 лет (но не менее 180 дней согласно критериям включения) и более 4 лет, ОР деменции составил 0,62 (95% ДИ 0,57–0,66) и 0,34 (95% ДИ 0,30–0,39) соответственно. Отмечены достоверные различия между частотой деменции в подгруппах больных, не принимающих БРА (принимающих любые другие АГП), принимающих БРА менее 4 лет и более 4 лет (log-rank test, $p<0,05$). Те же самые закономерности обнаружены и при анализе риска развития сосудистой деменции и деменции альцгеймеровского типа [27].

Результаты недавно опубликованного проспективного обследования, основанного на анализе базы данных US Veterans Affairs health system (записи о состоянии здоровья 7,3 млн человек за 5 лет), также свидетельствуют о том, что прием БРА ассоциируется с более низкой частотой деменции и более медленными темпами прогрессирования болезни Альцгеймера по сравнению с другими схемами антигипертензивной терапии [28]. В нем оценивали эффективность БРА в снижении риска развития и прогрессирования деменции или болезни Альцгеймера у пациентов в возрасте 65 лет и старше за 5-летний период наблюдения. Для анализа данных было сформировано 3 группы пациентов, получавших различные АГП: 1-я – БРА, 2-я – ИАПФ лизиноприл, 3-я (контрольная) – другие АГП (кроме БРА и ИАПФ) или статины. На протяжении 4 лет при исходном отсутствии этих заболеваний у больных оценивали время до появления симптомов болезни Альцгеймера или деменции либо определяли симптомы прогрессирования возникших ранее заболеваний. Критериями появления изучаемых заболеваний считали госпитализацию в хоспис или смерть (в случае ранее возникшего заболевания). В исследовании приняли участие 819 491 пациент с болезнью Альцгеймера и 799 069 больных деменцией (средний возраст 74 года); 98% были мужчины [28]. В ходе проведенного анализа не выявлено различий на фоне проводимой терапии в 3 группах пациентов по уровню АД после стандартизации по возрасту, наличию сахарного диабета, инсульта, сердечно-сосудистых заболеваний. По сравнению с контрольной группой у больных, получавших БРА, ОР развития деменции составил 0,76 (95% ДИ 0,69–0,84), получавших лизиноприл – 0,81 (95% ДИ 0,73–0,90). В случае болезни Альцгеймера лечение БРА позволяло снизить риск госпитализации (ОР 0,51, 95% ДИ 0,36–0,72) и смерти (ОР 0,83, 95% ДИ 0,71–0,97) по сравнению с контрольной группой. При сравнении с действием лизиноприла БРА в большей степени снижали риск развития болезни Альцгеймера (ОР 0,81, 95% ДИ 0,73–0,90). Снижение риска развития деменции при использовании БРА имело дозозависимый эффект. Интересен тот факт, что перевод пациентов с ИАПФ на БРА дополнительно снижал риск когнитивных нарушений [28]. По данным специального анализа UK General Practice Research Database, положительное влияние БРА на течение болезни Альцгеймера было ассоциировано с большой длительностью их приема [29].

Представляет особый интерес публикация I.Najjar и соавт. [30]. Авторы, использовав базу данных Националь-

ного координационного центра по изучению болезни Альцгеймера, которая включала протоколы всех вскрытий 29 центров США, изучили результаты морфологических исследований при АГ у лиц, принимавших БРА и другие АГП. В анализ вошли данные 890 пациентов (43% женщин, 94% белой расы) с АГ (средний возраст на момент смерти 81 год, диапазон 39–107 лет), их разделили на 3 группы (которые принимали при жизни БРА, принимали другие АГП и не принимали лекарственных препаратов). Анализировали наличие нейритических бляшек (участки отложений амилоида в межклеточном пространстве головного мозга), состояние нейрофибриллярных клубочков и маркеры сосудистых поражений. Результаты исследования показали, что пациенты с болезнью Альцгеймера или без нее, получавшие БРА, имели меньше маркеров отложения амилоида, патологических изменений головного мозга по сравнению с результатами биопсии больных, которые получали другие АГП. Полученные результаты позволили авторам сделать вывод о том, что лечение БРА ассоциируется с меньшими морфологическими изменениями головного мозга у пациентов с АГ и болезнью Альцгеймера [30].

Таким образом, по имеющимся на сегодняшний день данным, БРА являются наиболее перспективной группой АГП для коррекции когнитивных нарушений и профилактики деменции (сосудистой и при болезни Альцгеймера) у больных АГ. При этом, по крайней мере для класса БРА, имеет значение длительность приема АГП. Наиболее эффективными комбинациями АГП в плане коррекции когнитивной дисфункции и профилактики деменции являются комбинации БРА с тиазидными Д или АК.

Представитель класса БРА валсартан обладает самой большой доказательной базой (более 150 клинических исследований, в том числе с «жесткими» конечными точками, приблизительно 100 тыс. пациентов) и поэтому является самым назначаемым среди препаратов данного класса [32]. Его эффективность в снижении сердечно-сосудистого риска подтверждена на всех этапах сердечно-сосудистого континуума – у больных АГ, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью [32–37]. Также имеется ряд работ, в которых выявлена способность валсартана улучшать когнитивные функции у больных АГ [38–40]. Так, японские исследователи [38] обследовали 19 больных АГ 58–75 лет (ДАД > 90 мм рт. ст. и/или САД > 140 мм рт. ст.) после инсульта (более 6 мес после события). Валсартан назначали в дозе 80 мг 1 раз в день, период наблюдения составил 8 мес. Когнитивные функции оценивали перед назначением валсартана, через 4 и 6 мес лечения. Авторы обнаружили достоверное ($p < 0,01$) снижение АД на фоне терапии с 155,8/81,2 до 139,9/74,3 мм рт. ст. При этом выявлено достоверное улучшение памяти, согласно данным теста на вербальную память [вид памяти, который определяет способность запоминать, сохранять и воспроизводить речевую (словесную) информацию] [38].

Имеются и два сравнительных исследования валсартана с АГП других групп (АК амлодипином и ИАПФ эналаприлом), в которых он превзошел препараты сравнения по влиянию на когнитивные функции при практически равной антигипертензивной эффективности [39, 40]. Так, в исследовании японских авторов [39] приняли участие 20 амбулаторных больных (12 мужчин, 8 женщин) в возрасте от 56 до 81 года (средний возраст – 71,3 года) с нелеченой АГ (ДАД > 90 мм рт. ст., но менее 105 мм рт. ст. и САД > 140 мм рт. ст., но менее 200 мм рт. ст.). Критериями исключения в данном исследовании были перенесенные инсульт или транзиторная ишемическая атака, инфаркт миокарда в предшествующие 6 мес, хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, заболевания периферических артерий, хроническая почечная недостаточность, тяжелые хронические заболевания печени, прием каких-либо медикаментов, влияющих на когнитивные функции. Все больные были рандомизированы на 2 группы

по 10 человек в каждой. Пациентам 1-й группы (средний возраст 68,7±5,7 года, средняя длительность АГ 3,8±1,5 года) был назначен валсартан в дозе 80 мг 1 раз в сутки утром, больным 2-й группы (средний возраст 73,9±7,6 года, средняя длительность АГ 3,4±1,2 года) – амлодипин в дозе 5 мг 1 раз в сутки утром. Период наблюдения составил 6 мес. Оба АГП достоверно ($p < 0,01$) и в равной степени (различия между группами недостоверны) снизили АД: валсартан – с 171,1±12,7/96,6±9,7 до 143,7±13,5/75,9±8,0 мм рт. ст., амлодипин – с 167,6±7,1/90,0±6,4 до 140,2±7,7/76,8±8,0 мм рт. ст. При этом амлодипин не оказал достоверного влияния на когнитивные функции, тогда как валсартан достоверно ($p < 0,01$, по сравнению с исходными данными и по сравнению с амлодипином) улучшил память у пациентов с АГ (word-list memory test и word-list recall test): количество запоминаемых слов увеличилось с 6,7±1,6 исходно до 7,6±1,3 через 6 мес лечения, а количество вспоминаемых слов – с 6,5±2,0 до 8,4±1,4 (максимальный результат по обоим тестам – 10 слов) [39]. Следовательно, терапия валсартаном, в отличие от амлодипина, приводит к улучшению различных параметров памяти у больных АГ.

В другом исследовании приняли участие 144 амбулаторных пожилых больных АГ в возрасте 61–80 лет (ДАД > 95 и ≤ 110 мм рт. ст. в конце 2-недельного «отмывочного» периода) [40]. Критериями исключения из исследования являлись вторичные АГ, САД > 200 мм рт. ст., цереброваскулярные события или инфаркт миокарда в течение последних 6 мес, стенокардия, тяжелая ретинопатия, хроническая сердечная недостаточность, патология клапанов сердца, нарушения ритма сердца, заболевания печени и почек с нарушением их функций, гипер- и гипотиреоз, противопоказания к назначению БРА и ИАПФ. Пациенты были рандомизированы либо в группу валсартана (73 человека; 34 мужчины, 39 женщин, средний возраст 70,4±5,7 года, средняя длительность АГ 9±7 лет), либо в группу эналаприла (71 человек; 31 мужчина, 40 женщин, средний возраст 70,3±5,7 года, средняя длительность АГ 9±8 лет). Валсартан назначали в дозе 160 мг 1 раз в сутки утром, эналаприл – в дозе 20 мг также 1 раз в сутки утром. Период наблюдения составил 16 нед. В обеих группах в конце периода наблюдения зафиксировано достоверное снижение САД и ДАД: в группе валсартана – на -18,6±4,6 и -13,7±4,0 мм рт. ст. соответственно, в группе эналаприла – на -15,6±5,1 и -10,9±3,9 мм рт. ст. соответственно. Выявленные различия в антигипертензивном эффекте между препаратами оказались статистически достоверными в пользу валсартана ($p < 0,001$ для ДАД и $p < 0,01$ для САД). Целевого уровня ДАД (менее 90 мм рт. ст.) достигли 60,2% в группе валсартана и 52,1% больных в группе эналаприла, эти различия были статистически не достоверны. Через 16 нед в группе эналаприла достоверных изменений когнитивных функций больных не обнаружено. В то же время в группе валсартана отмечено достоверное ($p < 0,05$) увеличение количества запоминаемых (6,6±1,7 исходно и 7,4±1,2 в конце наблюдения, word-list memory test) и вспоминаемых слов (5,3±2,0 и 6,3±1,9 соответственно, word-list recall test). При этом различия между группами оказались статистически достоверными ($p < 0,01$) в пользу валсартана. При проведении корреляционного анализа не обнаружено достоверных корреляционных связей между снижением АД (как САД, так и ДАД) и улучшением памяти (согласно обоим тестам). Полученные результаты позволили авторам сделать вывод о том, что валсартан, но не эналаприл, улучшает память пожилых больных АГ уже через 16 нед лечения и этот эффект не зависит от гипотензивного эффекта валсартана [40].

В последние годы все приоритеты в лечении АГ отданы комбинированной антигипертензивной терапии, и именно фиксированным комбинациям (ФК) АГП [41, 42]. Однако, исследования, посвященные оценке влияния различных ФК АГП на когнитивные функции, практически отсутствуют. Нами проведено исследование, целью которого было изучение влияния ФК валсартан/гидрохлоротиазид (Валз Н, Actavis Group, Исландия) на уровень АД и

когнитивные функции у больных АГ. В нем приняли участие 18 больных с гипертонической болезнью II стадии 1–3-й степени [по 6 человек (33,3%) с 1, 2 и 3-й степенью АГ] в возрасте от 41 до 75 лет (8 мужчин, 10 женщин, средний возраст $56,2 \pm 10,8$ года, средняя длительность АГ $10,1 \pm 7,9$ года) [41, 42]. Среди включенных больных 38,9% курили в настоящее время (средний стаж курения 27,4 года), 44% больных имели избыточную массу тела, 27,8% больных были с ожирением 1–2-й степени (4 человека с ожирением 1-й степени и 1 человек имел ожирение 2-й степени). Критериями невключения являлись: наличие деменции, АД $\geq 220/130$ мм рт. ст., клинически значимое заболевание сердца [в том числе кардиогенный шок, перенесенный (менее 6 мес назад) инфаркт миокарда с осложнениями, атриовентрикулярная блокада 2 и 3-й степени без искусственного водителя ритма, синоатриальная блокада, синдром слабости синусового узла, гипертрофическая кардиомиопатия, аортальный и митральный стеноз, хроническая сердечная недостаточность], клинически значимые заболевания печени, почек, иммунологические заболевания, психические заболевания и расстройства, клинически значимые неврологические заболевания (в том числе инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе любой давности), клинически значимое заболевание эндокринной системы (в том числе сахарный диабет), хирургическая операция в течение предыдущих 3 мес, злоупотребление какими-либо лекарственными средствами или алкоголем, противопоказания к назначению БРА и тиазидных Д, индивидуальная непереносимость компонентов препарата, применение каких-либо препаратов, которые могут повлиять на результаты исследования, в течение 12 нед до включения в исследование, на момент включения в исследование и до окончания исследования, применение исследуемых препаратов в момент включения в исследование или в течение предшествующих 12 мес, наличие клинически значимых изменений лабораторных показателей, свидетельствующих о недиагностированном заболевании и требующих дополнительного обследования, беременность, лактация. Критериями исключения из исследования являлись: отказ от участия в программе и отзыв информационного согласия, комплаентность пациента ниже 80%, нарушение пациентом процедур протокола исследования и/или режима лечебного учреждения, решение врача для пользы пациента в прекращении участия в исследовании (непереносимость препарата, развитие серьезных нежелательных явлений, неэффективность проводимой гипотензивной терапии), прием других АГП (кроме короткодействующих АГП не чаще 1 раза в неделю), недостижение целевого АД (менее 140/90 мм рт. ст.).

Всем больным была назначена ФК БРА валсартана 80 мг и диуретика гидрохлоротиазида 12,5 мг (препарат Валз Н, Actavis Group, Исландия), по 1 таблетке 1 раз в сутки утром. Через 2 нед при недостижении целевого АД доза ФК увеличивалась до 160 мг/12,5 мг 1 раз в сутки утром. Исследование предполагало 2 периода: период подбора дозы антигипертензивной терапии с целью достижения целевого АД $< 140/90$ мм рт. ст. [41, 42] (2 или 4 нед) и период 12-недельной стабильной фармакотерапии в подобранной дозе Валз Н после достижения целевого АД. Соответственно, период наблюдения варьировал в зависимости от необходимости проведения периода «отмывки» в течение

14 дней, а также от продолжительности периода подбора дозы антигипертензивной фармакотерапии. Исходно и в конце периода наблюдения всем больным выполнялись суточное мониторирование АД (СМАД) [42, 43] и исследование когнитивных функций (субтесты Д.Векслера №5 и 7, проба «2 группы по 3 слова») [44–46].

Все 18 больных, принявших участие в исследовании, достигли целевого уровня АД, из них 7 пациентов получали Валз Н 80 мг/12,5 мг (5 человек исходно имели 1-ю степень АГ, 2 человека – 2-ю степень), а 11 больных – Валз Н 160 мг/12,5 мг (6 человек с исходно 3-й степенью АГ, 4 человека – со 2-й и 1 человек исходно имел 1-ю степень АГ). В целом по группе САД снизилось с $171,9 \pm 9,8$ до $127,4 \pm 6,4$ мм рт. ст. ($-44,5$ мм рт. ст.), ДАД – с $92,8 \pm 4,4$ до $76,1 \pm 3,2$ мм рт. ст. ($-16,7$ мм рт. ст.); $p < 0,001$. Ни у кого из больных не было выявлено побочных эффектов данной ФК. По результатам СМАД назначение ФК Валз Н 1 раз в сутки утром привело к достоверному ($p < 0,001$) снижению САД и ДАД в дневные и ночные часы (см. таблицу).

По данным СМАД, на фоне лечения ФК Валз Н целевого значения среднедневного АД (менее 135/85 мм рт. ст.) [43] достигли: по САД – 12 (66,7%) пациентов, по ДАД – 16 (88,9%) пациентов, целевые значения среднедневного САД и ДАД одновременно зарегистрированы у 12 (66,7%) пациентов. Целевыми значениями средненочного АД является уровень менее 120/70 мм рт. ст. [43]. Целевого значения средненочного САД достигли 13 (72,2%) пациентов, средненочного ДАД – 5 (27,8%), целевые значения среднедневного САД и ДАД одновременно отмечены у 5 (27,8%) пациентов.

Все пациенты отметили субъективное улучшение – улучшились память и внимание, что подтверждается результатами обследования по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Так, память возросла с $49,7 \pm 5,1$ до $72,0 \pm 4,6$ мм ($\Delta\%$ – $+44,9\%$), внимание увеличилось с $54,2 \pm 5,1$ до $70,2 \pm 3,7$ мм ($\Delta\%$ – $+29,5\%$). Уменьшение субъективных проявлений нарушений когнитивных функций подкрепляется и объективными методами их оценки. По данным субтеста Векслера №5 количество баллов увеличилось с исходных $8,4 \pm 0,8$ до $9,2 \pm 0,7$. В целом у 14 из 18 больных отмечено увеличение результатов по данному субтесту на 1 балл, у 4 больных исходные результаты остались без изменения, ухудшения не зарегистрировано ни у одного пациента. Количество баллов по субтесту Векслера №7 также увеличилось – с $40,3 \pm 2,2$ до $46,6 \pm 2,4$, у всех включенных в исследование больных на фоне терапии препаратом Валз Н отмечено улучшение результатов по данному субтесту. Тест «2 группы по 3 слова» позволил выявить, что при непосредственном воспроизведении слов в общей сложности выявлено 6 ошибок у 4 (22,2%) человек. Гораздо худшая ситуация наблюдалась при отсроченном воспроизведении. Ошибки (забыл слово, перестановка слов между группами, замена слов на другие) выявлены у 17 (94,4%) больных, при этом среднее количество ошибок по группе составило $3,1 \pm 2,2$ (от 1 до 6 ошибок у 1 пациента). В конце периода наблюдения выявлена значительная положительная динамика. При непосредственном воспроизведении ошибок не отмечено вообще, т.е. все пациенты справились с заданием идеально. При отсроченном воспроизведении ошибки зарегистрированы у 15 (83,3%) больных, однако уменьшилось среднее количество ошибок – до $1,3 \pm 0,8$ (от 1 до 4 ошибок на пациента). Из 17 пациентов, у которых исход-

Динамика показателей СМАД на фоне терапии ФК валсартан/гидрохлоротиазид (M $\pm$ m)

Показатель АД, мм рт. ст.		Исходно (n=18)	В конце периода наблюдения (n=18)	Средняя дельта (n=18)
Среднедневное	САД	162,9 $\pm$ 6,4	131,2 $\pm$ 2,1*	-31,7 $\pm$ 3,9
	ДАД	90,2 $\pm$ 4,4	79,7 $\pm$ 1,9*	-10,5 $\pm$ 2,4
Средненочное	САД	140,7 $\pm$ 3,7	114,9 $\pm$ 2,7*	-25,8 $\pm$ 2,3
	ДАД	83,3 $\pm$ 2,1	73,2 $\pm$ 2,0*	-10,1 $\pm$ 1,8

*Различия достоверны ($p < 0,001$) по сравнению с исходными показателями.

но наблюдались ошибки при выполнении теста, у 15 (88,2%) отмечена положительная динамика в виде уменьшения количества ошибок. Ухудшения памяти в процессе лечения не зарегистрировано ни у одного пациента.

Таким образом, у больных АГ 1–3-й степени назначение ФК Валз Н 1 раз в сутки утром вызывает значительное и достоверное снижение уровня САД и ДАД по данным рутинного измерения и по данным СМАД (как в дневные, так и в ночные часы), обеспечивает высокий процент достижения целевого АД, в том числе по СМАД. Терапия препаратом Валз Н приводит к улучшению памяти и внимания пациентов с АГ, что свидетельствует о наличии у данной ФК церебропротективного эффекта.

В настоящее время известен целый ряд механизмов, благодаря которым БРА, и валсартан в частности, реализуют свой церебропротективный эффект, улучшая когнитивные функции пациентов с АГ [47–66]. Так, было продемонстрировано, что ангиотензин II (АТ II) *in vitro* ингибирует выделение ацетилхолина клетками энторинальной коры, которая участвует в обеспечении когнитивных функций, и этот эффект обратим при лечении БРА [47]. Более того, результаты экспериментальной работы свидетельствуют о том, что действие эндогенного АТ II (выделяющегося в ответ на блокаду АТ₁-рецепторов) через АТ₂-рецепторы может влиять на улучшение памяти, возможно, из-за модуляции дофаминергической и норадренергической передачи [48]. Блокада АТ II на уровне АТ₁-рецепторов может также увеличить синтез АТ₄ (который селективно связывается с АТ₄-рецепторами, вовлеченными в формирование оперативной и отсроченной памяти, который, вероятно, стимулирует выработку нейротрансмиттеров и/или ремоделирует холинергические и глутаматергические пути гиппокампа [49].

Механизмы нейропротективного влияния БРА на головной мозг условно делят на прямые (непосредственное воздействие на клетки головного мозга) и непрямые (воздействие на соответствующие структуры других органов, а уже затем, опосредованно, влияние на функционирование головного мозга) [50]. Прямые нейропротективные механизмы, в свою очередь, делят на 2 подгруппы. Первая подгруппа – это эффекты БРА, реализующиеся при их циркуляции в плазме крови, т.е. без проникновения в паренхиму головного мозга. Среди них главными считают следующие:

- контроль церебральной гемодинамики путем блокады АТ₁-рецепторов эндотелиальных клеток интракраниальных сосудов (крупных артерий и микроциркуляторного русла) [51, 52];
- блокада АТ₁-рецепторов циркумвентрикулярных органов [50, 53]. Циркумвентрикулярные органы (англ. circumventricular organs) – несколько структур в головном мозге, расположенных по границе третьего желудочка и обеспечивающих связь между центральной нервной системой и кровеносной системой в области, где гематоэнцефалический барьер является наиболее проницаемым. Циркумвентрикулярные органы являются важным компонентом системы нейроэндокринной регуляции [54];
- защита гематоэнцефалического барьера [55, 56].

Вторая подгруппа – прямые эффекты непосредственно в паренхиме головного мозга. БРА блокируют АТ₁-рецепторы головного мозга, а также нейтрализуют эффекты АТ II непосредственно в головном мозге и уменьшают активность воспалительного процесса в паренхиме головного мозга [57–60]. БРА оказывают непосредственное влияние на нейроны, астроциты, клетки микроглии, эндотелиальные клетки интрацеребральных сосудов [50].

Непрямые нейропротективные эффекты БРА реализуются через воздействие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему других органов и включают [50]:

- регуляцию синтеза и высвобождения гормонов гипоталамуса (участвуют в стрессовых реакциях) [51];
- регуляцию синтеза и высвобождения альдостерона – главного провоспалительного фактора, в том числе и для головного мозга [61];

- опосредованное влияние на активность периферического отдела симпатической нервной системы. АТ₁-рецепторы расположены на всех синаптических нервных окончаниях и осуществляют регуляцию высвобождения из них норадреналина. Тем самым БРА участвуют в физиологических реакциях, возникающих на стресс [62, 63];
- регуляцию парасимпатических влияний. Большое количество АТ₁-рецепторов расположено на мембранах дорсальных мотонейронов спинного мозга и ядра одиночного пути (лат. nucleus tractus solitarius) [64]. Показано, что БРА оказывают влияние на передачу импульсов по блуждающему нерву [65];
- влияние на функцию периферических органов через блокаду АТ₁-рецепторов, расположенных в кровеносных сосудах, макрофагах, паренхиматозных клетках. БРА участвуют в регуляции иммунного ответа, уменьшая выраженность воспалительных процессов и реакций в периферических тканях и ассоциированного воспалительного ответа в головном мозге [57];
- регуляцию восприятия боли [66].

Помимо перечисленных у валсартана имеется несколько собственных уникальных нейропротективных эффектов. Так, в цитируемом выше исследовании японские авторы [39] на фоне лечения валсартаном выявили достоверное ($p < 0,01$) уменьшение величины латентного периода когнитивного потенциала Р300 с 340,2±21,7 до 318,4±14,9 мс, при этом в группе амлодипина подобных изменений не отмечено (различия между группами достоверны, $p < 0,01$).

Обнаруженное уменьшение латентного периода Р300 через 6 мес терапии валсартаном косвенно указывает, что положительный эффект валсартана на когнитивные функции опосредован холинергическими нейронами [39], так как они играют важную роль в генерировании потенциалов Р300 нейрональными сетями. Другими словами, это исследование представило доказательство того, что валсартан уменьшает ингибирование холинергических функций мозга, вызванное АТ II [39].

В экспериментальном исследовании [67] было выявлено, что валсартан уменьшает отложение β-амилоида в головном мозге, поскольку он, в отличие от лозартана, способен уменьшать олигомеризацию Аβ-протеинов в высокомолекулярные олигомерические пептиды, тем самым влияя потенциально на когнитивную дисфункцию, обусловленную нейродегенеративным процессом, и риск болезни Альцгеймера [67].

Таким образом, АГ является основным фактором риска развития сосудистых когнитивных нарушений и сосудистой деменции. Антигипертензивная терапия доказала способность достоверно снижать риск развития новых случаев деменции и улучшать когнитивные функции. Наиболее перспективным классом АГП в церебропротекции являются БРА, а также АК и Д. Механизмы нейропротективного действия БРА многообразны и включают как непосредственное влияние на головной мозг, так и опосредованное воздействие через периферические реакции.

Представитель класса БРА валсартан имеет наибольшую доказательную базу, охватывающую все этапы сердечно-сосудистого континуума. В ряде исследований показано, что валсартан улучшает когнитивные функции пациентов с АГ и превосходит в этом эффекте АК амлодипин и ИАПФ эналаприл. У валсартана имеется ряд дополнительных нейропротективных механизмов, не выявленных у других представителей класса БРА.

В доступной литературе отсутствуют данные о влиянии ФК валсартан/гидрохлоротиазид на когнитивные функции. По нашим данным, лечение больных АГ ФК Валз Н 1 раз в сутки утром приводит к значительному и достоверному снижению АД, в том числе на протяжении всех суток по данным СМАД, обеспечивает высокий процент достижения целевого АД и улучшает различные когнитивные функции этих пациентов. Широкое использование препарата Валз Н в клинической практике позволит снизить сердечно-сосудистый риск и улучшить качество жизни больных АГ.

Литература/References

- Захаров В.В., Локшина А.Б. Когнитивные нарушения в общеклинической практике. М., 2009. / Zakharov V.V., Lokshina A.B. Kognitivnye narusheniia v obshcheklinicheskoi praktike. M., 2009. [in Russian]
- Larrieu S, Letenneur L, Orgogozo JM. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology* 2002; 59: 1594–9.
- Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2010. / Levin O.S. Diagnostika i lechenie dementsii v klinicheskoi praktike. M.: MEDpress-inform, 2010. [in Russian]
- Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26. / Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii. Sistemic Hypertension. 2010; 3: 5–26. [in Russian]
- Henderson AS. Dementia. World Health Organization, Geneva 1994; p. 70.
- Amaducci L, Andrea L. The epidemiology of the dementia in Europe. In: A.Culebras, J.Matias Cuiu, G.Roman: New concepts in vascular dementia. Barcelona: Prous Science Publishers, 1993; p. 1927.
- Левин О.С., Дамулин И.В. Диффузные изменения белого вещества (лейкоареоз) и проблема сосудистой деменции. В кн.: Достижения в нейрогериатрии. Ч. 2. Под ред. Н.Н.Яхно, И.В.Дамулина. М., 1995; с.189–231. / Levin O.S., Damulin I.V. Diffuznye izmeneniia belogo veshchestva (leikoareoz) i problema sosudistoi dementsii. V kn.: Dostizheniia v neiogeriatrii. Ch. 2. Pod red. N.N.Iakhno, I.V.Damulina. M., 1995; s.189–231. [in Russian]
- Awad IA, Masaryk T, Magdinec M. Pathogenesis of subcortical hypertensive lesions on MRI of the brain. *Stroke* 1993; 24: 1339–46.
- Inzitari D, Marinoni M, Ginanneschi A. Pathophysiology of leucoaraiosis. In: New concepts in vascular dementia. A.Culebras, J.Matias Guiu, G.Roman (eds). Barcelona: Prous Science Publishers, 1993; p. 103–13.
- Дамулин И.В. Сосудистая деменция. *Неврол. журн.* 1999; 3 (4): 411. / Damulin I.V. Sosudistaia dementsiia. *Nevrol. zhurn.* 1999; 3 (4): 411. [in Russian]
- Лурья А.Р. Высшие корковые функции человека. М.: Изд-во МГУ, 1969. / Lurii A.R. Vysshie korkovyie funktsii cheloveka. M.: Izd-vo MGU, 1969. [in Russian]
- Лурья А.Р. Основы нейропсихологии. М.: Изд-во МГУ, 1973. / Lurii A.R. Osnovy neiropsikhologii. M.: Izd-vo MGU, 1973. [in Russian]
- Лурья А.Р. Лобные доли и регуляция психических процессов. М.: Изд-во МГУ, 1966. / Lurii A.R. Lobnye doli i regulatsiia psikhicheskikh protsessov. M.: Izd-vo MGU, 1966. [in Russian]
- Skoog I, Lernfelt B, Landahl S et al. 15-years longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; 347: 1141–5.
- Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H et al. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu–Asia Aging Study. *JAMA* 1995; 274: 1846–51.
- Scazzatore F, Abete P, Ferrara N et al. The role of blood pressure in cognitive impairment in an elderly population. *J Hypertens* 2002; 15: 135–42.
- Elias PK, D'Agostino RB, Elias MF, Wolf PA. Blood pressure, hypertension, and age as risk factors for poor cognitive performance. *Exp Aging Res* 1995; 21: 393–417.
- Singh-Manoux A, Marmot M. High blood pressure was associated with cognitive function in middle-age in the Whitehall II study. *J Clin Epidemiol* 2005; 58: 1308–15.
- Парфенов В.А., Старчина Ю.А. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией и их лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2011; 1: 27–33. / Parfenov V.A., Starchina Iu.A. Kognitivnye narusheniia u patsientov s arterial'noi gipertenziei i ikh lechenie. *Nevrologiia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika.* 2011; 1: 27–33. [in Russian]
- Старчина Ю.А., Парфенов В.А., Чазова И.Е. и др. Когнитивные расстройства у пациентов с артериальной гипертензией. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова* 2008; 4: 39–43. / Starchina Iu.A., Parfenov V.A., Chazova I.E. i dr. Kognitivnye rasstroistva u patsientov s arterial'noi gipertenziei. *Zhurn. nevrologii i psikhiatrii im. S.S.Korsakova* 2008; 4: 39–43. [in Russian]
- Sharp SJ, Aarsland D, Day S et al. Hypertension is a potential risk factor for vascular dementia: systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011; 26: 661–9.
- Gifford KA, Badaracco M, Liu D et al. Blood pressure and cognition among older adults: a meta-analysis. [References]. *Arch Clin Neuropsychol* 2013; 28: 649–64.
- Forette F, Seux M-L, Staessen JA et al. for the Syst-Eur Investigators. The Prevention of Dementia with Antihypertensive Treatment. New evidence from the Systolic Hypertension (Syst-Eur) Study. *Arch Intern Med* 2002; 162 (18): 2046–52.
- Lithell H, Hansson L, Skoog I et al. SCOPE Study Group. The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE). Principal results of a randomised double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875–86.
- PROGRESS collaborative study group. Randomised trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–41.
- Marpillat NL, Macquin-Mavier I, Tropeano A-I et al. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens* 2013; 31 (6): 1073–82.
- Chiu W-C, Ho W-C, Lin M-H et al. Health Data Analysis in Taiwan (hDATa) Research Group. Angiotensin receptor blockers reduce the risk of dementia. *J Hypertens* 2014; 32: 938–47.
- Li NC, Lee A, Whitmer RA et al. Use of angiotensin receptor blockers and risk of dementia in a predominantly male population: prospective cohort analysis. *BMJ* 2010; 340: b5465.
- Davies NM, Kehoe PG, Ben-Shlomo Y, Martin RM. Associations of antihypertensive treatments with Alzheimer's disease, vascular dementia, and other dementias. *J Alzheimers Dis* 2011; 26: 699–708.
- Hajjar J, Brown L, Mack WJ, Chui H. Impact of Angiotensin Receptor Blockers on Alzheimer Disease Neuropathology in a Large Brain Autopsy Series. *Arch Neurol* 2012; 69 (12): 1632–8.
- Hanon O, Pequignot R. Relationship between antihypertensive drug therapy and cognitive function in elderly hypertensive patients with memory complaints. *J Hypertens* 2006; 24 (10): 2101–7.
- Карпов Ю.А. Вальсартан: центральное место в лечении кардиологического больного. *Новости кардиологии.* 2014; 2: 52–6. / Karpov Iu.A. Valsartan: tsentral'noe mesto v lechenii kardiologicheskogo bol'nogo. *Novosti kardiologii.* 2014; 2: 52–6. [in Russian]
- Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al. VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363 (9426): 2022–31.
- McMurray J, Solomon S, Pieper K et al. The effect of valsartan, captopril, or both on atherosclerotic events after acute myocardial infarction: an analysis of the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 (4): 726–33.
- Peters S, Götting B, Trümmel M et al. Valsartan for prevention of restenosis after stenting of type B2/C lesions: the VAL-PREST trial. *J Invasive Cardiol* 2001; 13 (2): 93–7.
- Peters S, Trümmel M, Meyners W et al. Valsartan versus ACE inhibition after bare metal stent implantation – results of the VALVACE trial. *Int J Cardiol* 2005; 98 (2): 331–5.
- Maggiore AP, Latini R, Carson PE et al. Val-HeFT Investigators. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 2005; 149 (3): 548–57.
- Hara Y, Motohashi CP, Kobayashi S. Effects of angiotensin II receptor blocker (ARB) on blood pressure and cognitive function in cerebrovascular patients with hypertension. *Jpn J Stroke* 2010; 32: 334–9.
- Katada E, Uematsu N, Takuma Y, Matsukawa N. Comparison of effects of valsartan and amlodipine on cognitive functions and auditory p300 event-related potentials in elderly hypertensive patients. *Clin Neuropharmacol* 2014; 37 (5): 129–32. DOI: 10.1097/WNE.0000000000000042.
- Fogari R, Mugellini A, Zoppi A et al. Effects of Valsartan compared with enalapril on blood pressure and cognitive function in elderly patients with essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 59 (12): 863–8.
- Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии 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]
- 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.
- O'Brien E, Parati G, Stergiou G et al. On behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. Guidelines European Society of Hypertension Position Paper on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens* 2013; 31: 1731–68.
- Wechsler D. Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale. New York: Psychological Corporation, 1955.
- Дружинин В.Н. Психология общих способностей. СПб.: Питер, 2007; с. 368. / Druzhinin V.N. Psikhologiya obshchikh sposobnostei. SPb.: Piter, 2007; s. 368. [in Russian]
- Лурья А.Р. Основы нейропсихологии. Учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений. М.: Академия, 2003; с. 384. / Lurii A.R. Osnovy neiropsikhologii. Ucheb. posob. dlia stud. vyssh. ucheb. zavedenii. M.: Akademiia, 2003; s. 384. [in Russian]
- Barnes JM, Barnes NM, Costall B et al. Angiotensin II inhibits the release of (3H)acetylcholine from rat entorhinal cortex in vivo. *Brain Res* 1989; 492: 136–43.

48. Okuyama S, Sakagawa T, Inagami T. Role of angiotensin II type 2 receptor in the mouse central nervous system. *Jpn J Pharmacol* 1999; 81: 259–63.
49. Wright JW, Stubley LA, Pederson ES et al. Contributions of the brain angiotensin IV-AT4 receptor subtype system to spatial learning. *J Neurosci* 1999; 19: 3952–61.
50. Villapol S, Saavedra JM. Neuroprotective effects of angiotensin receptor blockers. *Am J Hypertens* 2015; 28 (3): 289–99.
51. Saavedra JM. Brain and pituitary angiotensin. *Endocr Rev* 1992; 13: 329–80.
52. Zhou J, Pavel J, Macova M et al. AT1 receptor blockade regulates the local angiotensin II system in cerebral microvessels from spontaneously hypertensive rats. *Stroke* 2006; 37: 1271–6.
53. Shigematsu K, Saavedra JM, Plunkett LM et al. Angiotensin II binding sites in the anteroventral-third ventricle (AV3V) area and related structures of the rat brain. *Neurosci Lett* 1986; 67: 37–41.
54. Duvernoy HM, Risold P-Y. The circumventricular organs: An atlas of comparative anatomy and vascularization. *Brain Res Rev* 2007; 56: 119–47. DOI:10.1016/j.brainresrev.2007.06.002.
55. Min LJ, Mogi M, Shudou M et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ activation with angiotensin II type 1 receptor blockade is pivotal for the prevention of blood-brain barrier impairment and cognitive decline in type 2 diabetic mice. *Hypertension* 2012; 59: 1079–88.
56. Pelisch N, Hosomi N, Ueno M et al. Blockade of AT1 receptors protects the blood-brain barrier and improves cognition in Dahl salt-sensitive hypertensive rats. *Am J Hypertens* 2011; 24: 362–8.
57. Benicky J, Sánchez-Lemus E, Honda M et al. Angiotensin II AT1 receptor blockade ameliorates brain inflammation. *Neuropsychopharmacology* 2011; 36 (8): 57–70.
58. Benicky J, Sánchez-Lemus E, Pavel J, Saavedra JM. Anti-inflammatory effects of angiotensin receptor blockers in the brain and the periphery. *Cell Mol Neurobiol* 2009; 29: 781–92.
59. Nishimura Y, Ito T, Hoe K, Saavedra JM. Chronic peripheral administration of the angiotensin II AT(1) receptor antagonist candesartan blocks brain AT(1) receptors. *Brain Res* 2000; 871: 29–38.
60. Seltzer A, Bregonzio C, Armando I et al. Oral administration of an AT1 receptor antagonist prevents the central effects of angiotensin II in spontaneously hypertensive rats. *Brain Res* 2004; 1028: 9–18.
61. Saavedra JM. Angiotensin II AT(1)-receptor blockers ameliorate inflammatory stress: a beneficial effect for the treatment of brain disorders. *Cell Mol Neurobiol* 2012; 32: 667–81.
62. Bader M. Tissue renin-angiotensin-aldosterone systems: Targets for pharmacological therapy. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2010; 50: 439–65.
63. Nap A, Balt JC, Mathy MJ, Van Zwieten PA. AT(1)-receptor blockade and sympathetic neurotransmission in cardiovascular disease. *Auton Autacoid Pharmacol* 2003; 23: 285–96.
64. Tsutsumi K, Saavedra JM. Characterization and development of angiotensin II receptor subtypes (AT1 and AT2) in rat brain. *Am J Physiol* 1991; 261: 209–16.
65. Quan N, Banks WA. Brain-immune communication pathways. *Brain Behav Immun* 2007; 21: 727–35.
66. Jaggi AS, Singh N. Exploring the potential of telmisartan in chronic constriction injury-induced neuropathic pain in rats. *Eur J Pharmacol* 2011; 667: 215–21.
67. Wang J, Ho L, Chen L et al. Valsartan lowers brain β -amyloid protein levels and improves spatial learning in a mouse model of Alzheimer disease. *J Clin Invest* 2007; 117 (11): 3393–402.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Гарелик Инна Анатольевна – аспирант каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: 2sinochka@mail.ru

Каравашкина Елена Александровна – аспирант каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: karall2007@rambler.ru

Контроль уровня артериального давления как профилактика когнитивных нарушений

М.В.Мельник¹, И.И.Афоничева¹, А.А.Казюлин²

¹ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

²УЗ Щекинская районная больница. 301247, Россия, Тульская обл., Щекино, ул. Болдина, д. 1

На сегодняшний день распространенность когнитивных нарушений (КН) носит масштабный характер. В исходе патологического процесса происходят частичная или полная социальная, профессиональная и бытовая дезадаптация и инвалидизация. Одним из факторов прогрессирования КН является снижение приверженности терапии, формирующее порочный круг развития основного заболевания и его осложнений. В статье рассматриваются вопросы распространенности, патогенеза и классификации КН при артериальной гипертензии, анализируется зависимость мнестических нарушений от повышения цифр артериального давления. Использование современных антигипертензивных препаратов при адекватном контроле уровня артериального давления снижает риск развития и прогрессирования КН. С этой целью успешно может применяться блокатор кальциевых каналов III поколения лерканидипин, обладающий высокой антигипертензивной активностью, церебропротективной функцией, вызывающий регресс КН, повышающий качество жизни пациентов. На сегодняшний момент имеется небольшое количество работ, изучающих влияние блокаторов кальциевых каналов на когнитивную функцию, что послужило поводом для изучения данного вопроса.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, когнитивные функции, лерканидипин.

✉ melnik.m.v@gmail.com

Для цитирования: Мельник М.В., Афоничева И.И., Казюлин А.А. Контроль уровня артериального давления как профилактика когнитивных нарушений. Системные гипертензии. 2016; 13 (4): 56–59.

The control of blood pressure level as the prevention of cognitive impairment

M.V.Melnik¹, I.I.Afonicheva¹, A.A.Kazyulin²

¹I.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;

²Shchekino District Hospital. 301240, Russian Federation, Tula region, Schekino, ul. Boldina, d. 1

Today the prevalence of cognitive impairment is a large scale. At the end of the pathological process partial or complete, social, professional and common maladjustment and disability comes. One of the main factors of progression of cognitive impairment is a decrease in adherence to the therapy, forming a vicious circle of the underlying disease and its complications. In the article we examine the prevalence, pathogenesis and classification of cognitive impairment of patients with arterial hypertension, memory impairment, analyze the relationship of high blood pressure numbers. The use of modern antihypertensive drugs, with adequate control of blood pressure reduces the risk of development and progression of cognitive impairment. To this end, successfully it can be used calcium channel blocker lercanidipine third generation, which has high anti-hypertensive activity, cerebroprotective function, causing regression of cognitive disorders, enhancing the quality of life of patients. Nowadays there is a small number of studies investigating the effect of calcium channel blockers on cognitive function, that led to the study of this issue.

Key words: arterial hypertension, cognitive function, lercanidipine.

✉ melnik.m.v@gmail.com

For citation: Melnik M.V., Afonicheva I.I., Kazyulin A.A. The control of blood pressure level as the prevention of cognitive impairment. Systemic Hypertension. 2016; 13 (4): 56–59.

Артериальная гипертензия (АГ) является масштабной медико-социальной проблемой в развитых странах мира. Она приводит к развитию грозных осложнений: инфаркта миокарда, мозгового инсульта (ишемического, геморрагического), определяющих преждевременную смертность и высокие показатели инвалидизации пациентов. АГ в то же время является главным фактором риска развития других тяжелых осложнений, таких как почечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность, когнитивные нарушения (КН), которым предшествует бессимптомное поражение органов-мишеней: сердца (гипертрофия левого желудочка), почек (микроальбуминурия), головного мозга. Для снижения сердечно-сосудистых рисков и смертности требуется адекватно подобранная и своевременно назначенная антигипертензивная терапия с учетом всех факторов риска, имеющихся поражений органов-мишеней, ассоциированных клинических состояний, направленная на удержание величины артериального давления (АД) на целевом уровне. Однако эффективное медикаментозное лечение возможно не у всех пациентов по ряду причин: вследствие низкой приверженности терапии, недооценки степени риска, неверного выбора или назначения недостаточных доз антигипертензивного препарата. По данным эпидемиологических исследований, в нашей стране целевого уровня АД удается достигнуть лишь у 23,2% пациентов – у 28,9% женщин и 16,5% мужчин [1, 2].

В стандартный план обследования больных АГ, как правило, не входит оценка состояния головного мозга, его по-

ражение устанавливается как осложнение в виде КН, инфаркта головного мозга или внутримозгового кровоизлияния. Имеются данные о том, что у 44% больных АГ отмечено субклиническое поражение головного мозга, что в 2 раза превышает распространенность поражения почек и сердца как органов-мишеней [3]. Однако эта цифра, скорее всего, является заниженной, поскольку в повседневной практике врач редко оценивает когнитивные функции (КФ), за исключением субъективных жалоб. Совсем другие сведения о распространенности КН были получены в рамках исследования ПРОМЕТЕЙ. Было доказано, что проблема когнитивных расстройств у лиц старше 50 лет выходит на лидирующие позиции. На ухудшение памяти или снижение умственной работоспособности предъявляли жалобы 2677 (83,4%) человек. Из них у 2190 КН были подтверждены с помощью простых объективных нейропсихологических методов исследования (68,2% от общей выборки). При этом у 810 (25,2% от общего числа) результат по краткой шкале оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination – MMSE) составил 24 или менее баллов, что свидетельствует о наличии выраженных КН. У остальных 1380 (43,0%) пациентов результат MMSE составил от 25 до 27 баллов или были ошибки в тесте рисования часов при нормальном показателе MMSE, что расценивалось как легкие или умеренные КН (см. рисунок) [4].

АГ является основным фактором, вызывающим нарушения КФ. Под КФ принято понимать наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира.

К ним относятся память, внимание, гнозис, речь, праксис и интеллект.

Память – способность запечатлевать, накапливать и многократно воспроизводить накопленную информацию.

Внимание – способность сосредотачивать познавательные процессы, сознательная сфера человека, поддерживает оптимальный уровень психической активности.

Гнозис (греч. gnosis – знание) – сложный комплекс аналитико-синтетических процессов, направленных на распознавание объекта как целого и отдельных его характеристик. Нарушения гнозиса называются агнозиями. В соответствии с видами органов чувств человека различают зрительные, слуховые, тактильные (соматосенсорные), обонятельные, вкусовые агнозии.

Речь – способность выражать мысль своими словами, специфическая форма деятельности.

Праксис – способность использовать, приобретать и сохранять различные двигательные действия (произвольные, целенаправленные).

Интеллект – способность анализировать разного рода задачи и информацию, а также выносить логические умозаключения, помогает эффективно адаптироваться в обществе.

КН является субъективно и/или объективно выявляемое индивидуальное ухудшение (снижение) одной или нескольких КФ. Согласно классификации Н.Яхно (2005 г.) выделяют:

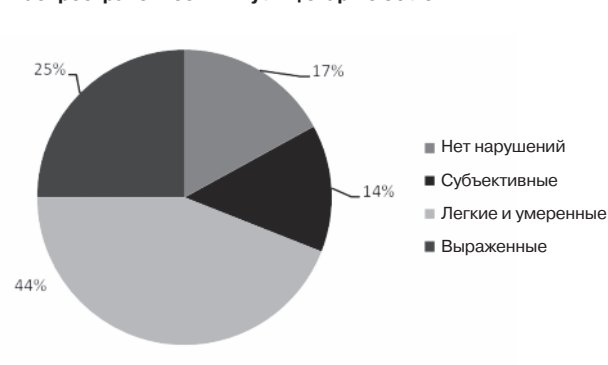
- легкие КН – снижение одной КФ, выявляемое при нейропсихологическом исследовании, не вызывают нарушения обыденной (повседневной) деятельности;
- умеренные КН – ухудшение памяти на текущие события, трудности в приобретении новых навыков, пациент может испытывать трудности в решении непривычных ситуаций, пространственная дезориентировка в малоизвестных местах, снижение сосредоточенности;
- тяжелые КН – деменция, приводящая к частичной или полной социальной, профессиональной, бытовой дезадаптации и к инвалидизации.

По данным некоторых авторов, через 1 год у 5–15% больных, страдающих легкой и умеренной формами когнитивных расстройств, разовьется деменция, через 4 года – 70%, а через 5 лет все пациенты будут страдать деменцией [5, 6]. В исследовании Ю.А.Старчиной и соавт. было показано, что КН встречаются у 73,2% пациентов, страдающих АГ при отсутствии в анамнезе инсульта. В большинстве случаев КН носили легкий (46,7%) и умеренный характер (26,7%), деменция отмечалась редко, только у пациентов, перенесших инсульт, что составило 9% исследованной выборки пациентов [7].

Как отмечалось ранее, главным фактором в формировании когнитивной недостаточности является АГ. Величина мозгового кровотока прямо пропорциональна перфузионному давлению, которое определяется разницей между средним АД и средним внутричерепным давлением. Высокая лабильность и вариабельность АД, высокое пульсовое давление, частые гипертонические кризы, а следовательно, хроническая неконтролируемая АГ являются главными предпологающими факторами к развитию совокупности сложных нарушений в сосудах головного мозга.

Наиболее подвержены деструктивным изменениям на фоне высоких цифр АД интракраниальные сосуды и сосуды микроциркуляторного русла, характеризующиеся плазмодигирическим и геморрагическим пропитыванием стенок сосудов с последующей гибелью миоцитов и развитием липоглиноза. Формирующийся атеросклероз вводит к изменению реактивности сосудистой стенки и, как следствие, стенозам, разрыву, потере тонуса и образованию перегибов артериальных сосудов. В более крупных экстракраниальных артериях формируются структурные изменения в виде локальных и циркулярных мышечно-эластических утолщений внутренней оболочки, склероза внутренней и средней оболочек с разрушением, фрагмен-

Распространенность КН у лиц старше 50 лет.



тацией и образованием кальцинатов, элементов эластического каркаса магистральных артерий головы. Утрата мышечных и эластических элементов стенок артерий, потеря тонуса сосудов способствуют возникновению макроангиопатии – патологической извитости и перегибам, которые вследствие изменения линейной скорости кровотока снижают перфузионное давление. Перечисленные патоморфологические изменения сосудистой системы интракраниального кровотока обуславливают поражение глубинных отделов мозга, что проявляется разрежением перивентрикулярного белого вещества головного мозга (лейкоареоз), базальных ганглиев и развитием лакунарных состояний, излюбленным местом локализации которых являются парные образования: хвостатое тело и скорлупа, составляющие вместе полосатое тело (стриатум), бледное ядро (паллидум) и таламус. Именно в этих отделах лакунарные инфаркты, связанные с АГ, развиваются чаще всего [8, 9]. Лейкоареоз – это участок демиелинизации, формирующийся вследствие нарушения резорбции ликвора посредством резко выраженного фиброза капилляров и венул. Ввиду тесного функционального контакта подкорковых серых узлов с лобными долями головного мозга поражение белого вещества головного мозга, как очаговое, так и диффузное, может привести к дисфункции связей корковых и подкорковых структур лобных долей и так называемому «феномену разобщения». Лобные доли головного мозга отвечают за принятие решений, индивидуальность, движение, речь, формирование эмоций, что при лобной дисфункции будет проявляться эмоционально-поведенческими нарушениями, КН и двигательными симптомами. Все перечисленное позволяет рассматривать АГ как предиктор раннего развития изменения белого вещества головного мозга [10, 11].

В повседневной практике врачи-терапевты и врачи-неврологи часто сталкиваются с жалобами пациентов на головокружение, головную боль, забывчивость, снижение памяти и концентрации внимания. Согласно классификации нарушения кровообращения головного мозга эти состояния обозначают термином «начальные проявления недостаточности мозгового кровоснабжения», которые на ранних этапах можно выявить с помощью опросников, шкал и схем. Среди самых распространенных: методика запоминания 10 слов А.Р.Лурии, ишемическая шкала Розена, шкала Гамильтона, Батарея лобной дисфункции, тест рисования часов, MMSE, Монреальская шкала оценки КФ и пр. Они оценивают разные аспекты когнитивной деятельности на основании анамнеза, заданий на память, праксис, обобщения понятий, соединения букв/цифр. Данные скрининговые методики в рамках поликлинического приема не используются из-за длительности диагностического исследования, что затрудняет своевременное выявление КН и неблагоприятно сказывается на повседневной жизни пациентов ввиду отсутствия лечения на ранних этапах.

В ряде многоцентровых исследований, таких как SYSTEUR, PROGRESS, MOSES, была доказана способность антигипертензивной терапии снижать риск развития и воз-

никновения новых случаев деменции, уменьшать темпы прогрессирования КН. Так, на фоне 2-летнего применения нитрендипина заболеваемость деменцией снизилась на 55%. Эффективность эпросартана по влиянию на КФ оказалась такой же. Комбинация периндоприла и индапамида способствовала уменьшению темпа прогрессирования когнитивных расстройств у пациентов после инсульта, но не влияла на заболеваемость деменцией. В то же время такие антигипертензивные препараты, как хлорталидон, комбинация атенолола и гидрохлортиазиды, кандесартан, не оказывали какого-либо влияния на риск КН. Следовательно, для профилактики и уменьшения тяжести поражения головного мозга как органа-мишени необходимы регулярный прием кропотливо подобранной антигипертензивной терапии и удержание цифр АД на целевых значениях [12–14].

В лечении АГ особое место занимает дигидропиридиновый антагонист кальциевых каналов длительного действия лерканидипин, основным механизмом действия которого является блокада трансмембранного тока ионов кальция через каналы L-типа гладкомышечных клеток сосудов и кардиомиоцитов, в результате чего достигается периферическая, мозговая, почечная и коронарная вазодилатация, приводящая к снижению общего периферического сосудистого сопротивления и, как следствие, снижению АД и улучшению регионарного кровообращения [15].

Медленное высвобождение из липидного бислоя мембран, где лерканидипин накапливается в высоких концентрациях, обуславливает фармакокинетическую особенность данного препарата, медленное начало и длительное антигипертензивное действие, несмотря на короткий период полужизни в плазме крови (2–5 ч).

В экспериментальных моделях на крысах изучалась возможность фармакологически влиять на КФ, развивающиеся после интрацеребровентрикулярного введения стрептозоцина (антибактериального препарата, относящегося к производным нитрозомочевины, выделенным при ферментации культуры *Streptomyces aerotogenes*), посредством снижения концентрации глюкозы, холинэстеразы, энергетических обменных процессов, вызывающих ухудшение холинергической синаптической передачи. Как известно, снижение энергетического метаболизма в результате заболевания головного мозга приводит к увеличению концентрации глутамата снаружи клетки, что влечет за собой увеличение поступления ионов кальция внутрь клетки через каналы N-метил-D-аспартат-рецепторов, вызывая повреждение и/или гибель клетки. Глутамат вовлечен в такие КФ, как обучение и память. В ходе данного экспериментального исследования определяли влияние донепезила (ингибитора холинэстеразы) в дозах 1 и 3 мг/кг и лерканидипина (блокатора кальциевых каналов L-типа) в дозах 0,3 и 1 мг/кг на КФ у самцов крыс альбиносов Спрег-Дули. Интрацеребральные инъекции стрептозоцином выполнялись 2 раза, моделируя острый дефицит КФ, таких как обучение и память. На фоне донепезила происходило дозозависимое ингибирование активности холинэстеразы и улучшение КФ. Лерканидипин в дозе 0,3 мг/кг также продемонстрировал способность значительно улучшать память [16].

Нейропротекторное действие лерканидипина более выражено, чем у нимодипина, что было продемонстрировано также в экспериментальных моделях, в ходе которых отмечено положительное влияние на мелкие внутримозговые артерии. Введение лерканидипина опосредовалось с уменьшением плотности нейронов в отдельных зонах коры головного мозга, отмечалось дозозависимое улучшение параметров мозгового кровотока: на 1–3-й минутах после введения нимодипина, на 10–15-й минутах после лерканидипина [17].

Еще в одном экспериментальном исследовании с двухсторонней 10-минутной окклюзией общих сонных артерий лерканидипин предупреждал позднюю гибель ней-

ронов гиппокампа, в отличие от валсартана, нитроглицерина, лизиноприла. Это позволило авторам сделать вывод о том, что прием лерканидипина у пациентов с АГ будет снижать риск развития КН, деменции, болезни Альцгеймера [18].

По данным многоцентрового проспективного 6-месячного исследования, оценивающего КФ у пациентов с АГ на фоне приема лерканидипина в дозе 10 мг/сут у больных, получающих ранее назначенную антигипертензивную терапию другими препаратами, КФ оценивали вначале и по окончании исследования с помощью шкалы MMSE и теста TMT-A (Trail Making Test A). При недостаточном снижении уровня АД к терапии присоединяли ингибитор ангиотензинпревращающего фермента и/или доксазозин. Адекватный контроль АД был достигнут у 68% пациентов. Исходные показатели MMSE достоверно увеличились от $32,35 \pm 2,59$ до $33,25 \pm 2,36$ ($p < 0,0001$); время выполнения теста TMT-A статистически значимо уменьшилось ($p < 0,0001$) с $76,20 \pm 58,77$ до $64,14 \pm 38,70$ с; снизилось количество ошибок от $2,82 \pm 2,70$ до $1,79 \pm 1,36$. Кроме того, показатели MMSE значительно отличались у пациентов с адекватным и неадекватным контролем уровня АД. При адекватном контроле уровня АД показатели MMSE в конце исследования были выше ($33,67 \pm 2,15$), чем у пациентов без адекватного контроля уровня АД ($32,31 \pm 2,54$) [19].

В Луганске было проведено исследование, анализирующее терапию лерканидипином и амлодипином у 60 пациентов с АГ и дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭП). Пациенты были распределены на 2 группы, главная включала 40 человек с ДЭП 2-й степени. Этиологией заболевания являлись церебральный атеросклероз, АГ и венозная дистемия. Этим больным на фоне антиагрегантной и гиполипидемической терапии назначался лерканидипин в дозе 10 мг/сут. Во вторую сравнительную группу вошли 20 пациентов с ДЭП 2-й степени, сопоставимых по возрасту, полу, индексу массы тела и длительности заболевания, которым назначался амлодипин в суточной дозе 10 мг/сут. Период наблюдения составил 30 дней. По результатам исследования в 1-й группе пациентов, принимавших лерканидипин, по данным транскраниальной ультразвуковой доплерографии отмечались достоверное улучшение церебральной гемодинамики и ауторегуляции, снижение линейной скорости кровотока у больных с венозной дистемией ($p < 0,001$), снижение межполушарной асимметрии по интракраниальным артериям. Положительная клиническая картина характеризовалась снижением проявлений вегетососудистой дистонии, астенического и цефалгического синдрома, улучшением показателей нейропсихологического тестирования – MMSE, шкалы GBS Райсберга (Reisberg Global Deterioration Scale), адаптированного теста Векслера и шкалы Линдмарка. На фоне приема амлодипина положительных достоверных изменений не отмечалось. Следовательно, можно сделать вывод о том, что лерканидипин улучшает мозговой кровоток, уменьшая тем самым проявления недостаточности кровоснабжения головного мозга [20].

Таким образом, АГ является мощным и независимым фактором риска развития и прогрессирования КН, поэтому у всех пациентов с АГ необходимо уделять внимание оценке функционирования высшей психической деятельности. У пациентов с уже имеющимися КН необходимо делать акцент на достижение адекватного контроля уровня АД и удержания цифр давления на целевых значениях. Высоковазоселективный блокатор кальциевых каналов лерканидипин, обладающий выраженной антигипертензивной эффективностью, обеспечивающий мягкое начало действия и продолжительный 24-часовой контроль уровня АД, формирующий высокую приверженность пациентов лечению, расширяет возможности терапии АГ у больных с сочетанной патологией благодаря органопротективным свойствам, в частности нейропротекции, защищая органы-

мишени, увеличивая выживаемость пациентов и снижая риск развития сердечно-сосудистых катастроф. На сегодняшний момент существует мало исследований, изучающих влияние блокаторов кальциевых каналов III поколения на КФ. У пациентов с КН терапия лерканидипином может улучшить показатели КФ и повысить

качество жизни. Наличие преимущественно экспериментальных данных и незначительного количества клинических исследований расширяет горизонт изучения влияния терапии лерканидипином на высшую психическую деятельность головного мозга у пациентов с АГ.

Литература/References

- Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM et al. International prevalence, recognition and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. JAMA 2006; 295 (2): 180–9.
- Тимофеева Т.Н., Деев А.Д., Шальнова С.А. и др. Аналитическая справка об эпидемиологической ситуации по АГ в 2008 году и ее динамике с 2003 по 2008 год по трем проведенным мониторингам. М.: МЗ СР РФ, ГНИЦ ПМ, 2009. / Timofeeva T.N., Deev A.D., Shal'nova S.A. i dr. Analiticheskaia spravka ob epidemiologicheskoi situatsii po AG v 2008 godu i ee dinamike s 2003 po 2008 god po trem provedennym monitoringam. M.: MZ SR RF, GNITs PM, 2009. [in Russian]
- Kearney-Schwartz A, Rossignol P, Bracard S et al. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints. Stroke 2009; 40: 1229–36.
- Захаров В.В. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей»). Неврологич. журн. 2006; 11: 27–32. / Zaharov V.V. Vserossiiskaja programma issledovanij jepidemiologii i terapii kognitivnyh rasstrojstv v pozhilom vozraste («Prometej»). Nevrologich. zhurn. 2006; 11: 27–32. [in Russian]
- Larrieu S, Letenneur L, Orgogozo J. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. Neurology 2002; 59: 1594–9.
- Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ. / Levin O.S. Diagnostika i lechenie demencii v klinicheskoi praktike. M.: MEDpress-inform. [in Russian]
- Парфенов В.А., Старчина Ю.А. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией и их лечение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011; 1: 27–33. / Parfenov V.A., Starchina Ju.A. Kognitivnye narusheniya u pacientov s arterial'noj gipertenziej i ih lechenie. Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika. 2011; 1: 27–33. [in Russian]
- Hershey LA, Olszewski WA. Handbook of Dementing Illnesses. Ed. by J.C.Morris. N.Y., 1994; p. 335–51.
- Дамулин И.В. и др. Болезни нервной системы. Руководство для врачей. Под ред. Н.Н.Яхно, Д.Р.Штульмана. М., 2003. / Damulin I.V. i dr. Bolezni nervnoj sistemy. Ru-kovodstvo dlja vrachej. Pod red. N.N.Jahno, D.R.Shtul'mana. M., 2003. [in Russian]
- Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001; с. 328. / Gusev E.I., Skvortova V.I. Ishemija golovnoho mozga. M.: Medicina, 2001; s. 328. [in Russian]
- Захаров В.В., Вахнина Н.В. Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии. Первые болезни. 2013; 3: 16–21. / Zaharov V.V., Vahnina N.V. Kognitivnye narusheniya pri arterial'noj gipertenzii. Nervnye bolezni. 2013; 3: 16–21. [in Russian]
- Gasowski J, Staessen JA, Celis H et al. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial phase 2: objectives, protocol, and initial progress. Systolic Hypertension in Europe Investigators. J Hum Hypertens 1999; 13 (2): 135–45.
- Ratnasabapathy Y, Lawes CM, Anderson CS. The Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study (PROGRESS): clinical implications for older patients with cerebrovascular disease. Drugs Aging 2003; 20 (4): 241–51.
- Schrader JI, Lüders S, Kulschewski A et al. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). Stroke 2005; 36 (6): 1218–26.
- McClellan KJ, Jarvis B. Lercanidipine. A review of its use in hypertension. Drugs 2000; 60 (5): 1123–40.
- Sonkusare S, Srinivasan K, Kaul C et al. Effect of donepezil and lercanidipine on memory impairment induced by intracerebroventricular streptozotocin in rats. Life Sci 2005; 77 (1): 1–14.
- Sabbatini M, Tomassoni D, Amenta F. Influence of treatment with Ca²⁺-antagonist on cerebral vasculature of spontaneously hypertensive rats. Mech Ageing Dev 2001; 122: 795–809.
- Sakurai-Yamashita Y, Harada N, Niwa M. Lercanidipine Rescues Hippocampus Pyramidal Neurons from Mild Ischemia-Induced Delayed Neuronal Death in SHRSP. Cell Mol Neurobiol 2011; 31 (4): 561.
- Tisane-Sánchez J, Roma J, Camacho Azcargorta I. Assessment of cognitive function in patients with essential hypertension treated with lercanidipine. Vasc Health Risk Manag 2006; 2 (4): 491–8.
- Прихода И.В. Использование леркамена в лечении больных с дисциркуляторной энцефалопатией. Педагогика, психология и медико-биологические проблемы физического воспитания и спорта. 2008; 3: 113–7. / Prihoda I.V. Ispol'zovanie lerkamena v lechenii bol'nykh s distsirkulyatornoy entsefalopatiej. Pedagogika, psihologija i mediko-biologicheskie problemy fizicheskogo vospitanija i sporta. 2008; 3: 113–7. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мельник Мария Валерьевна – д-р мед. наук, проф. каф. медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: melnik.m.v@gmail.com

Афоничева Ирина Игоревна – аспирант каф. медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Казюлин Александр Александрович – врач-невролог ГУЗ Щекинская районная больница

Пациенты высокого риска или условно здоровые: недиагностированный метаболический синдром

Н.В.Блинова[✉], Ю.В.Жернакова, И.Е.Чазова, Е.В.Ощепкова

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 поражение органов-мишеней у пациентов с метаболическим синдромом (МС) и артериальной гипертензией (АГ) 1-й степени.

Материалы и методы. В исследование включены 20 здоровых добровольцев (группа контроля) и 60 пациентов с МС, АГ 1-й степени и тем или иным нарушением липидного обмена. Всем больным проводились измерение офисного артериального давления, суточное мониторирование артериального давления, определение показателей углеводного обмена, уровня вазоактивных медиаторов, ультразвуковая доплерография сонных артерий, эхокардиография.

Результаты. У значительной части пациентов с МС и АГ 1-й степени определялись нарушения углеводного обмена, уровень вазоконстрикторов был достоверно выше по сравнению с группой контроля. У 30% больных выявлялось атеросклеротическое поражение сонных артерий и у 40% – гипертрофия миокарда левого желудочка.

Заключение: полученные результаты свидетельствуют о высокой распространенности поражения органов-мишеней у пациентов с МС и АГ 1-й степени.

Ключевые слова: метаболический синдром, эндотелиальная дисфункция, поражение органов-мишеней.

[✉]nat-cardio1@yandex.ru

Для цитирования: Блинова Н.В., Жернакова Ю.В., Чазова И.Е., Ощепкова Е.В. Пациенты высокого риска или условно здоровые: недиагностированный метаболический синдром. Системные гипертензии. 2016; 13 (4): 60–65.

The patients of high cardiovascular risk of healthy: unrecognized metabolic syndrome

N.V.Blinova[✉], Yu.V.Zhernakova, I.E.Chazova, E.V.Oshchepkova

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

Aims: to study the target organ damage in patients with metabolic syndrome (MS) and arterial hypertension (AH) 1 degree.

Design and methods. We included 20 healthy volunteers and 60 patients with MS, AH 1 degree and dyslipidemia. Office blood pressure, 24-hour ambulatory blood pressure monitoring, measurements of the endothelial vasoactive mediators, carotid ultrasonography and echocardiography had performed at baseline.

Results. The majority of patients with MS and AH 1 degree had metabolic abnormalities; the levels of vasoactive mediators were higher in comparison with control group; 30% of patients had signs of atherosclerotic process in carotid arteries; 40% of patients had left ventricular hypertrophy.

Conclusion: the results showed high prevalence of target organ damage in patients with MS and AH 1 degree.

Key words: metabolic syndrome, endothelial vasoactive mediators, target organ damage.

[✉]nat-cardio1@yandex.ru

For citation: Blinova N.V., Zhernakova Yu.V., Chazova I.E., Oshchepkova E.V. The patients of high cardiovascular risk of healthy: unrecognized metabolic syndrome. Systemic Hypertension. 2016; 13 (4): 60–65.

Распространенность метаболического синдрома (МС) и абдоминального ожирения прогрессивно увеличивается в популяции развитых и развивающихся стран, несмотря на проводимые социальные программы по информированию населения о негативном влиянии ожирения на уровень артериального давления (АД), углеводный, липидный обмен, что приводит к развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), сахарного диабета (СД). В настоящее время распространенность артериальной гипертензии (АГ) среди населения также остается на высоком уровне. Величина АД является важнейшим, но далеко не единственным фактором риска, определяющим тяжесть АГ, ее прогноз и тактику лечения. Большое значение имеет оценка общего сердечно-сосудистого риска, степень которого зависит как от величины АД, так и наличия или отсутствия поражения органов-мишеней (ПОМ) и ассоциированных клинических состояний [1]. Выявление ПОМ, таких как гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), микроальбуминурия и атеросклеротическое поражение сонных артерий (СА), предшествующих развитию сердечно-сосудистых осложнений (ССО), как при АГ, так и МС, играет роль при стратификации риска и назначения адекватной терапии [2]. Согласно недавним работам раннее ПОМ имеет место у 61–66,7% больных АГ, на поражение почек (микроальбуминурия) приходится 12–26,4%, на поражение сердца по данным электрокардиографии – 7,5–16%, а на атеросклеротическое поражение СА – 19–32% [3]. В ряде работ было установлено, что у больных АГ с МС достоверно чаще отмечается поражение хотя бы одного органа-мишени по сравнению с больными АГ без метаболических нарушений – веро-

ятность иметь поражение хотя бы одного органа-мишени у больных АГ с МС более чем в 3 раза выше по сравнению с больными АГ без МС [4]. В работе С.Супиди и соавт., проведенной с участием более 3 тыс. пациентов с АГ, было показано, что наличие МС у лиц с АГ ускоряет развитие ПОМ и таким образом увеличивает сердечно-сосудистый риск независимо от возраста больных [5].

Представляет интерес оценка частоты наличия ПОМ у пациентов с МС на ранних этапах метаболического и сердечно-сосудистого континуумов.

Материалы и методы

В исследование включены 60 больных обоего пола в возрасте от 18 до 60 лет с МС согласно критериям Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов – РМОАГ/ВНОК (2009 г.) [6]. В качестве дополнительных критериев МС все включенные пациенты имели АГ 1-й степени и дислипидемию. АГ 1-й степени соответствовал уровень клинического систолического АД (САД) 140–159 мм рт. ст. и/или уровень диастолического АД (ДАД) 90–99 мм рт. ст. согласно рекомендациям РМОАГ/ВНОК (2010 г.). К нарушениям липидного обмена относили: повышение уровня холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) более 3,0 ммоль/л, снижение уровня ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) менее 1,0 ммоль/л у мужчин и менее 1,2 ммоль/л у женщин, повышение уровня триглицеридов (ТГ) более 1,7 ммоль/л. К исследованию допускались больные, не получавшие ранее антигипертензивной, гиполипидемической терапии, а также терапии, направленной на снижение массы тела (МТ).

Всем пациентам проводили физикальный осмотр, антропометрическое обследование с измерением роста, МТ, окружности талии (ОТ), с расчетом индекса МТ (ИМТ), также измерение АД клиническим методом Короткова, определение показателей липидного обмена (общего ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ), показателей углеводного обмена (глюкозы и иммунореактивного инсулина – ИРИ натошак, а также в ходе проведения перорального глюкозотолерантного теста). Оценка инсулинорезистентности (ИР) осуществлялась с помощью расчета индекса НОМА-IR. Определяли уровень вазоактивных эндотелиальных медиаторов – эндотелина-1 (ЭТ-1), тромбосана В₂, 6-кетопроستاгландина (6-кето-ПГ) и метаболита оксида азота (NO). Из инструментальных методов исследования исходно и на фоне 24-недельной терапии проводились суточное мониторирование АД (СМАД), ультразвуковое исследование СА с определением толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) и наличия атеросклеротического поражения, эхокардиография с определением массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индексированной к идеальной площади поверхности тела, параметров диастолической функции ЛЖ, в том числе с использованием метода тканевой миокардиальной доплерографии (ТМД).

Для анализа диастолической функции (ДФ) ЛЖ применяли традиционные доплеровские показатели трансмитрального потока (ТМП). Рассчитывали общепринятые показатели для трансмитрального доплеровского потока максимальную скорость в период раннего (Е) и позднего (А) наполнения ЛЖ, их соотношение (Е/А), время замедления раннего диастолического кровотока (DT), время изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT). За нарушение ДФ считали отношение $E/A < 0,8$ и $> 1,5$, $IVRT > 90$ мс, $DT > 220$ мс.

Оценка ДФ также проводилась с использованием ТМД из апикальной области с установлением контрольного объема в области фиброзного кольца митрального клапана со стороны межжелудочковой перегородки (МЖП) и боковой стенки ЛЖ.

Анализ показателей ТМД включал измерение их пиковых скоростей: E_m , A_m , отношения E_m/A_m в области митрального кольца от двух стенок – МЖП и боковой стенки ЛЖ. Для анализа брали среднюю величину измерений трех сердечных циклов. Критериями диастолической дисфункции (ДД) при анализе тканевых доплерограмм митрального кольца считали $E_m < 8$ см/с, отношение $E_m/A_m < 1$, E/E_m бок > 10 . Рассчитывалось также среднее значение для E_m и E/E_m от фиброзного кольца в области МЖП и от фиброзного кольца в области боковой стенки ЛЖ – E_m average (E_m av.) и E/E_m average (E/E_m av.).

Для сравнительного анализа содержания в крови маркеров функции эндотелия была сформирована группа контроля из 20 здоровых, некурящих добровольцев, которым планировалось определение уровня ЭТ-1, метаболитов NO, тромбосана В₂, 6-кето-ПГ. Полученные результаты принимались за норму.

Результаты

В ходе скрининга лишь 7 пациентов, соответствующих критериям включения, были набраны в условиях кардиологического стационара. Остальные больные были скринированы на уровне поликлинического звена: 19 – на амбулаторном приеме у кардиолога и 34 – на амбулаторном приеме у терапевта. Вместе с тем часть включенных пациентов, скринированных на приеме у терапевта, обратились за медицинской помощью по проблемам, не связанным с ССЗ, и не были осведомлены о наличии у них метаболических нарушений и АГ.

При анализе исходных данных СМАД (табл. 1, 2) в дневные часы среднее САД (САД ср.) составило $133,15 \pm 12,73$ мм рт. ст., среднее ДАД (ДАД ср.) – $82,93 \pm 7,77$ мм рт. ст., в ночное время – $123,64 \pm 14,89$ и $74,83 \pm 9,22$ мм рт. ст. соответственно.

Однако зарегистрированы повышенные значения показателя нагрузки давлением, оцениваемые по индексу времени (ИВ) САД и ДАД в дневные (САД дн.) и ночные часы (ДАД н., САД н.). В дневные часы в среднем ИВ САД составил $35,11 \pm 27,48\%$, ИВ ДАД – $29,09 \pm 24,87\%$, в ночное время ИВ САД – $56,23 \pm 35,65\%$, ИВ ДАД – $38,73 \pm 29,49\%$. Вариабельность АД в среднем по группе была нормальной. Среднее значение пульсового АД (ПАД) составило $49,55 \pm 7,83$ мм рт. ст., прогностически неблагоприятное значение $ПАД > 53$ мм рт. ст. было выявлено у 20 (34%) человек. У большинства включенных пациентов обнаружены нарушения суточного ритма АД, оцениваемые по показателю суточного индекса. Недостаточная степень ночного снижения АД (нондипперы) была установлена у 50% пациентов, устойчивое повышение ночного АД (найтпикировы) – у 15%, и доля больных с нормальными значениями суточного индекса (дипперы) составила 35% (рис. 1).

Все включенные в исследование пациенты имели то или иное нарушение липидного обмена, так как дислипидемия являлась критерием включения. Повышение уровня ХС ЛПНП отмечалось у 55 (92%) человек, ТГ – у 36 (60%), общего ХС – у всех включенных пациентов. Снижение уровня ХС ЛПВП выявлено у 41 (68%) человека. При этом средний уровень общего ХС составил $6,36 \pm 0,83$ ммоль/л, ХС ЛПНП – $4,12 \pm 0,78$ ммоль/л, ХС ЛПВП – $1,25 \pm 0,34$ ммоль/л, а ТГ – $1,95 \pm 0,88$ ммоль/л. Курение как фактор риска развития атеросклероза установлено у 16 (27%) больных.

Нарушение углеводного обмена было установлено у 32 (53%) пациентов, из них гипергликемию натошак имели 8 (13%) человек и нарушение толерантности к глюкозе – 24 (40%). Средней уровень глюкозы натошак составил $5,72 \pm 0,7$ ммоль/л, а постпрандиальный уровень глюкозы – $7,15 \pm 2,04$ ммоль/л. Увеличение уровня ИРИ натошак зарегистрировано у 28 (46%) пациентов, а через 2 ч после

Таблица 1. Исходные показатели СМАД в дневные часы у пациентов с МС и АГ 1-й степени (n=60)

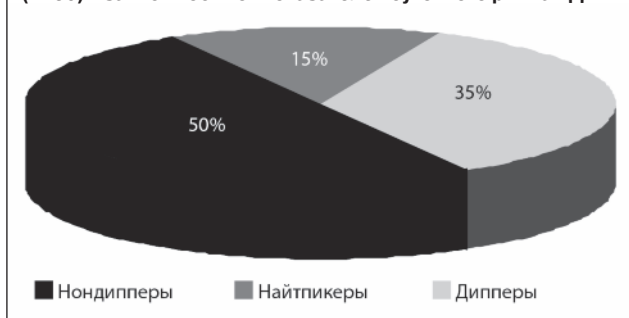
Показатели	M±Std
САД ср., мм рт. ст.	133,15±12,73
ДАД ср., мм рт. ст.	82,93±7,77
ПАД, мм рт. ст.	50,04±8,37
ИВ САД, %	35,11±27,48
ИВ ДАД, %	29,09±24,87
STD САД, мм рт. ст.	13,21±3,14
STD ДАД, мм рт. ст.	10,06±2,62
ЧСС, уд/мин	79,23±9,31

Примечание. ЧСС – частота сердечных сокращений, STD – вариабельность АД.

Таблица 2. Исходные показатели СМАД в ночные часы у пациентов с МС и АГ 1-й степени (n=60)

Показатели	M±Std
САД ср., мм рт. ст.	123,64±14,89
ДАД ср., мм рт. ст.	74,83±9,22
ПАД, мм рт. ст.	49,89±9,38
ИВ САД, %	56,23±35,65
ИВ ДАД, %	38,73±29,49
STD САД, мм рт. ст.	12,42±4,02
STD ДАД, мм рт. ст.	9,89±2,67
ЧСС, уд/мин	68,47±10,08

Рис. 1. Состав группы пациентов с МС и АГ 1-й степени (n=60) в зависимости от показателей суточного ритма АД.



нагрузки глюкозой – у 36 (60%). Средний уровень ИРИ натощак составил 15,43 (10,88; 21,17) мкМЕ/мл, через 2 ч после нагрузки глюкозой – 31,75 (14,00; 59,7) мкМЕ/мл. Значение индекса HOMA-IR > 2,5, являющееся косвенным признаком наличия ИР, установлено у большинства включенных пациентов – у 31 (52%) человека и в среднем составило 2,9 [1, 3–5].

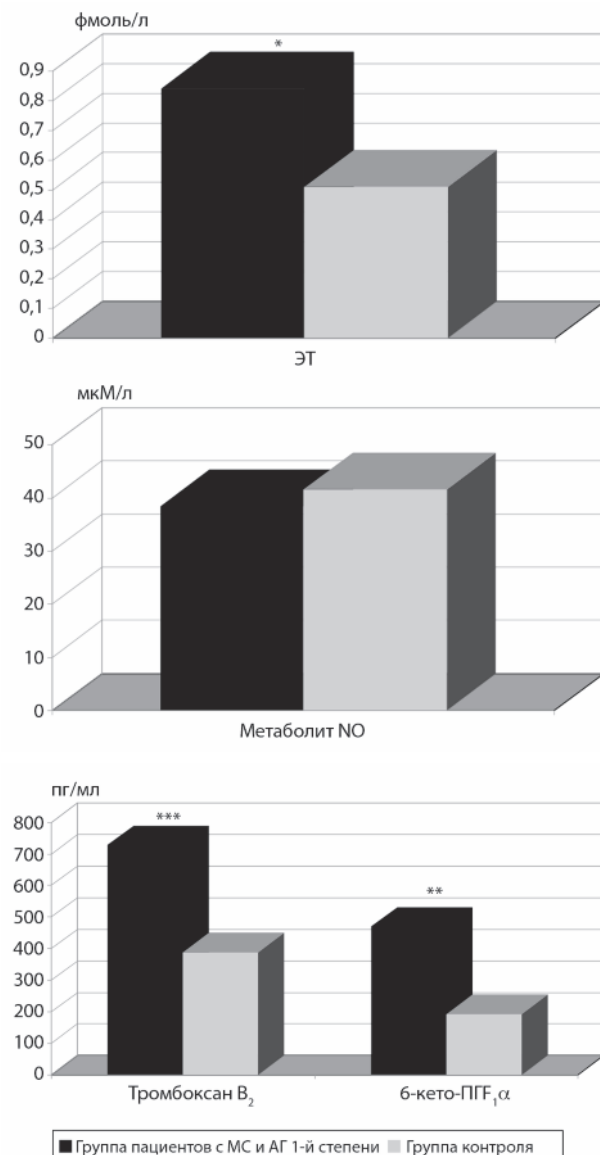
При анализе уровня эндотелиальных вазоактивных медиаторов до начала терапии у пациентов с МС и АГ 1-й степени были установлены значимые различия большинства показателей с группой контроля (рис. 2).

Средний уровень ЭТ-1 в сыворотке крови пациентов, включенных в исследование, достоверно превышал уровень ЭТ-1 в группе контроля и составил 0,84 (0,65; 1,01) фмоль/мл ($p < 0,05$). Уровень метаболитов NO в среднем составил 38,45 (32,61; 50,23) мкМ/л и значимо не отличался от группы контроля. Уровни тромбосана B_2 и 6-кето-ПГФ $_{1\alpha}$ достоверно были выше по сравнению с группой контроля и составили 727,64 (592,38; 850,5) пг/мл ($p < 0,0001$) и 470,6 (375,32; 807,6) пг/мл ($p < 0,001$) соответственно.

Был установлен ряд взаимосвязей уровня вазоактивных медиаторов с некоторыми показателями углеводного обмена, параметрами СМАД, ТИМ СА и показателями, отражающими структурно-функциональное состояние ЛЖ. При анализе показателей, отражающих эндотелиальную дисфункцию, наибольшее количество корреляционных взаимосвязей было выявлено для ЭТ-1, тромбосана B_2 и 6-кето-ПГФ $_{1\alpha}$. Наименьшее их количество было характерно для метаболита NO, который достоверно коррелировал с возрастом ($r = 0,32$; $p < 0,05$) и рядом показателей СМАД. Уровни ЭТ-1, тромбосана B_2 и 6-кето-ПГФ $_{1\alpha}$ значимо коррелировали с некоторыми показателями углеводного обмена: уровнем ИРИ натощак ($r = 0,37$, $r = 0,4$, $r = 0,39$; $p < 0,05$ соответственно) и уровнем ИРИ через 2 ч после нагрузки глюкозой ($r = 0,43$, $p < 0,05$, $r = 0,52$, $r = 0,51$; $p < 0,01$ соответственно). С индексом ИР (HOMA-IR) выявлена достоверная взаимосвязь у ЭТ-1 ($r = 0,33$; $p < 0,05$) и тромбосана B_2 ($r = 0,39$; $p < 0,05$). Обнаружены корреляционные связи эндотелиальных медиаторов с рядом показателей СМАД, отражающих тяжесть АГ: у ЭТ-1 с САД дн., дневным ИВ САД, STD ДАД в дневные часы ($r = 0,29$, $r = 0,36$, $r = 0,4$; $p < 0,05$ соответственно); у тромбосана B_2 с САД дн., дневным ИВ САД, ПАД в дневные и ночные часы ($r = 0,25$, $r = 0,27$, $r = 0,31$, $r = 0,26$; $p < 0,05$ соответственно); у 6-кето-ПГФ $_{1\alpha}$ с ночным ПАД, ИВ САД дн. ($r = 0,39$, $r = 0,37$; $p < 0,05$ соответственно); у метаболита NO: с дневным ИВ САД, ПАД в дневное и ночное время ($r = 0,28$, $r = 0,28$, $r = 0,37$); $p < 0,05$ соответственно.

Выявлены высокодостоверная взаимосвязь уровня ЭТ-1 и показателя ТИМ ср. ($r = 0,54$; $p < 0,001$) и взаимосвязь слабой силы – тромбосана B_2 и ТИМ ср. ($r = 0,29$; $p < 0,05$). Взаимосвязи средней силы были установлены между структурно-функциональными показателями ЛЖ и уровнем вазоконстрикторов. Обнаружена корреляция уровня

Рис. 2. Сравнение уровня эндотелиальных вазоактивных медиаторов у пациентов с МС и АГ 1-й степени (n=60) и группы контроля (n=20).



* $p < 0,05$.
** $p < 0,01$.
*** $p < 0,0001$.

ЭТ-1 с индексом ММЛЖ – ИММЛЖ ($r = 0,41$; $p < 0,05$) и уровня тромбосана с показателем E/A^* ($r = -0,36$); $p < 0,05$. Отмечена прямая взаимосвязь уровня вазоконстрикторов с антропометрическими показателями. Уровень ЭТ-1 достоверно коррелировал с ОТ ($r = 0,33$; $p < 0,05$), уровень тромбосана B_2 – с ОТ и ИМТ ($r = 0,37$, $p < 0,01$; $r = 0,3$; $p < 0,05$ соответственно); табл. 3.

Утолщение комплекса итима–медиа общей СА (ОСА) обнаружено у 1/3 обследованных пациентов. Среднее значение ТИМ правой ОСА составило $0,801 \pm 0,212$ мм, ТИМ левой ОСА – $0,809 \pm 0,19$ мм, ТИМ ср. – $0,805 \pm 0,27$ мм. Показатель ТИМ > 0,9 мм зарегистрирован в правой ОСА у 17 (28%) пациентов, в левой ОСА – у 12 (20%), ТИМ ср. более 0,9 мм – у 21 (35%). У 30% обследованных больных выявлены атеросклеротические бляшки СА, максимальный стеноз – 35%.

Были проанализированы взаимосвязи показателя ТИМ, который является маркером раннего атеросклеротического поражения сосудистой стенки. Отмечались корреляции

* E/A – соотношение пиков E к A , параметр, характеризующий диастолическую функцию ЛЖ.

Таблица 3. Корреляционные взаимосвязи уровня эндотелиальных вазоактивных медиаторов и основных клинико-функциональных показателей у пациентов с МС и АГ 1-й степени

Показатели	ОТ	ИМТ	ИРИ натощак	ИРИ постпран.	НОМА-IR	САД дн.	ИБ САД дн.	ПАД дн.	ПАД н.	ТИМ ср.
ЭТ	0,33*	–	0,37*	0,43*	0,33*	0,29*	0,36*	–	–	0,54***
NO	–	–	–	–	–	–	-0,28*	-0,28*	-0,37*	–
Тромбоксан В ₂	0,37*	0,3*	0,4*	0,52**	0,39*	0,25*	0,27*	0,31*	0,26*	0,29*
6-кето-ПГФ _{1α}	–	–	0,39*	0,51**	–	–	-0,37*	–	-0,39*	–

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.**Таблица 4. Взаимосвязи ТИМ с основными клинико-функциональными показателями у пациентов с МС и АГ 1-й степени**

Показатели	r	p
Возраст	0,64	0,01
Длительность АГ	0,43	0,027
ОТ	0,37	0,014
ХС ЛПВП	-0,4	0,024
ТГ	0,55	0,002
ИРИ постпрандиальный	0,32	0,015
ЭТ	0,45	0,005
САД дн.	0,61	0,015
ИБ САД дн.	0,48	0,04
ИБ САД н.	0,42	0,01
ИБ ДАД н.	0,4	0,008
STD САД дн.	0,41	0,021
ОТС	0,39	0,04
IVRT	0,32	0,036
DT	0,41	0,011
Em sept.	-0,44	0,028
Em/Am sept.	-0,42	0,007
Em lat.	-0,4	0,033

ляции ТИМ с возрастом, длительностью АГ, рядом параметров СМАД и некоторыми показателями липидного обмена. Обнаружены положительная достоверная связь между ТИМ и уровнем ТГ ($r=0,55$; $p<0,01$) и отрицательная связь между ТИМ и концентрацией ХС ЛПВП ($r=-0,4$; $p<0,05$). Были выявлены взаимосвязи с выраженностью висцерального ожирения ($r=0,37$; $p<0,05$), уровнем ИРИ через 2 ч нагрузки глюкозой ($r=0,32$; $p<0,05$). Отмечена прямая достоверная взаимосвязь ТИМ с уровнем ЭТ-1 в плазме крови ($r=0,45$; $p<0,01$). Корреляции средней силы были выявлены между ТИМ и структурными характеристиками ЛЖ и некоторыми показателями, отражающими диастолическую функцию сердца. Данные представлены в табл. 4.

При оценке структурных показателей миокарда ГМЛЖ обнаружена у значимой части (40%) обследованных пациентов. Средние значения ИММЛЖ, рассчитанные по формуле ASE, составили $103,52 \pm 26,37$ г/м². Средние значения объема левого предсердия, индексированного к площади поверхности тела, составили $34,6 \pm 16,37$ мл/м². Увеличение данного показателя в целом по группе выявлено у 25% пациентов ($n=15$).

ДД ЛЖ, оцениваемая с помощью метода импульсно-волновой доплерэхокардиографии трансмитрального диастолического потока (ТМДП), была выявлена у большей части обследованных пациентов. Патологические величины показателя Е/А были отмечены у 34% больных ($n=21$), при этом средние значения состави-

ли $1,09 \pm 0,34$. Увеличение показателя IVRT наблюдалось в 87% случаев ($n=52$), и его величина в среднем была патологической – $106,75 \pm 16,34$ мс, DT – в 30% ($n=18$), в среднем составило $205,83 \pm 45,7$ мс. При оценке методом ТМД ДД была обнаружена у 85% пациентов ($n=51$). Средние значения параметров, отражающих диастолическую функцию МЛЖ, были патологически изменены и составили: Em sept. – $7,63 \pm 2,05$ см/с, E/Em sept. – $10,07 \pm 2,65$, Em/Am sept. – $0,77 \pm 0,19$, Em lat. – $9,59 \pm 3,03$ см/с, E/Em lat. – $8,42 \pm 3,56$, Em/Am lat. – $1,07 \pm 0,44$. В целом по группе средние показатели Em ав. и E/Em ав. составили $8,43 \pm 2,55$ и $9,05 \pm 3,13$ см/с соответственно.

Обсуждение

Большая часть включенных в исследование пациентов считали себя «здоровыми» и не были информированы о наличии у них нарушений липидного, углеводного обмена, а также повышенного АД. Наличие признаков абдоминального ожирения расценивалось обследованными лицами как «физиологическая норма». У 57% пациентов была впервые диагностирована АГ 1-й степени. По данным исследования ЭССЕ-РФ, осведомленность населения Российской Федерации о наличии у них АГ составляет в среднем 70%, а контролируют АД лишь 1/3 женщин и 14,4% мужчин [7]. АГ является изолированной нозологией, но редко существует отдельно от других факторов риска ССЗ и ССО. Так, результаты Фре-

мингемского исследования показали, что АГ изолированно протекает менее чем у 20% больных [8]. Вместе с тем у пациентов с МС наличие АГ является патогенетически обусловленным, а также следствием ИР, компенсаторной гиперинсулинемии (ГИ) и сформировавшейся эндотелиальной дисфункции. В условиях ИР нарушается функция эндотелия, который является одним из главных органов-мишеней при ИР. В нашей работе проводилось определение уровня эндотелиальных вазоактивных медиаторов как маркеров эндотелиальной дисфункции. Пациентов с МС по сравнению с группой контроля, куда вошли здоровые добровольцы, отличали повышенные уровни вазоконстрикторов – тромбоксана B_2 и ЭТ-1. Уровень метаболитов мощного вазодилатора NO в исследуемой группе существенно не отличался от группы контроля, а концентрация 6-кето-ПГФ $_1\alpha$ в группе МС значимо превышала таковой в группе здоровых лиц. В литературе имеются данные, свидетельствующие, что для пациентов с МС характерен повышенный уровень вазоконстрикторов [9]. В клинических исследованиях повышенная концентрация ЭТ-1 и тромбоксана B_2 определялась в плазме крови людей с ожирением и у пациентов с СД [10–12], при этом показано, что адипоциты тучных людей способствуют высвобождению ЭТ-1 в 2,5 раза больше, чем адипоциты лиц с нормальной МТ [13]. С другой стороны, при определении уровня вазодилаторов у пациентов с ИР в ряде работ выявлено его снижение, а в других – нормальный или повышенный уровень последних [14, 15]. Такие противоречивые данные могут быть обусловлены разной степенью выраженности дисфункции эндотелия. В исследовании российских ученых продемонстрированы значимые различия в выработке вазодилаторов у тучных лиц в зависимости от степени ожирения. Так, у пациентов с избыточной МТ выявлен высокий уровень метаболитов NO, нарастание степени ожирения сопровождалось достоверным снижением концентрации последнего [16]. У больных с МС без СД еще сохраняются механизмы компенсации, за счет которых увеличивается продукция вазодилаторов, в частности NO, как ответ на повышенную выработку вазоконстрикторов, так и активацию свободнорадикальных процессов. С течением времени и усилением ИР, с развитием новых патологических состояний компенсаторные механизмы истощаются и повышенный уровень вазодилаторов постепенно снижается, в итоге становясь ниже нормальных значений [17]. Этим можно объяснить результаты, полученные в нашей работе. Нормальный уровень метаболитов NO у пациентов с МС, возможно, обусловлен сохранной компенсаторной реакцией эндотелия. Повышение базальной концентрации 6-кето-ПГФ $_1\alpha$, очевидно, является также компенсаторным механизмом, направленным на усиление вазодилатации в ответ на высокие уровни вазоконстрикторов – ЭТ-1 и тромбоксана B_2 .

Несмотря на удовлетворительное самочувствие (большинство субъективно не ощущали повышенных цифр АД), около 1/3 обследованных пациентов с МС уже имели ПОМ, что, как известно и доказано множеством исследований, значительно повышает риск развития ССО [18]. Так, в 1/3 случаев выявлялись признаки субклинического атеросклероза: у 30% – атеросклеротические бляшки СА, у 35% – увеличение ТИМ СА. Ряд исследований подтверждает достаточно высокую встречаемость субклинического атеросклероза среди взрослого населения, которая составляет в среднем 35–40% [19]. Доказано, что даже при отсутствии клинических проявлений наличие атеросклеротического поражения СА увеличивает риск развития ССО [20]. Нами был проведен корреляционный анализ в отношении показателя ТИМ СА. Были выявлены положительные взаимосвязи средней силы для ТИМ СА с возрастом, длительностью АГ, рядом параметров СМАД. По мнению многих авторов, возраст является одним из ведущих факторов, определяющих увеличение

ТИМ СА. Ассоциация АГ с увеличением ТИМ СА также показана во многих работах. Так, в исследовании PHYLLIS (Plaque HYPertension Lipid Lowering Italian Study) убедительно доказана связь САД и ПАД с ТИМ у пациентов с АГ и умеренной гиперхолестеринемией [21]. Ожидаемые корреляции ТИМ были отмечены с показателями липидного обмена: отрицательные – с уровнем ХС ЛПВП, положительные – с уровнем ТГ. Представляют интерес выявленные положительные взаимосвязи ТИМ с выраженностью висцерального ожирения, уровнем постпрандиального ИРИ, а также с концентрацией ЭТ-1. Установлено, что по мере увеличения ИМТ достоверно усиливается взаимосвязь последнего с ТИМ СА. В работах S.Hank Juo и соавт. было показано, что у молодых людей ТИМ ОСА больше в тех случаях, когда имеют место компоненты МС, такие как ожирение и нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) [22]. В исследовании R.Kawamoto и соавт. с участием 918 больных было установлено, что увеличение риска возникновения атеросклеротического поражения сосудов при СД и МС связано не с гипергликемией, как считалось ранее, а с ГИ. Показана тенденция к увеличению показателя ТИМ у пациентов с ГИ в зависимости от ее уровня и наличия НТГ [23]. В ряде работ показано, что изолированная ГИ не увеличивает риск развития ишемической болезни сердца, однако этот риск возрастает при сочетании ГИ и гипертриглицеридемии [24]. Установленные в нашем исследовании достоверные взаимосвязи ТИМ СА как с уровнем ИРИ, так и ТГ у больных с МС подтверждают взаимное влияние ГИ и гипертриглицеридемии на развитие и потенцирование атеросклеротического процесса.

Исходно признаки ГМЛЖ, оцениваемые по показателю ИММЛЖ, были выявлены практически у 1/2 (40%) обследованных пациентов. Известно, что определение ГМЛЖ является неотъемлемым параметром для стратификации риска пациентов с АГ, а ее наличие – значимым прогностически неблагоприятным фактором развития ССО и смертности [6]. Важно отметить, что включенные в исследование пациенты имели 1-ю степень АГ, однако практически каждый второй уже имел признаки ГМЛЖ, что может быть обусловлено, по нашему мнению, негативным вкладом метаболических нарушений, таких как ИР и ГИ. Данная гипотеза находит подтверждение в ряде экспериментальных и клинических исследований. В GUBBIO Study подгруппа лиц с МС характеризовалась более высоким показателем ИММЛЖ и более высокой распространенностью ГМЛЖ (54,2% vs 25,4% соответственно) по сравнению с подгруппой лиц без МС [25]. Независимая ассоциация МС с ГМЛЖ и субклиническим атеросклерозом была доказана в работах C.Cuspidi и соавт., которые показали, что в общей популяции МС увеличивает риск развития ГМЛЖ более чем в 2,5 раза по сравнению с лицами без метаболических нарушений и абдоминального ожирения [26].

Заключение

Таким образом, результаты нашей работы продемонстрировали высокую частоту ПОМ у пациентов с МС и АГ 1-й степени, что многократно потенцирует риск развития ССЗ, таких как ишемическая болезнь сердца и СД, а также риск ССО. Большинство больных с МС и АГ 1-й степени не осведомлены об имеющихся у них нарушениях и не обращаются за медицинской помощью ни к терапевтам, ни к кардиологам, считая себя «здоровыми людьми», а в реальности относятся уже к группе лиц высокого риска ССО. Необходимо увеличивать информированность населения о негативном влиянии абдоминального ожирения, дислипидемии, АГ, даже 1-й степени. Именно на такой когорте пациентов с МС и АГ 1-й степени наиболее эффективно могут быть реализованы мероприятия не только по вторичной, но и первичной профилактике ССЗ, что является одной из приоритетных задач здравоохранения.

Литература/References

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. Кардиол. вестн. 2015. X (1): 3–30. / Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertonii. Klinicheskie rekomendatsii. Kardiol. vestn. 2015. X (1): 3–30. [in Russian]
2. Ferrara LA, Guida L, Ferrara F et al. Cardiac structure and function and arterial circulation in hypertensive patients with and without metabolic syndrome. J Hum Hypertens 2007a; 21 (9): 729–35.
3. Viazzi F, Leoncini G, Parodi D et al. Impact of Target Organ Damage Assessment in the Evaluation of Global Risk in Patients with Essential Hypertension. J Am Soc Nephrol 2005; 16: S89–S91.
4. Шарипова Г.Х. Особенности поражения органов-мишеней у больных артериальной гипертензией в зависимости от наличия и отсутствия метаболического синдрома. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009. / Sharipova G.Kh. Osobennosti porazheniia organov-mishenei u bol'nykh arterial'noi gipertoniei v zavisimosti ot nalichii i otсутstviia metabolicheskogo sindroma. Dis. ... d-ra med. nauk. M., 2009. [in Russian]
5. Cuspidi C, Meani S, Valerio C et al. Age and target organ damage in essential hypertension: role of the metabolic syndrome. Am J Hypertens 2007; 20 (3): 296–303.
6. Рекомендации экспертов ВНОК по диагностике и лечению МС (2-й пересмотр). Кардиоваск. терапия и профилактика (Прил. 2). 2009; 7 (6). / Rekomendatsii ekspertov VNOK po diagnostike i lecheniiu MS (2-i peresmotr). Kardiovask. terapiia i profilaktika (Pril. 2). 2009; 7 (6). [in Russian]
7. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2014; 13 (4): 4–14. / Boytsov S.A., Balanova Yu.A., Shal'nova S.A. et al. Arterial'naia gipertoniiia sredi lits 25–64 let: rasprostranennost', osvedomlennost', lechenie i kontrol'. Po materialam issledovaniia ESSE. Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2014; 13 (4): 4–14. [in Russian]
8. Stoks JJ, Kannel WB, Wolf PA. Blood pressure as a risk factor for cardiovascular disease. The Framingham study – 30 years of follow-up. Hypertension 1989; 13 (Suppl. 1): 1–13.
9. Mendizábal Y, Llorens S, Nava E. Hypertension in metabolic syndrome: vascular pathophysiology. Int J Hypertens 2013; 2013: 230868. DOI: 10.1155/2013/230868. Epub 2013 Mar 20.
10. Morise T, Takeuchi Y, Kawano M et al. Increased plasma levels of immunoreactive endothelin and von Willebrand factor in NIDDM patients. Diabetes Care 1995; 18 (1): 87–9.
11. Da Silva AA, Kuo JJ, Tallam LS, Hall JE. Role of endothelin-1 in blood pressure regulation in a rat model of visceral obesity and hypertension. Hypertension 2004; 43 (2): 383–7.
12. Graziani F, Biasucci LM, Cialdella P et al. Thromboxane production in morbidly obese subjects. Am J Cardiol 2011; 107 (11): 1656–61.
13. Van Harmelen V, Eriksson A, Åström G et al. Vascular peptide endothelin-1 links fat accumulation with alterations of visceral adipocyte lipolysis. Diabetes 2008; 57 (2): 378–86.
14. Tessari P, Cecchet D, Artusi C et al. Roles of insulin, age, and asymmetric dimethylarginine, on nitric oxide synthesis in vivo. Diabetes 2013; 62 (10): e24–e24.
15. Caimi G, Hopps E, Montana M et al. Evaluation of nitric oxide metabolites in a group of subjects with metabolic syndrome. Diabetes Metab Syndr 2012; 6 (3): 132–5.
16. Куршаков А.А. Инсулинорезистентность и оксид азота на ранней стадии метаболического синдрома. Вестн. Санкт-Петербургской медицинской академии им. И.И.Мечникова. 2009; 2/1 (31): 125–9. / Kurshakov A.A. Insulinorezistentnost' i oksid azota na rannei stadii metabolicheskogo sindroma. Vestn. Sankt-Peterburgskoi meditsinskoi akademii im. I.I.Mechnikova. 2009; 2/1 (31): 125–9. [in Russian]
17. Блинова Н.В., Масенко В.П., Чазова И.Е. Влияние амлодипина и atorvastatina на вазоактивные медиаторы эндотелия у больных с метаболическим синдромом. Системные гипертензии. 2015; 12 (1): 37–43. / Blinova N.V., Masenko V.P., Chazova I.E. Effects of amlodipine and atorvastatin on endothelial vasoactive mediators in patients with metabolic syndrome. Systemic Hypertension. 2015; 12 (1): 37–43. [in Russian]
18. Greenland P, Alpert JS, Beller GA et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines. J Am Coll Cardiol 2010; 56 (25): 50–103.
19. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в Российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2014; 13 (6): 4–11. / Muromtseva G.A., Kontsevaia A.V., Konstantinov V.V. et al. Rasprostranennost' faktorov riska neinfektsionnykh zabolevanii v Rossiiskoi populatsii v 2012–2013 gg. Rezul'taty issledovaniia ESSE-RF. Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2014; 13 (6): 4–11. [in Russian]
20. Pasternak RC, Abrams J, Greenland P et al. 34th Bethesda Conference: Task force # 1-Identification of coronary heart disease risk: is there a detection gap? J Am Coll Cardiol 2003; 41: 1863–74.
21. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG et al. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS – a randomized double-blind trial. Stroke 2004; 35: 2807–12.
22. Hank J, Lin H, Rundek T et al. Genetic and Environmental Contributions to Carotid Intima-Media thickness and obesity phenotypes in the Northern Manhattan Family Study. Stroke 2004; 35: 2243–7.
23. Kawamoto R, Tomita H, Ohtsuka N et al. Metabolic syndrome, diabetes and subclinical atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness. J Atheroscler Thromb 2007; 14 (2): 78–85.
24. Fontbonne A, Schwège E, Cambien F et al. Hypertriglyceridaemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. Results from the 11-year follow-up of the Paris Prospective Study. Diabetologia 1989; 32 (5): 300–4.
25. Ferrara LA, Cardoni O, Mancini M et al. Metabolic syndrome and left ventricular hypertrophy in a general population. Results from the GUBBIO Study. J Hum Hypertens 2007; 21 (10): 795–801.
26. Cuspidi C, Sala C, Lonati L et al. Metabolic syndrome, left ventricular hypertrophy and carotid atherosclerosis in hypertension: a gender-based study. Blood Press 2013; 22 (3): 138–43.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Блинова Наталья Владимировна – лаб.-исследователь отд. гипертензии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: nat-cardio1@yandex.ru

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

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., рук. отд. гипертензии, дир. ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК, и.о. ген. дир. ФГБУ РКНПК

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

Правила подготовки рукописей для авторов

(составлены с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов)

«Системные гипертензии» – официальный научно-практический журнал Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ), публикующий статьи по соответствующей теме. Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых публикуются значимые результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук. Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

В журнале публикуются передовые и оригинальные статьи, краткие сообщения, заметки из практики, лекции, обзоры, письма в редакцию. Общими критериями работ, принимаемых для публикации, являются актуальность, новизна материала и его ценность в теоретическом и/или практическом аспектах. Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией. На основании рецензии и заключения редколлегии рукопись принимается к печати, отклоняется или высылается автору (авторам) на доработку. Редакция оставляет за собой право публиковать принятые к печати статьи в том виде и в той последовательности, которые представляются оптимальными для журнала.

Общие требования к оформлению рукописи

Все материалы следует предоставлять на электронных носителях. Все страницы должны быть пронумерованы. Объем оригинальной статьи не должен превышать 10 страниц машинописного текста, заметок из практики – 5–6 страниц. Объем до 25 страниц допустим для обзоров и лекций.

1. Титульный лист должен содержать:

- название статьи;
- фамилии, полные имена и отчества, место работы и должности всех авторов;
- полное название учреждения и отдела, в котором выполнена работа;
- фамилию, имя, отчество, полный почтовый адрес и e-mail, номера телефонов и факса автора, ответственного за контакты с редакцией и читателями.

2. Статья должна быть завизирована научным руководителем на 1-й странице и иметь сопроводительное письмо на имя главного редактора журнала.

3. На последней странице статьи должны находиться подписи всех авторов. Подпись автора означает его согласие на научное и литературное редактирование статьи и уступку редакции журнала прав на статью в отредактированном виде.

Требования к структурированию и оформлению статей

1. *Заглавие* должно быть информативным (Web of Science это требование рассматривает в экспертной системе как одно из основных). Допускается использование только общепринятых сокращений, при переводе на английский язык не должно быть транслитераций с русского языка, кроме непереводаемых названий собственных имен, приборов и других объектов; также недопустимо использование непереводаемого сленга, известного только русскоговорящим специалистам. Это также касается авторских резюме (аннотаций) и ключевых слов.

2. *ФИО авторов* должны быть приведены на русском и английском языках.

3. *Резюме и ключевые слова* должны быть приведены на русском и английском языках. Структура резюме:

- цель исследования;
- материалы и методы;
- результаты;
- заключение.

Объем резюме – не более 100–250 слов. Под резюме помещаются «Ключевые слова» (от 3 до 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

4. Текст оригинальных исследований должен содержать следующие разделы:

4.1. *Введение*, в котором формулируют цель и необходимость проведения исследования, кратко освещают состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

4.2. *Материалы и методы*. Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), а также упоминаются все методы исследований, применявшихся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках указывают их производителя и страну, где он находится.

4.3. *Результаты*. Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, следует упомянуть только наиболее важные из них. На рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ), за исключением размерности величин, традиционно изме-

ряемых в других системах. Цитаты, химические формулы, таблицы, дозы препаратов должны быть тщательно выверены автором. Необходимо указывать источник цитат в сносках либо в списке литературы.

4.4. *Обсуждение*. Необходимо выделять новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приведенные во «Введении», и подробные данные из раздела «Результаты».

4.5. *Заключение*. Можно включить обоснованные рекомендации и краткие выводы.

5. *Библиография*. Каждый источник – с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляют в порядке цитирования (соответственно ссылкам на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводят в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В список литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, поскольку ознакомление с ними затруднительно.

Библиографическое описание книги или журнальной статьи включает:

- автора(ов);
- название;
- выходные данные.

При авторском коллективе до 4 человек упоминают всех авторов (инициалы после фамилий). Если авторский коллектив более 4 человек, упоминают трех первых авторов и добавляют «и др.» (в иностранном источнике – «et al.»). Пример: Plewan A, Lehmann G, Ndrepega G et al.

В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители. После фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»).

Выходные данные (место издания, название издательства, год издания, страницы) оформляют следующим образом. Журнал: Eur Heart J 1987; 8: 103–113. Книга: М: Медиасфера, 2009; с. 34–59.

При ссылке на главу из книги сначала упоминают авторов и название главы, после точки с заглавной буквы ставят «В:» («In:»), а затем указывают название книги и ее выходные данные.

6. *Оформление таблиц*. Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, следует размещать в сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

7. *Оформление иллюстраций*. Подписи к иллюстрациям состоят из названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям необходимо указывать степень увеличения.

8. *Использование аббревиатур* допускается только после указания полного названия.

9. *Названия препаратов*. В заголовке работы необходимо указать международное название препарата, в тексте можно использовать торговое.

10. *Специальные термины* следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной литературе слова. Ни в коем случае не применять иностранные слова в русском варианте в «собственной» транскрипции.

Права и обязанности сторон

1. Направляя рукопись в редакцию журнала, автор гарантирует, что данная статья не была ранее опубликована и не направлена одновременно в другое издание.

2. Редакция оставляет за собой право в отдельных случаях для соблюдения формата журнала печатать публикации без списка литературы с возможностью получить его в издательстве по e-mail: media@con-med.ru

3. Редакция оставляет за собой право сокращать и править статьи, изменять дизайн графиков, рисунков и таблиц для приведения в соответствие со стандартом журнала, не меняя смысла представленной информации.

4. В случае несвоевременного ответа автора (авторов) на запрос редакции редакция может по своему усмотрению вносить правки в статью или отказать в публикации.

5. Статьи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.

6. Редакция не несет ответственность за достоверность информации, приводимой авторами.

7. Рукописи, не принятые к печати, и рецензии на них авторам не возвращаются.