

Системные Гипертензии

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Systemic Hypertension

OFFICIAL JOURNAL OF THE RUSSIAN SOCIETY OF HYPERTENSION



Камилль Писсарро (1872)

Том 14 | №1 | 2017

Vol. 14 | No. 1 | 2017



Системные Гипертензии

2017, Том 14, №1

**Sistemnye Gipertenzii =
Systemic Hypertension**

2017, Vol. 14, No. 1

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

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



**объединённая
редакция**

«Объединённая редакция»
«Ob'edinyonnaya redaktsiya»

Адрес: 123056, Москва, ул. Юлиуса Фучика, д. 6,
стр. 2, ком. 16, пом. 1, эт. 3

Телефон/факс: +7 (499) 500-38-83

E-mail: or@hpmpr.ru

Медицинский директор: Б.А. Филимонов

Исполнительный директор: Э.А. Батова

Научный редактор издания:

Д.А. Катаев

Научные редакторы:

Д.В. Волкова, С.В. Гончаренко,

М.Б. Капелович, Е.В. Наумова

Арт-директор:

Э.А. Шадзевский

Дизайн и верстка:

Л.А. Капырина



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

Менеджер по работе с ключевыми
клиентами:

Н.А. Зуева (nelly@con-med.ru)

Директор по рекламе: Н.М. Сулова

Менеджеры по рекламе:

А.С. Барина, Е.Д. Кандина, Т.А. Романовская,

А.С. Спирина, С.Ю. Шульгина

Работа с подписчиками:

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

E-mail: subscribe@con-med.ru

Адрес издателя:

117071, Москва, Ленинский пр-т, 16

Адрес типографии:

107023, Москва, ул. Электrozаводская, 21, 16

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

Рег. номер: ПИ №Ф77-63970

Общий тираж 20 тыс. экз.

Учредитель ЗАО «Медицинские издания».

Издание распространяется бесплатно.

Каталог «Пресса России» 39212.

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

Информация на сайте www.hpmpr.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. 2017 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. Galjevich, 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)
Виингмаа М. (Таллинн, Эстония)	Профессор	Margus Viigimaa, prof. (Tallinn, Estonia)
Джумагулова А.С. (Кыргызская Республика)	Профессор, д.м.н.	Ainagul' S. Dzhumagulova (Bishkek, Kyrgyzstan)
Доминичак Анна Ф. (Глазго, Шотландия)	Профессор	Anna F. Dominiczak, prof. (Glasgow, Scotland)
Зелвян П.А. (Армения)	Д.м.н.	Parunak H. Zelveyan (Yerevan, Armenia)
Курбанов Р.Д. (Узбекистан)	Профессор, д.м.н.	Ravshanbek D. Kurbanov (Tashkent, Uzbekistan)
Манчиа Дж. (Милан, Италия)	Профессор	Giuseppe Mancina, 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. Tuev, prof., MD, PhD (Perm, Russia)
Тюрина 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

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с высоким нормальным артериальным давлением в Российской Федерации (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ)

Ю.Е.Ефремова, Е.В.Ощепкова, Ю.В.Жернакова, И.Е.Чазова, Е.Б.Ярвая, С.А.Шальнова, О.П.Ротарь, А.О.Конради, Е.В.Шляхто, С.А.Бойцов

6

Современный подход к лечению больных высокого сердечно-сосудистого риска: возможности комбинированной терапии

З.Н.Бланкова, Н.С.Асланян, Н.Г.Смолянинова, Ф.Т.Агеев

12

Комплексная оценка факторов сердечно-сосудистого риска артериальной гипертензии у коренных и некоренных жителей Горной Шории

Т.А.Мулерова, С.А.Максимов, М.Ю.Огарков

17

Изменения в лечении артериальной гипертензии в Ярославской области: результаты, полученные в результате 4 лет реализации комплексной программы по совершенствованию областной системы оказания медицинской помощи

М.Е.Можейко, А.В.Вигдорчик, С.Я.Ерегин, Н.В.Даниленко, И.М.Климовская, К.Раманатан, Д.Хьюз

23

Митральная недостаточность: систематизация, консервативное и хирургическое лечение

Е.В.Черепанова, М.А.Гуревич

30

КАРДИОПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Влияние антигипертензивной и СИПАП-терапии на маркеры воспалительного ответа и эндотелиальной функции у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна тяжелой степени в сочетании с артериальной гипертензией

Е.М.Елфимова, А.В.Рвачева, М.И.Трипотень, О.В.Погорелова, Т.В.Балахонова, К.А.Зыков, А.Ю.Литвин

37

Баллонная ангиопластика как альтернатива тромбэндартерэктомии при проксимальном типе поражения легочной артерии у больной с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (клинический случай)

Н.М.Данилов, Ю.Г.Матчин, С.Ю.Яровой, А.Ю.Демченкова, И.Е.Чазова

41

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Возможности фиксированной комбинации высокоселективного β -адреноблокатора биспролола и антагониста кальция амлодипина (Конкор® АМ) в лечении артериальной гипертензии у больных с метаболическими нарушениями

Ю.В.Жернакова, Т.В.Мартынюк, О.А.Архипова, М.О.Азимова, А.Н.Рогоза, И.Е.Чазова

45

ОБЗОРЫ

Блокатор рецепторов ангиотензина телмисартан: эффективность, безопасность и актуальность клинического применения

М.Л.Максимов, О.В.Дралова

51

Хроническая болезнь почек и сердечно-сосудистые осложнения: фокус на центральное артериальное давление

И.Т.Муркамилов, К.А.Айтбаев, И.С.Сабилов, В.В.Фомин, Ф.А.Юсупов

58

Дигидропиридиновые антагонисты кальция: осознанный выбор

О.Д.Остроумова, В.В.Викентьев, А.Г.Абросимов, Е.А.Смолярчук

61

CONTENTS

CARDIOLOGY

Cardiovascular risk factors in people with high normal blood pressure in Russian population (based on data obtained in ESSE-RF epidemiological study)

Yu.E.Efremova, E.V.Oshchepkova, Yu.V.Zhernakova, I.E.Chazova, E.B.Iarovaia, S.A.Shalnova, O.P.Rotar, A.O.Konradi, E.V.Shliakhto, S.A.Boitsov

[Original article] 6

Treatment of patients with high cardiovascular risk: a modern view on combined therapy

Z.N.Blankova, N.S.Aslanian, N.G.Smolianinova, F.T.Ageev

[Original article] 12

Comprehensive assessment of cardiovascular risk factors of arterial hypertension in indigenous and non-indigenous inhabitants of Mountain Shoria

T.A.Mulerova, S.A.Maksimov, M.Yu.Ogarkov

[Original article] 17

Arterial hypertension treatment changes in Yaroslavl region: results obtained after 4 years of complex program of regional healthcare system's improvement implementation

M.E.Mozheyko, A.V.Vigdorchik, S.Ya.Eregina, N.V.Danilenko, I.M.Klimovskaya, K.Ramanathan, D.Hughes

[Original article] 23

Mitral insufficiency: systematization, conservative and surgical treatment

E.V.Cherepanova, M.A.Gurevich

[Article] 30

CARDIOPULMONOLOGY

The effect of antihypertensive therapy and CPAP therapy on inflammatory and endothelial dysfunction markers levels in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome in association with arterial hypertension

E.M.Elifimova, A.V.Rvacheva, M.I.Tripoten, O.V.Pogorelova, T.V.Balakhonova, K.A.Zykov, A.Yu.Litvin

[Original article] 37

Balloon angioplasty as an alternative to thromboendarterectomy for proximal pulmonary artery obstruction in a patient with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a case report

N.M.Danilov, Yu.G.Matchin, S.Yu.Iarovoi, A.Yu.Demchenkova, I.E.Chazova

[Short survey] 41

METABOLIC DISTURBANCES

Fixed combination of highly selective β -adrenoblocker bisoprolol and calcium antagonist amlodipine (Concor[®] AM) for arterial hypertension treatment in metabolic disorder patients

Yu.V.Zhernakova, T.V.Martyniuk, O.A.Arkipova, M.O.Azimova, A.N.Rogoza, I.E.Chazova

[Original article] 45

REVIEWS

Angiotensin receptor blocker telmisartan: efficacy, safety and relevance of clinical application

M.L.Maksimov, O.V.Dralova

[Review] 51

Chronic kidney disease and cardiovascular events: a focus on central blood pressure

I.T.Murkamilov, K.A.Aitbaev, I.S.Sabirov, V.V.Fomin, F.A.Yusupov

[Review] 58

Dihydropyridine calcium antagonists: conscious choice

O.D.Ostroumova, V.V.Vikentev, A.G.Abrosimov, E.A.Smoliarchuk

[Review] 61

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с высоким нормальным артериальным давлением в Российской Федерации (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ)

Ю.Е.Ефремова¹, Е.В.Ощепкова¹, Ю.В.Жернакова¹, И.Е.Чазова¹, Е.Б.Ярлова^{1,2}, С.А.Шальнова³, О.П.Ротарь⁴, А.О.Конради⁴, Е.В.Шляхто⁴, С.А.Бойцов³

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

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова». 119192, Россия, Москва, Ломоносовский пр., д. 31, корп. 5;

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

⁴ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2

Введение. По данным многочисленных исследований, высокое нормальное артериальное давление (ВНАД), в особенности сопряженное с наличием нескольких факторов риска, приводит к развитию артериальной гипертонии (АГ), но исследований распространенности ВНАД в российской популяции на настоящий момент проведено недостаточно.

Цель – изучить распространенность ВНАД в зависимости от половозрастных характеристик и его ассоциации с традиционными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в популяционной выборке взрослого населения 12 городов и одной республики России по данным исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации).

Материалы и методы. Проанализированы данные, полученные в рамках исследования ЭССЕ-РФ, из 12 городов и одной республики РФ (n=21 887) среди лиц 25–64 лет. Была выделена группа, состоящая из 12 897 человек (41% мужчины, 59% женщины), не принимающих антигипертензивную терапию и/или статины. Выполнено разделение в зависимости от уровня артериального давления (АД) на 3 группы: 1-я – 7095 пациентов с нормальным АД; 2-я – 2415 человек с ВНАД (130–139/85–89 мм рт. ст.); 3-я – 3387 больных АГ. В группах исследования был проведен детальный анализ факторов риска развития ССЗ, таких как наследственная предрасположенность, ожирение, сахарный диабет (СД) ишемическая болезнь сердца (ИБС), уровень липопротеидов низкой и высокой плотности (ЛПНП, ЛПВП) и глюкозы.

Результаты. Распространенность ВНАД составила 19% (22% – среди мужчин, 16% – среди женщин). У мужчин ВНАД встречается чаще в более молодых возрастных группах (<45 лет), у женщин частота встречаемости коррелирует с возрастом. Лица с ВНАД имеют большее число и выраженность факторов риска развития ССЗ по сравнению с лицами с нормальным АД. По данным многофакторного анализа наличие ВНАД ассоциировалось с ожирением – отношение шансов от 1,32 (95% доверительный интервал – ДИ) до 1,7 (95% ДИ), полом – отношение шансов от 1,54 (95%ДИ) до 3,89 (95% ДИ), уровнем липидов (кроме ЛПВП) и глюкозы крови. Четкой взаимосвязи между наличием ВНАД и отягощенным семейным анамнезом, наличием СД и ИБС выявлено не было.

Заключение. Результаты работы продемонстрировали актуальность проблемы ВНАД в РФ, что требует проведения дальнейших исследований в данном направлении и выделения лиц с ВНАД для контроля факторов риска развития ССЗ.

Ключевые слова: высокое нормальное артериальное давление, артериальная гипертония, артериальное давление, эпидемиологическое исследование, факторы риска.

✉intalia8@yandex.ru

Для цитирования: Ефремова Ю.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. и др. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с высоким нормальным артериальным давлением в Российской Федерации (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). Системные гипертензии. 2017; 14 (1): 6–11.

Cardiovascular risk factors in people with high normal blood pressure in Russian population (based on data obtained in ESSE-RF epidemiological study)

[Original article]

Yu.E.Efremova¹, E.V.Oshchepkova¹, Yu.V.Zhernakova¹, I.E.Chazova¹, E.B.Iarovaia^{1,2}, S.A.Shalnova³, O.P.Rotary⁴, A.O.Konradi⁴, E.V.Shliakhto⁴, S.A.Boitsov³

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

²M.V.Lomonosov Moscow State University. 119192, Russian Federation, Moscow, Lomonosovskii pr., d. 31, corp. 5;

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

⁴V.A.Almazov North-West Federal Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 197341, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Akkuratova, d. 2

✉intalia8@yandex.ru

For citation: Efremova Yu.E., Oshchepkova E.V., Zhernakova Yu.V. et al. Cardiovascular risk factors in people with high normal blood pressure in Russian population (based on data obtained in ESSE-RF epidemiological study). Systemic Hypertension. 2017; 14 (1): 6–11.

Abstract

Introduction. High normal blood pressure (HNBP) is reported to result in arterial hypertension (AH), especially when associated with various risk factors. Still only few studies on HNBP prevalence in Russian population have been carried out.

Objective. To study the prevalence of HNBP and its association with age, gender, and traditional cardiovascular risk factors (CVRFs) in adult population of 12 regions of Russia. The study is based on data obtained in ESSE-RF (Epidemiology of Cardiovascular Diseases in Different Regions of Russian Federation) study.

Materials and methods. The analysis of data obtained in ESSE-RF study, which included 21 887 patients aged 25–64 years, was performed. The group of patients not taking antihypertensive and/or statin therapy (n=12 897, 41 % male, 59% female) was selected for the analysis. The patients were divided into 3 groups according to blood pressure (BP) levels. The first group included 7095 patients with normal BP, the second group included 2415 patients with HNBP (130–139/85–89 mmHg), the third – 3387 patients with AH. A detailed analysis of CVRFs was performed, including family history, obesity, diabetes mellitus (DM), ischemic heart disease (IHD), low density lipoprotein (LDL) and cholesterol levels, and glucose level.

Results. The prevalence of HNBP was 19% (22% in male population, 16% in female). The prevalence rates were higher in younger age male groups (< 45 years); in female groups the prevalence rates correlated with age. The patients with HNBP had more CVRFs than ones with normal BP. According to multivariate analysis, HNBP was associated with obesity with odds ratio (OR) from 1.32, (95% confidence interval [CI]), to 1.7 (95% CI); gender with OR from 1.54 (95% CI) to 3.89 (95% CI); high LDL and cholesterol levels, and high glucose levels. No direct relation between HNBP and positive family history, DM or IHD was found.

Conclusion: The study demonstrates that HNBP is a relevant issue in Russia that requires further research. It also illustrates the necessity of targeting the individuals with HNBP in order to control CVRFs.

Key words: high normal blood pressure, arterial hypertension, blood pressure, epidemiological study, risk factors.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из проблем здравоохранения во всем мире. АГ является как самостоятельным заболеванием, так и фактором риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – инфаркта миокарда, инсульта и ишемической болезни сердца (ИБС) [1].

Распространенность АГ в мире различна и составляет от 27% в Иране до 67% в Польше, в среднем в развитых странах – 41% [2, 3]. В Российской Федерации распространенность АГ также составляет порядка 42% [4].

Уровень артериального давления (АД), равный и более 140/90 мм рт. ст., во всем мире является общепризнанной границей наличия АГ, а достижение целевого АД ниже этих цифр достоверно снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Интерес представляет уровень АД, равный 130–139/85–89 мм рт. ст., который, согласно современным рекомендациям, определяется как высокое нормальное АД (ВНАД). В европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ от 2007 г. [5] предлагалось начинать медикаментозное лечение при ВНАД у больных высоким и очень высоким риском, обусловленном диабетом, ССЗ или почечными заболеваниями. Однако в документе 2009 г. [6] сказано, что доказательства обоснованности такого раннего вмешательства недостаточны. В современных рекомендациях, как российских [7], так и европейских [8], лечение ВНАД не рекомендовано: «Пока не будут получены достаточные доказательства, не рекомендуется назначать антигипертензивную терапию при высоком нормальном АД». По данным многочисленных исследований ВНАД, в особенности сопряженное с наличием нескольких ФР, приводит к развитию АГ и сердечно-сосудистых осложнений, что делает актуальным вопрос о тактике ведения таких лиц [9–11].

Эксперты Всемирной организации здравоохранения выделяют модифицируемые и немодифицируемые ФР развития ССЗ (пол, возраст, отягощенная по ССЗ наследственность). К основным модифицируемым ФР, достоверно повышающим смертность населения в европейских странах, в порядке их приоритетного распределения относят АГ, гиперхолестеринемия, курение, ожирение, низкое потребление овощей и фруктов, гиподинамию и чрезмерное потребление алкоголя.

Изучению распространенности ВНАД и разных комбинаций ФР было посвящено большое количество исследований, однако на российской популяции имеются единичные анализы.

Целью работы явилось изучение распространенности ВНАД в зависимости от половозрастных характеристик и его ассоциации с традиционными ФР развития ССЗ в популя-

ционной выборке взрослого населения 12 городов и одной республики России по данным исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний в Регионах Российской Федерации).

Материалы и методы

Проанализированы результаты, полученные в рамках исследования ЭССЕ-РФ, в котором участвовали следующие организации: ФГБУ ГНИЦ ПМ, ФГБУ РКНПК, ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А.Алмазова».

Данные были получены из 12 городов и одной республики РФ (Волгоград, Вологда, Воронеж, Владивосток, Иваново, Кемерово, Красноярск, Оренбург, Самара, Томск, Тюмень, Санкт-Петербург и республика Северная Осетия – Алания) с различными климатогеографическими, экономическими и демографическими характеристиками, среди лиц 25–64 лет (n=21 887: мужчин – 8357 и женщин – 13 530). Эпидемиологическое исследование проводилось в период с октября 2012 по май 2014 г.

В работе использовалась систематическая стратифицированная многоступенчатая случайная выборка, сформированная по территориальному принципу на базе лечебно-профилактических учреждений по методу L.Kish [12].

Выборка, согласно протоколу исследования, формировалась в 3 этапа – последовательный отбор муниципальных лечебно-профилактических учреждений, врачебных участков и домовладений в каждом регионе, участвующем в исследовании [13]. Обследование населения по программе кардиологического скрининга проводили в утренние часы. Все измере-

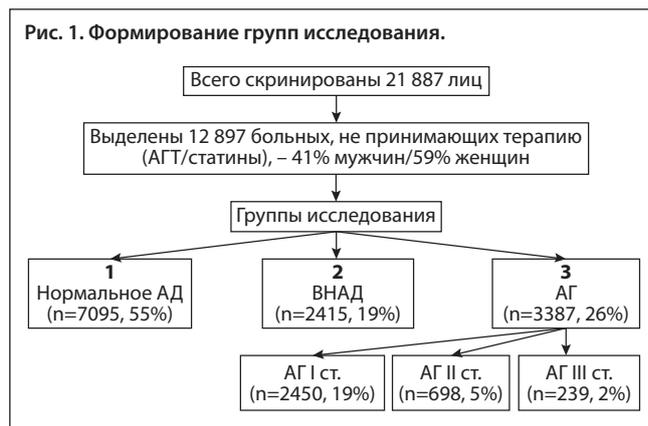


Таблица 1. Структура больных в рамках исследования ЭССЕ-РФ, не принимающих терапию

Возрастные группы, лет	Пол	1-я группа (нормальное АД)		2-я группа (ВНАД)		3-я группа (АГ)		Всего
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	
25–34	Мужчины	981	56,94	413	23,97	329	19,09	1723
	Женщины	1685	85,45	171	8,67	116	5,88	1972
	Всего	2666	72,15	584	15,81	445	12,04	3695
35–44	Мужчины	619	48,63	296	23,25	358	28,12	1273
	Женщины	1330	72,28	253	13,75	257	13,97	1840
	Всего	1949	62,61	549	17,64	615	19,76	3113
45–54	Мужчины	449	35,33	265	20,85	557	43,82	1271
	Женщины	1115	51,31	439	20,2	619	28,49	2173
	Всего	1564	45,41	704	20,44	1176	34,15	3444
55–64	Мужчины	295	30,13	199	20,33	485	49,54	979
	Женщины	621	37,27	379	22,75	666	39,98	1666
	Всего	916	34,63	578	21,85	1151	43,52	2645
Всего		7095		2415		3387		12897

ния осуществлялись персоналом, владеющим эпидемиологическими методами исследования в кардиологии. Проводился опрос по стандартному вопроснику, осмотр с измерением АД и антропометрических показателей, определение содержания в плазме крови липидов, глюкозы, креатинина и регистрация электрокардиограммы (подробно см. в статье И.Е.Чазовой и соавт. [14]).

В скрининге приняли участие 21 887 лиц, из них была выделена группа ($n=12\ 897$) не использующих антигипертензивную терапию (АГТ) и/или статины (41% мужчины/59% женщины), данные о них были доступны для анализа по всем изучаемым показателям. Выполнено разделение в зависимости от уровня АД на 3 группы. В итоговый анализ были включены 7095 больных с нормальным АД <129/84 мм рт. ст. – 1-я группа; 2415 лиц с ВНАД (130–139/85–89 мм рт. ст.) – 2-я группа; 3387 больных АГ – 3-я группа (рис. 1).

Половозрастная структура включенных в исследование пациентов представлена в табл. 1.

В 1-й группе, среди нормотоников, преобладали лица молодого возраста, соотношение женщины/мужчины составило 2:1. Во 2-й группе – ВНАД – лица по возрастным декадам распределялись относительно равномерно, при этом в более молодом возрасте мужчин было больше, в отличие от возрастной декады 45–64 лет, где преобладали женщины. В 3-й группе – гипертонии – преобладали лица более старших возрастных групп, среди которых женщин было несколько больше, напротив, в более молодых возрастных группах преобладали мужчины.

В группах исследования был проведен анализ следующих ФР ССЗ: общий холестерин (ХС) >4,9 ммоль/л, ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) >3 ммоль/л, ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) <1 ммоль/л у мужчин и ХС ЛПВП <1,2 ммоль/л у женщин, триглицериды (ТГ) >1,7 ммоль/л, глюкоза в плазме натощак 5,6 ммоль/л, ожирение (индекс массы тела – ИМТ) ≥ 30 кг/м², абдоминальное ожирение (окружность талии – ОТ) ≥ 102 см у мужчин и ОТ ≥ 88 см у женщин), семейный анамнез ранних ССЗ (менее 55 лет у мужчин, менее 65 лет у женщин). Кроме того, было оценено наличие субклинического поражения органов-мишеней – хроническая болезнь почек с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD и наличие ССЗ (ИБС): инфаркт миокарда, стенокардия, коронарная реваскуляризация в анамнезе – и сахарного диабета – СД (глюкоза плазмы натощак 7,0 ммоль/л и выше или прием сахароснижающих препаратов).

По результатам выполненного исследования с использованием пакета компьютерных программ Microsoft Access сформирована база данных EsseMain.mdb, структура которой разработана специалистами ФГБУ ГНИЦ ПМ.

Расчет статистических данных был проведен при помощи программного обеспечения Statistica 10.0 и SPSS 14.0.

Для описания параметров липидного состава и глюкозы в плазме крови, а также клинико-демографических параметров, таких как ИМТ и ОТ, в каждой из исследуемых групп указаны средние и стандартные отклонения, кроме уровня ТГ, для которого приведены медиана 25 и 75% квантили.

Шансом в каждой группе пациентов называлась вероятность наличия исследуемого признака к вероятности его отсутствия. Для построения 95% доверительного интервала (ДИ) и точечной оценки отношения шансов (ОШ) применяли бинарную логистическую регрессионную модель. ОШ являлось статистически значимым, если ДИ 95% для ОШ не включал единицу. В исследовании представлены ОШ для одно- и многофакторных бинарных логистических регрессионных моделей.

Уровень зависимости при проверке статистических гипотез в связи с достаточно большими объемами выборок принимали равным 0,01.

Результаты и их обсуждение

Распространенность ВНАД (среди лиц, не принимающих АГТ и/или статины) составила 19% (22% – мужчины, 16% –

женщины). Больные по возрастным декадам распределялись неравномерно, в более молодом возрасте мужчин было больше – 24% (женщин 9%) в отличие от возраста 45–64 лет, где несколько преобладали женщины 22% (мужчины 20%).

Полученные данные отличаются от зарубежных. По данным литературы, распространенность ВНАД выше и составляет порядка 30%: в США среди лиц старше 20 лет – 31% (39% – мужчины, 23% – женщины) [15]; в Японии среди лиц от 18 до 90 лет – 35% – мужчины, 32% – женщины [16]. Наибольшая распространенность регистрируется в Израиле среди военнослужащих в возрасте от 20 до 50 лет – 48,9% (50,6% – мужчины, 35,9% – женщины) [17]. Несколько ниже в Турции – 14,5% (16,8% – мужчины, 12,6% – женщины) [18]. Таким образом, в мире распространенность ВНАД выше, чем в данном исследовании, однако в подавляющем большинстве работ отсутствуют сведения о приеме антигипертензивных препаратов среди лиц, включенных в исследование, в связи с чем может быть некоторое завышение полученного показателя за счет включения лиц с уже имеющейся АГ. Тенденция к преобладанию среди лиц с ВНАД мужчин соответствует литературным данным.

В российском исследовании ЭПОХА-АГ, где были дважды обследованы 19 503 респондента старше 10 лет в 2002 и 2007 г., распространенность ВНАД составила 13,7 и 16,9% соответственно. Было установлено, что максимальное число лиц с ВНАД встречалось в возрастной группе от 40 до 59 лет [19]. Эта закономерность имела в 2002 г. и сохранилась в 2007 г. Таким образом, наблюдается увеличение числа лиц с ВНАД с 2007 до 2014 г., в исследовании ЭПОХА-АГ в 2002 г. – 13,7%, 2007 г. – 16,9%, в 2012–2014 гг. – 19%.

В нашей работе был проведен детальный анализ ФР среди выделенной когорты больных, не принимающих терапию. Выявлено, что у лиц с ВНАД уровень общего ХС, ХС ЛПНП, ТГ и глюкозы был статистически значимо выше по сравнению с пациентами с нормальным АД и статистически значимо ниже по сравнению с гипертониками ($p < 0,0001$) (табл. 2). Статистически достоверных различий по уровню ХС ЛПВП между больными АГ и пациентами с ВНАД получено не было ($p = 0,98$). Уровень ХС >4,9 ммоль/л в 1-й группе регистрировался в 49% случаев, 2-й – 61%, 3-й – 69%. Значение ХС ЛПНП >3 ммоль/л в 1-й группе регистрировалось в 50% случаев, 2-й – 64%, 3-й – 71%. Уровень ХС ЛПВП <1 ммоль/л у мужчин и ХС ЛПВП <1,2 ммоль/л у женщин в 1-й группе регистрировался в 17,2% случаев, 2-й – 17,6%, 3-й – 17%. Значение ТГ >1,7 ммоль/л в 1-й группе регистрировалось в 15% случаев, 2-й – 24%, 3-й – 32%. Повышение уровня глюкозы плазмы крови натощак более 5,6 ммоль/л в 1-й группе регистрировалось в 11% случаев, во 2-й – 22%, 3-й – 32%.

В Японском эпидемиологическом исследовании ВНАД также ассоциировалось с наличием дислипидемии и гипергликемии [16], схожие данные были получены и в Бразилии, где у лиц с ВНАД было выявлено повышенное содержание всех липидов, кроме ХС ЛПВП и уровня глюкозы [20], что согласуется с результатами нашего исследования.

Были изучены параметры ожирения, в результате показано, что ИМТ в 1-й группе в среднем составил 25,35±4,82 кг/м², во 2-й – 27,66±5,17 кг/м² и 3-й – 29,35±5,55 кг/м², различия оказались статистически значимыми ($p < 0,0001$); рис. 2. Значение ИМТ >30 кг/м² в 1-й группе регистрировалось в 15% случаев, 2-й – 28%, 3-й – 41%. Схожая тенденция наблюдалась и при анализе ОТ: у лиц 2-й группы он был статистически значимо выше, чем в 1-й группе, и ниже, чем в 3-й ($p < 0,0001$); табл. 3. Значение ОТ ≥ 102 см у мужчин в 1-й группе выявлено у 10%, 2-й – 17%, 3-й – 39%; у женщин ОТ ≥ 88 см в 1-й группе – 23%, 2-й – 44%, 3-й – 54%.

Полученные нами данные согласуются с результатами многих исследований, свидетельствующих о связи ВНАД и показателей ожирения [16, 21, 22].

При анализе других ФР развития ССЗ оказалось, что ВНАД ассоциировалось с наличием и степенью выраженности боль-

Таблица 2. Уровни липидов и глюкозы крови в исследованных группах

Группы исследования	ХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХС ЛПНП, ммоль/л	ХС ЛПВП, ммоль/л	Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л
1-я	5,07±1,09	0,98 (0,72; 1,38)	3,1±0,95	1,43±0,35	4,9±1,01
2-я	5,36±1,1	1,18 (0,84; 1,68)	3,37±0,97	1,4±0,36*	5,22±1,27
3-я	5,61±1,15	1,32 (0,95; 1,9)	3,58±1,0	1,4±0,36*	5,48±1,53

Примечание. Приводится для дисперсного анализа ANOVA; **p*-значение для критерия Тьюки в случае неравных групп при множественном сравнении средних оказалось меньше 0,01, поэтому здесь и в табл. 3 отмечены именно те случаи, где не было выявлено статистически значимых различий.

шинства ФР. Так, семейный анамнез в 1-й группе был отягощен в 26,16% случаев, во 2-й уже у 1/3 лиц – 29,07%, а в 3-й группе у 35,95%, различия статистически достоверны ($p < 0,0001$).

СКФ (по формуле MDRD) в 1-й группе составила 97,39±18,17 мл/мин/1,73 м², во 2-й группе – ВНАД – 94,38±18,09 мл/мин/1,73 м² и 3-й группе с АГ – 91,35±17,27 мл/мин/1,73 м², статистически значимые различия между группами – $p < 0,0001$. Данные недавно выполненного метаанализа, свидетельствуют, что у пациентов с ВНАД могут нарушаться функция почек и снижаться СКФ, особенно у пожилых [23]. В крупном китайском исследовании у 20 034 пациентов было показано, что относительный риск развития хронической болезни почек при ВНАД на 69% выше, чем у лиц с нормальным АД, т.е. ВНАД является независимым ФР поражения почек [24].

Среди лиц 1-й группы ИБС встречалась в 5,91% случаев, во 2-й – в 7,25%, а в 3-й – в 11,16%, различия статистически значимы ($p < 0,0001$).

СД типа 2, который в 1-й группе встречался в 2,37% случаев, был в 2 раза более распространен во 2-й группе – 4,43% и более чем в 3 раза в 3-й группе – 7,12%, различия статистически значимы ($p < 0,0001$). Связь СД и ВНАД была подтверждена и в эпидемиологическом исследовании Strong Heart Study [25], где было показано, что вероятность возникновения ВНАД и его дальнейшая трансформация в АГ возрастает при наличии СД. В другом популяционном исследовании лица с ВНАД также чаще страдали СД по сравнению с нормотониками [26].

Одной из задач работы было проведение анализа числа ФР в зависимости от величины АД (табл. 4). В результате оказалось, что отсутствие ФР максимально наблюдалось в группе нормального АД, сочетание 1–2 ФР в 50% случаев регистрировалось у лиц с нормальным АД, в группе ВНАД у 38%, а у гипертоников – в 26% случаев. Сочетание 3–4 ФР меньше всего встречалось в 1-й, увеличивалось во 2-й и отмечалось максимальным в 3-й группе исследования, схожая картина отмечалась и при анализе сочетания 5–6 и 7–10 ФР.

В российском исследовании ЭПОХА-АГ был проведен анализ числа ФР на одного респондента [19] и в результате также было показано, что минимальное количество ФР обнаружено у лиц с нормальным АД. Число ФР у пациентов с ВНАД было больше, чем у нормотоников, как в 2002 г., так и в 2007 г., а у больных АГ число ФР было статистически значимо выше, чем в первых двух группах. Также в данном исследовании был выполнен анализ числа ФР по гендерному признаку, и оказалось, что число ФР у мужчин при любом уровне АД было статистически значимо выше, чем у женщин.

На заключительном этапе в нашей работе была проанализирована ассоциация основных ФР развития ССЗ с наличием ВНАД (ОШ) во всех изучаемых возрастных группах по данным одно- и многофакторной модели (табл. 5). Во всех проанализированных возрастных группах выявлена статистически значимая связь между выраженностью ожирения (повышением значения ИМТ) и наличием ВНАД. По данным однофакторного регрессионного анализа ОШ составило от 1,5 (95% ДИ) до 2,6 (95% ДИ), при построении многофакторной регрессионной модели этот показатель также не утра-

Рис. 2. Среднее значение ИМТ в группах исследования.

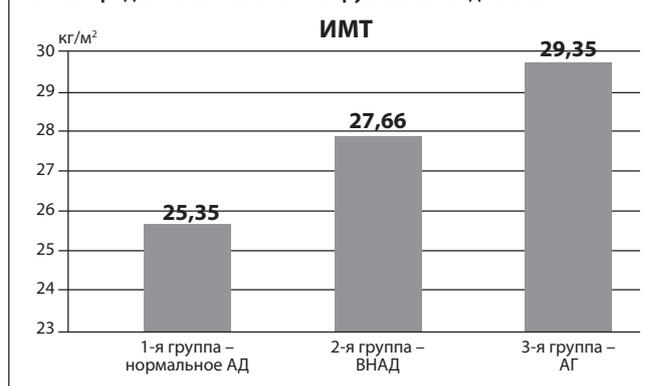


Таблица 3. ОТ в группах исследования

Группы исследования	ОТ, см	
	мужчины*	женщины*
1-я	86,35±11,78	78,7±12,39
2-я	90,9±12,41	85,95±13,49
3-я	95,87±13,06	89,6±14,17

*Статистически значимые отличия между группами.

Таблица 4. Распределение ФР в группах исследования (n=12 792), %

Количество ФР	1-я группа (нормальное АД)	2-я группа (ВНАД)	3 группа (АГ)
0	16,31	5,43	2,38
1–2	49,88	38,05	25,68
3–4	26,32	38,85	40,32
5–6	6,51	14,37	24,25
7–10	0,98	3,3	7,38

Примечание. Сумма процентов по столбцам равна 100%.

тил своей значимости и составил от 1,32 (95% ДИ) до 1,7 (95% ДИ). Показатель абдоминального ожирения – ОТ также продемонстрировал статистически значимую связь с наличием ВНАД во всех возрастных декадах. При построении однофакторной модели в возрасте от 25 до 54 лет и многофакторной модели в возрасте от 25 до 44 лет статистически значимая взаимосвязь с наличием ВНАД выявлена со всеми показателями уровня липидов (кроме ЛПВП) и уровнем глюкозы крови. Наиболее выраженные ассоциации обнаружены между ВНАД и полом – ОШ от 1,51 (95% ДИ) до 4,1 (95% ДИ), особенно у лиц молодого возраста. Связи между наличием ВНАД и отягощенным семейным анамнезом, наличием СД и ИБС выявлено не было.

Результаты многих исследований также свидетельствуют о связи ВНАД с ожирением и/или метаболическим синдро-

Таблица 5. Ассоциация основных ФР развития ССЗ с наличием ВНАД в обследованной выборке

Показатель	1–2-я группа			
	однофакторная модель		многофакторная модель	
	ОШ	95% ДИ	ОШ	95% ДИ
<i>25–34 года</i>				
ЛПНП	1,67	1,39–2,00	1,24	1,05–1,52
ЛПВП	1,11	0,88–1,39	0,91	0,7–1–1,18
ТГ	2,26	1,78–2,86	1,35	1,03–1,76
Глюкоза	2,51	1,93–3,28	1,76	1,3–2,38
ИМТ	2,6	2–3,37	1,7	1,2–2,46
ОТ	1,99	1,54–2,58	1,67	1,17–2,4
Пол	4,1	3,37–4,98	3,89	3,17–4,77
СД	1,72	0,88–3,37	0,93	0,43–1,97
Семейный анамнез	1,21	0,96–1,52	1,04	0,82–1,33
ИБС	0,75	0,4–1,4	0,88	0,46–1,69
<i>35–44 года</i>				
ЛПНП	1,77	1,46–2,16	1,46	1,19–1,8
ЛПВП	1,18	0,9–1,51	1,06	0,82–1,38
ТГ	2,17	1,73–2,73	1,4	1,08–1,8
Глюкоза	2,25	1,75–2,89	1,62	1,22–2,14
ИМТ	2,15	1,72–2,69	1,44	1,06–1,98
ОТ	1,8	1,44–2,25	1,47	1,08–2,0
Пол	2,51	2,07–3,05	2,35	1,91–2,9
СД	1,51	0,8–2,85	0,68	0,34–1,37
Семейный анамнез	0,93	0,75–1,15	0,96	0,76–1,22
ИБС	1,07	0,67–1,69	1,2	0,74–1,94
<i>45–54 года</i>				
ЛПНП	1,21	1,0–1,48	1,13	0,92–1,38
ЛПВП	0,94	0,73–1,2	0,85	0,66–1,11
ТГ	1,29	1,04–1,6	1,07	0,85–1,39
Глюкоза	1,9	1,52–2,38	1,68	1,31–2,15
ИМТ	1,5	1,23–1,84	1,32	1,02–1,71
ОТ	1,41	1,16–1,71	1,32	1,02–1,71
Пол	1,51	1,25–1,82	1,54	1,26–1,89
СД	1,55	0,97–2,47	0,98	0,57–1,67
Семейный анамнез	1,08	0,89–1,3	1,1	0,9–1,34
ИБС	0,88	0,62–1,25	0,85	0,59–1,21
<i>55–64 года</i>				
ЛПНП	0,96	0,74–1,24	0,91	0,71–1,16
ЛПВП	0,89	0,67–1,17	0,79	0,59–1,07
ТГ	1,21	0,95–1,55	1,11	0,86–1,44
Глюкоза	1,51	1,18–1,93	1,33	1,02–1,75
ИМТ	1,74	1,39–2,19	1,38	1,04–1,82
ОТ	1,64	1,32–2,03	1,47	1,13–1,93
Пол	1,08	0,87–1,36	1,2	0,94–1,54
СД	1,39	0,93–2,08	1,04	0,66–1,62
Семейный анамнез	0,76	0,6–0,95	0,79	0,62–1,0
ИБС	0,99	0,97–1,02	0,94	0,7–1,27

Примечание. Жирным шрифтом выделено статистически значимое ОШ, где ДИ не включал единицу.

мом [22, 27–29]. В бразильском исследовании было показано, что ВНАД статистически значимо ассоциировалось с мужским полом, возрастом, массой тела, концентрацией в крови всех фракций липидов (кроме ХС ЛПВП) [20].

Заключение

В работе проанализирована распространенность ВНАД и ФР развития ССЗ в 12 городах и одной республике РФ в рамках исследования ЭССЕ-РФ, а также оценены ассоциации между ФР развития ССЗ и ВНАД.

Распространенность ВНАД составила 19% (22% – мужчины, 16% – женщины). У мужчин ВНАД встречается чаще в более молодых возрастных группах.

Лица с ВНАД имеют большее число и выраженность ФР развития ССЗ по сравнению с лицами с нормальным АД. У пациентов с ВНАД чаще встречается СД и ИБС.

По данным многофакторного анализа наличие ВНАД ассоциировалось с ожирением, полом, уровнем липидов (кроме ЛПВП) и глюкозы крови. Четкой взаимосвязи между наличием ВНАД и отягощенным семейным анамнезом, наличием СД и ИБС выявлено не было.

Данное исследование продемонстрировало актуальность проблемы ВНАД в РФ, что требует проведения дальнейших исследований и выделения лиц с ВНАД для последующего контроля ФР при проведении профилактических осмотров и диспансеризации населения. Необходимо рассмотрение вопроса о проведении суточного мониторинга АД пациентам с ВНАД, в том числе и для исключения наличия маскированной АГ. Вызывает опасение высокая распространенность ФР развития ССЗ у лиц с ВНАД, что диктует необходимость популяризации здорового образа жизни и интенсификации контроля модифицируемых ФР у лиц с ВНАД.

Литература/References

1. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В. Опыт борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России. Аналитический вестн. 2015; 44 (597): 4–8. / Chazova I.E., Oshchepkova E.V. Opyt bor'by s serdечно-sosudistymi zabolevaniyami v Rossii. Analiticheskiy vestn. 2015; 44 (597): 4–8. [in Russian]
2. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S et al. PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) Study investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. JAMA 2013; 310: 959–68.
3. Rahimi K, Emdin CA, MacMahon S. The epidemiology of blood pressure and its worldwide management. Circ Res 2015; 116: 925–36.
4. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В. Итоги реализации Федеральной целевой программы по профилактике и лечению артериальной гипертензии в России в 2002–2012 гг. Вестн. РАМН. 2013; 2: 4–11. / Chazova I.E., Oshchepkova E.V. Itogi realizatsii Federal'noi tselevoy programmy po profilaktike i lecheniiu arterial'noi gipertenzii v Rossii v 2002–2012 gg. Vestn. RAMN. 2013; 2: 4–11. [in Russian]
5. Mancia G, de Backer G, Dominiczak A et al. Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of Arterial Hypertension of the European society of Hypertension (ESH) and of the European society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2007; 28: 1462–536.
6. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E et al. Re-appraisal of European guidelines on hypertension management: a European society of hypertension Task Force document. J Hypertens 2009; 27: 2121–58.
7. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Клинические рекомендации 2013 г.). Кардиологический вестн. 2015; 1: 3–30. / Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertonii (Klinicheskie rekomendatsii 2013 g.). Kardiologicheskii vestn. 2015; 1: 3–30. [in Russian]
8. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2013; 31 (7): 1281–357.
9. Ostchega Y, Yoon SS, Hughes J, Louis T. Hypertension awareness, treatment, and control – continued disparities in adults: United States, 2005–2006.
10. Vasan RS, Larson MG, Leip EP et al. NCHS data brief no Hyattsville. MD: National Center for Health statistics; 2008. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. N Engl J Med 2001; 345: 1291–7.
11. Vasan RS, Larson MG, Leip EP et al. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart study: a cohort study. Lancet 2001; 358: 1682–6.
12. Kish L. Survey Sampling. New York: John Wiley and Sons, 1965.
13. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. Проф Мед. 2013; 6: 25–34. / Nauchno-organizatsionnyi komitet proekta ESSE-RF. Epidemiologiya serdечно-sosudistyykh zabolevanii v razlichnykh regionakh Rossii (ESSE-RF). Obosnovanie i dizain issledovaniya. Prof Med. 2013; 6: 25–34. [in Russian]
14. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. Кардиология. 2014; 10: 4–12. / Chazova I.E., Zhernakova Yu.V., Oshchepkova E.V. i dr. Rasprostranennost' faktorov riska serdечно-sosudistyykh zabolevanii v rossiiskoi populatsii bol'nykh arterial'noi gipertoniei. Kardiologiya. 2014; 10: 4–12. [in Russian]
15. Wang Y, Wang QJ. The prevalence of prehypertension and hypertension among US adults according to the new joint national committee guidelines: new challenges of the old problem. Arch Int Med 2004; 164: 2126–34.
16. Ishikawa Y, Ishikawa J, Ishikawa S et al. Prevalence and determinants of prehypertension in a Japanese general population: the Jichi Medical School Cohort Study. Hypertens Res 2008; 31 (7): 1323–30.
17. Grotto I, Grossman E, Huerta M et al. Prevalence of prehypertension and associated cardiovascular risk profiles among young Israeli adults. Hypertension 2006; 48: 254–9.
18. Erem C, Hachisanoglu A, Kocak M et al. Prevalence of prehypertension and hypertension and associated risk factors among Turkish adults: Trabzon Hypertension Study. J Public Health (Oxf) 2009; 31 (1): 47–58.
19. Фомин И.В., Бадин Ю.В., Поляков Д.С. Предгипертензия: как часто встречается данное состояние сердечно-сосудистой системы у граждан Европейской части России (данные исследования ЭПОХА-АГ, 2002–2007 гг.). Клиническая медицина. 2013; 5 (2): 38–46. / Fomin I.V., Badin Yu.V., Poliakov D.S. Predgipertenzia: kak chasto vstrechaetsya dannoe sostoyanie serdечно-sosudistoi sistema u grazhdan Evropeiskoi chasti Rossii (dannye issledovaniya EPOkHA-AG, 2002–2007 gg.). Klin. meditsina. 2013; 5 (2): 38–46. [in Russian]
20. Nery AB, Mesquita JR, Lugon et al. Prehypertension and cardiovascular risk factors in adults enrolled in a primary care programme. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2011; 18 (2): 233–9.
21. Toprak A, Wang H, Chen W et al. Prehypertension and black-white contrasts in cardiovascular risk in young adults: Bogalusa Heart Study. J Hypertens 2009; 27 (2): 243–50.
22. Kawamoto R, Kohara K, Tabara Y et al. High prevalence of prehypertension is associated with the increased body mass index in community-dwelling Japanese. Tohoku J Exp Med 2008; 216 (4): 353–61.
23. Garofalo C, Borrelli S, Pacilio M et al. Hypertension and Prehypertension and Prediction of Development of Decreased Estimated GFR in the General Population: A Meta-analysis of Cohort Studies. Am J Kidney Dis 2016; 67 (1): 89–97.
24. Xue H, Wang J, Hou J et al. Prehypertension and Chronic Kidney Disease in Chinese Population: Four-Year Follow-Up Study. PLoS ONE 2015; 10 (12): e0144438. DOI:10.1371/journal.pone.0144438.
25. De Marco M, de Simone G, Roman MJ. Cardiovascular and metabolic predictors of progression of prehypertension into hypertension: the Strong Heart Study. Hypertension 2009; 54 (5): 974–80.
26. Liszka HA, Mainous AR, King DE et al. Prehypertension and cardiovascular morbidity. Ann Fam Med 2005; 3: 294–9.
27. Жарский С.Л., Давидович И.М., Афонасков О.В. Предгипертензия и сердечно-сосудистый риск у мужчин молодого возраста в Дальневосточном военном округе. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009; 3: 24–9. / Zharskiy S.L., Davidovich I.M., Afonaskov O.V. Predgipertenzia i serdечно-sosudisty risk u muzhchin molodogo vozrasta v Dal'nevostochnom voennom okruge. Kardiovaskularnaia terapiya i profilaktika. 2009; 3: 24–9. [in Russian]
28. Grassi G, Mancia G. Cardiometabolic risk in high-normal blood pressure state: mechanistic insights. J Hypertens 2009; 27 (Issue 1): 28–30.
29. Wang Z, Zeng X, Chen Z et al. Association of visceral and total body fat with hypertension and prehypertension in a middle-aged Chinese population. J Hypertens 2015; 33 (8): 1555–62.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ефремова Юлия Евгеньевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. координации и мониторинга научных программ ФГБУ РКНПК. E-mail: intalia8@yandex.ru

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

Жернакова Юлия Валерьевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. координации и мониторинга научных программ 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

Яровая Елена Борисовна – д-р мат. наук, каф. теории вероятностей механико-математического фак-та ФГБОУ ВПО «МГУ им. М.В.Ломоносова», ФГБУ РКНПК

Шальнова Светлана Анатольевна – д-р мед. наук, рук. отд. эпидемиологии ХНИЗ ФГБУ ГНИЦ ПМ

Ротарь Оксана Петровна – канд. мед. наук, зав. НИЛ эпидемиологии артериальной гипертензии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А.Алмазова»

Конради Александра Олеговна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. научной-исследовательским отд. артериальной гипертензии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А.Алмазова»

Шляхто Евгений Владимирович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ген. дир. ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А.Алмазова»

Бойцов Сергей Анатольевич – д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ ГНИЦ ПМ

Современный подход к лечению больных высокого сердечно-сосудистого риска: возможности комбинированной терапии

З.Н.Бланкова, Н.С.Асланян, Н.Г.Смолянинова, Ф.Т.Агеев[✉]

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

Актуальность. Недостаточная эффективность терапии несколькими препаратами у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) зачастую обусловлена низкой приверженностью лечению. Одним из важных способов ее повышения является прием фиксированных комбинаций (ФК).

Цель – провести оценку влияния ФК амлодипина + лизиноприла + розувастатина на эластические свойства артерий и уровень маркеров фиброза у пациентов с высоким риском развития ССО.

Материалы и методы. В исследование вошли 66 пациентов с АГ (средний возраст – 66,5 года, 5% мужчин, 95% женщин) с атеросклерозом брахиоцефальных артерий. Определены исходно и через 6 мес приема ФК амлодипина + лизиноприла + розувастатина уровни холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), плечевого и центрального артериального давления (АД), скорость пульсовой волны плечелодыжечной (СПВ_{пл}) и каротидно-фemorальной (СПВ_ф), индекс аугментации (ИА).

Результаты. На фоне проводимого лечения отмечалось статистически достоверное снижение уровня ЛПНП – с 4,1 (3,6; 4,7) до 2,2 (1,8; 2,5) ммоль/л ($p < 0,01$), значений плечевых систолического АД (САД) и диастолического (ДАД) – с 127 (116; 144) до 122 (115; 132) мм рт. ст. ($p < 0,01$) и с 79 (72; 89) до 75 (70; 83) мм рт. ст. ($p < 0,01$) соответственно, центральных САД и ДАД – с 125 (112; 139) до 120 (110; 124) мм рт. ст. ($p < 0,01$) и с 80 (75; 87) до 76 (70; 81) мм рт. ст. ($p < 0,01$) соответственно; артериальной жесткости: динамика СПВ_{пл} – с 13,6 (12,5; 15,9) до 12,9 (11,8; 14,2) м/с ($p < 0,01$) и СПВ_ф – с 11 (9; 12,2) до 9,4 (8,4; 10,2) м/с ($p < 0,01$), ИА – с 31 (25; 35) до 26 (21; 32); $p < 0,05$.

Выводы. Терапия ФК амлодипина + лизиноприла + розувастатина у больных АГ высокого риска ССО сопровождалась достижением целевых значений АД и ЛПНП и уменьшением артериальной жесткости. Для более тщательной оценки эффективности терапии требуется проведение дальнейших исследований.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фиксированная комбинация, антигипертензивная терапия.

[✉]ageev@cardio.ru

Для цитирования: Бланкова З.Н., Асланян Н.С., Смолянинова Н.Г., Агеев Ф.Т. Современный подход к лечению больных высокого сердечно-сосудистого риска: возможности комбинированной терапии. Системные гипертензии. 2017; 14 (1): 12–16.

Treatment of patients with high cardiovascular risk: a modern view on combined therapy

[Original article]

Z.N.Blankova, N.S.Aslianian, N.G.Smolianinova, F.T.Ageev[✉]

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

[✉]ageev@cardio.ru

For citation: Blankova Z.N., Aslianian N.S., Smolianinova N.G., Ageev F.T. Treatment of patients with high cardiovascular risk: a modern view on combined therapy. Systemic Hypertension. 2017; 14 (1): 12–16.

Abstract

Introduction. Lack of efficacy of treatment with several medications in patients with arterial hypertension (AH) and high cardiovascular disease (CVD) risk is often explained by low compliance to treatment. Using combined therapy (CT) is one of the ways to increase compliance.

Objective. To evaluate the influence of CT consisting of amlodipine, lisinopril and rosuvastatin on arterial elastance and serum fibrosis marker levels in patients with high CVD risk.

Materials and methods. The study included 66 patients (mean age 66.5 years, 5% male, 95% female) with atherosclerosis of the brachiocephalic arteries. Serum levels of cholesterol and low density lipoprotein (LDL); brachial and central blood pressure (BP); brachial-ankle and carotid-femoral pulse wave velocity (baPWV and cfPWV, respectively); and augmentation index (AI) were determined initially and after 6 months of CT.

Results. Against the background of CT statistically significant reduction of levels of LDL from 4.1 (3.6; 4.7) to 2.2 (1.8; 2.5) mmol/L ($p < 0.01$); systolic and diastolic brachial BP from 127 (116; 144) to 122 (115; 132) mm Hg ($p < 0.01$) and from 79 (72; 89) to 75 (70; 83) mm Hg ($p < 0.01$), respectively; systolic and diastolic central BP from 125 (112; 139) to 120 (110; 124) mm Hg ($p < 0.01$) and from 80 (75; 87) to 76 (70; 81) mm Hg ($p < 0.01$), respectively; baPWV from 13.6 (12.5; 15.9) to 12.9 (11.8; 14.2) m/s ($p < 0.01$); cfPWV from 11 (9; 12.2) to 9.4 (8.4; 10.2) m/s ($p < 0.01$); and AI from 31 (25; 35) to 26 (21; 32) ($p < 0.05$) was observed.

Conclusion. CT consisting of amlodipine, lisinopril and rosuvastatin resulted in BP and LDL target level achievement and arterial stiffness reduction in patients with AH and high CVD risk. Further research is also necessary to more thoroughly assess efficacy of CT.

Key words: arterial hypertension, combined therapy, antihypertensive therapy.

Нередко пациенты с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО), принимают несколько препаратов без достижения целевых значений артериального давления (АД) и холестерина. Стратегия улучшения этих параметров направлена на достижение главных целей терапии: снижение риска возможных инсультов, инфарктов миокарда и увеличение продолжительности жизни [1]. Успешность терапии напрямую зависит от приверженности лечению. Известно, что одним из факторов ее повышения является применение комбинированных препаратов. На сегодняшний день на фармацевтическом рынке имеется большое количество двух- и трехкомпонентных препаратов для лечения артериальной гипертензии (АГ). Это сочетание разных представителей групп гипотензивных препаратов, доказавших высокую эффективность в снижении риска развития ССО: ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), β -адреноблокаторов, антагонистов кальция, диуретиков.

Важнейшим компонентом терапии больных АГ с высоким/очень высоким риском ССО являются статины. Имеются данные о наличии гиперхолестеринемии у 70% больных АГ в Российской Федерации [2]. Известно также, что терапия статинами способна улучшить прогноз таких пациентов [3]. Эффективность лечения больных АГ оценивается не только уровнем АД и холестерина, но также состоянием органов-мишеней, в частности артериальной стенки. АГ, сахарный диабет, атеросклероз сопровождаются повышением артериальной ригидности. Клиническими исследованиями доказано, что маркеры жесткости артерий, скорость пульсовой волны (СПВ) и индекс аугментации (ИА) являются независимыми предикторами кардиоваскулярной смертности [4, 5]. В основе повышения ригидности стенок артерий лежит их фибротическое изменение. Для оценки тяжести фиброза в настоящее время используются биохимические маркеры коллагенового обмена. Антифибротические свойства описаны у представителей ряда групп гипотензивных препаратов. Наиболее выра-

жены они у ИАПФ и БРА. Имеются также клинические и экспериментальные работы о влиянии на фиброз миокарда у антагонистов кальция и статинов [6].

С учетом результатов описанных исследований представляется возможным потенцирование антифибротических свойств ИАПФ, дигидропиридиновых антагонистов кальция и статинов при одновременном их применении. В связи с этим актуально проведение исследования, посвященного изучению влияния фиксированной комбинации (ФК) антагониста кальция (амлодипина), ИАПФ (лизиноприла) и статина (розувастатина) на артериальную жесткость с оценкой активности маркеров фиброза у пациентов с высоким риском развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний.

Цель работы – в рамках проспективного несравнительного исследования провести оценку влияния ФК амлодипина + лизиноприла + розувастатина на эластические свойства артерий и уровень маркеров фиброза у пациентов с высоким риском развития ССО.

Материалы и методы

Работа проведена на базе научно-диспансерного отдела Института кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК.

В исследование включены 66 мужчин и женщин старше 40 лет с высоким риском осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. В качестве данной категории были выбраны больные с гипертонической болезнью и признаками атеросклероза брахиоцефальных артерий по данным ультразвуковой доплерографии. Длительность наблюдения составила 6 мес. Во время исследования планировалось проведение 4 визитов: скрининговый, через 1, 6 и 12 мес от начала терапии ФК амлодипина + лизиноприла + розувастатина (препарат Эквамер®, производство «Гедеон Рихтер») в дозах 5/10/10 и 5/10/20 мг однократно в сутки. Критерии исключения: ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда или инсульт менее 3 мес назад, острый коронарный синдром, пороки сердца, выраженные нарушения функции печени и почек, злокачественные новообразования, патология, препятствующая проведению сфигмографии (нарушения ритма сердца, электрокардиостимуляция).

Исходно и через 6 мес лечения были проведены следующие исследования: клинический осмотр с определением офисного систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД), электрокардиография, аппланационная тонометрия для определения параметров центрального давления (САД, ДАД и пульсового АД в аорте, ИА) и СПВ на каротидно-феморальном сегменте (СПВ_{кф}) на приборе Sphygmocor (AtcorMedical, Австралия) с использованием высококачественного аппланационного датчика Millar по стандартной методике (прямой способ измерения дистанции), объемная сфигмография с измерением плечелодыжечной СПВ (СПВ_{пл}) на приборе VascaraVS-1000 (FukudaDenshi, Япония) с соблюдением условий, рекомендованных европейскими экспертами (VanBortellLM, 2002), биохимический анализ крови, включая определение уровня общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов, печеночных трансаминаз, креатинфосфокиназы, креатинина. Через 12 мес терапии изучаемой ФК планируется проведение всех указанных методов исследований, а также оценка уровня маркеров фиброза: b-CrossLaps/Serum и P1NP в сыворотке крови (рис. 1).

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программного пакета Statistica 8.0. Вычисление основных параметров распределений для изучаемых показателей: медианы и значений нижнего (25%) и верхнего (75%) квантилей (Q). Нормальным принималось распределение, у которого критерий отличия Колмогорова–Смирнова от теоретически нормального распределения Гаусса по значимости был более 0,05. Внутригрупповое сравнение проводилось с помощью критерия Вилкоксона. Значение вероятности (*p*) менее 0,05 демонстрировало статистическую достоверность.

Результаты

К настоящему времени были обследованы 66 больных через 6 мес терапии изучаемой ФК, поэтому в данной статье представлены промежуточные результаты исследования. При включении в исследование большинство пациентов находились на подобранной гипотензивной терапии препаратами разных групп (β-адреноблокаторы, ИАПФ, БРА, диуретики) с достигнутыми целевыми значениями АД. Преимущественно это были женщины с медианой возраста 66,5 года. Индекс массы тела (ИМТ) у изучаемой категории больных не был высоким (в среднем 26). У большинства из них наблюдалось нарушение липидного спектра крови (табл. 1).

Средние дозы лизиноприла, амлодипина и розувастатина, назначенные пациентам, отражены в табл. 2.

Динамика исследуемых параметров

На фоне терапии исследуемой ФК у больных наблюдалось статически достоверное улучшение показателей липидного обмена. Проводимое лечение имело благоприятный профиль безопасности и переносимости и не сопровождалось значимым увеличением уровня печеночных трансаминаз и креатинфосфокиназы (табл. 3).

Проводимая терапия привела к дополнительному статистически достоверному уменьшению офисных уровней САД и ДАД. Также снизилось центральное АД (табл. 4, рис. 2).

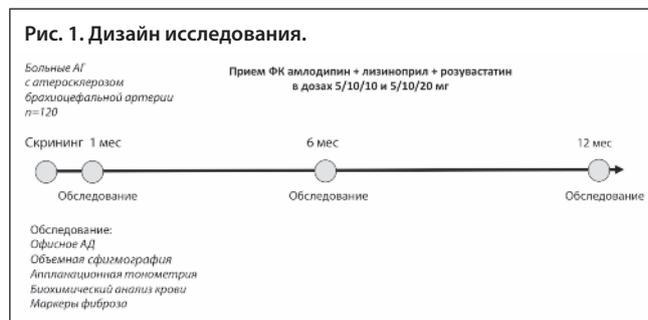


Таблица 1. Исходная клиничко-демографическая характеристика пациентов, достигших 6 мес наблюдения

Параметр	Значения (n=66)
Возраст, годы	66,5 (61; 71,5)
ИМТ (кг/м ²)	26 (23; 29)
Пол, женщины, % (n)	95 (63)
САД, мм рт. ст.	127 (116; 144)
ДАД, мм рт. ст.	79 (72; 89)
Частота сердечных сокращений, уд/мин	66 (58; 74)
Холестерин, ммоль/л	6,2 (5,7; 6,9)
ЛПНП, ммоль/л	4,1 (3,6; 4,7)
ЛПВП, ммоль/л	1,5 (1,2; 1,8)
Триглицериды, ммоль/л	1,1 (0,9; 1,5)
Глюкоза, моль/л	5,4 (5,1; 5,8)

Примечание. Здесь и далее в табл. 2–5 данные представлены как медиана (25% перцентиль; 75% перцентиль).

Таблица 2. Принимаемая терапия

	Доза
Лизиноприл, мг	10 (10; 20)
Амлодипин, мг	5 (5; 5)
Розувастатин, мг	20 (10; 20)

Таблица 3. Динамика показателей липидного спектра крови и безопасность терапии

Параметр	Исходно	Через 6 мес
Холестерин, ммоль/л	6,2 (5,7; 6,9)	4,2 (3,8; 4,6)*
ЛПНП, ммоль/л	4,1 (3,6; 4,7)	2,2 (1,8; 2,5)*
ЛПВП, ммоль/л	1,5 (1,2; 1,75)	1,5 (1,2; 1,9)
Триглицериды, ммоль/л	1,1 (1,0; 1,5)	0,8 (0,6; 1,8)*
Аланинаминотрансфераза, мЕ/л	18 (15; 22,5)	19 (17; 24)
Аспартатаминотрансфераза, мЕ/л	20 (18; 23)	23 (19; 25)
Креатинфосфокиназа, мЕ/л	86 (65; 134)	96 (82; 137)

*Здесь и далее в табл. 4, 5 $p < 0,001$ по сравнению с исходными данными.

Таблица 4. Динамика уровня АД

Параметр	Исходно	Через 6 мес
САД, мм рт. ст.	127 (116; 144)	122 (115; 132)*
ДАД, мм рт. ст.	79 (72; 89)	75 (70; 83)*
САД в аорте, мм рт. ст.	125 (112; 139)	120 (110; 124)*
ДАД в аорте, мм рт. ст.	80 (75; 87)	76 (70; 81)*

Таблица 5. Динамика показателей артериальной жесткости

Параметр	Исходно	Через 6 мес
СПВ _{пл} , м/с	13,6 (12,5; 15,9)	12,9 (11,8; 14,2)*
СПВ _{кф} , м/с	11 (9; 12,2)	9,4 (8,4; 10,2)*
Aix (ИА)	31 (25; 35)	26 (21; 32)**

** $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными.

На фоне приема терапии ФК амлодипина + лизиноприла + розувастатина статически достоверно улучшились параметры жесткости артериальной стенки, которая оценивалась как на плечелодыжечном, так и на каротидно-феморальном сегментах. Кроме того, отмечалось снижение значений ИА (табл. 5, рис. 3).

У всех пациентов исходно до выявления признаков атеросклероза брахиоцефальных артерий был определен 10-летний риск развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний с помощью Фремингемской шкалы.

Спустя 6 мес лечения показатели АД и холестерина у больных достигли уровней, присущих пациентам меньшего риска ССО, что отразилось на расчетных значениях риска ССО: снижение с исходного значения 8,2 (5,2; 12) до 4 (2,6; 6); $p < 0,01$.

Обсуждение результатов

Прием ФК амлодипина + лизиноприла + розувастатина у пациентов высокого риска ССО сопровождался дополнительным снижением уровня АД. У большей части больных при вступлении в исследование на фоне проводимой ранее терапии были достигнуты целевые значения АД. Принесло ли пользу таким больным большее снижение АД? Согласно результатам исследования SPRINT у больных АГ без сахарного диабета снижение САД до целевого уровня менее 120 мм рт. ст. по сравнению со стандартными целевыми уровнем САД менее 140 мм рт. ст. сопровождается значительным снижением частоты развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий, а также смерти от любых причин [7]. Таким об-

Рис. 2. Динамика плечевого и центрального АД.

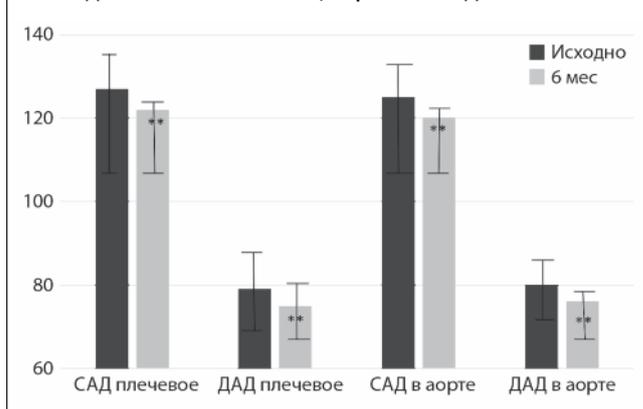
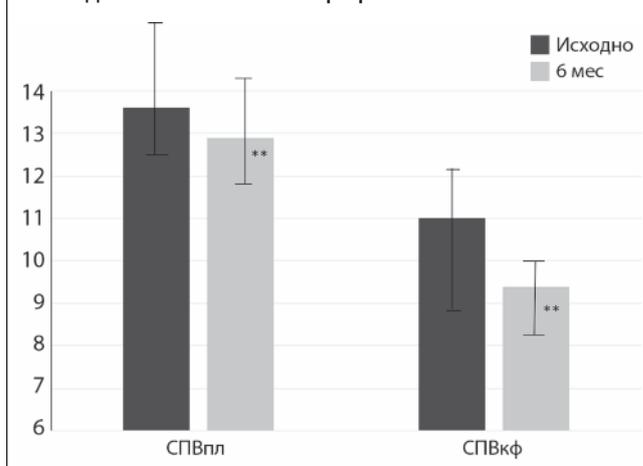


Рис. 3. Динамика показателей артериальной жесткости.



разом, можно констатировать, что в нашем исследовании это был еще один шаг к снижению общего риска развития ССО у исследуемой группы больных уже через 6 мес терапии. Важно отметить, что в нашей работе произошло уменьшение не только значений плечевых, но и центральных САД и ДАД. Известно, что расчетное центральное АД является более весомым показателем, чем плечевое АД, при оценке эффективности проводимой терапии [8–10]. Для достижения основных целей терапии больных АГ с высоким риском ССО недостаточно только снижения уровня АД. Большинство обратившихся больных, несмотря на наличие дислипидемии и признаков атеросклероза брахиоцефальных артерий, не принимали адекватные дозы статинов, о чем свидетельствует исходно повышенный уровень ЛПНП. Возможными объяснениями тому могут служить недооценка тяжести сердечно-сосудистого риска больных и низкая приверженность пациентов приему статинов. Эффекта от приема статинов пациенты не замечают, а значит, могут неосознанно для своего состояния пропустить их прием или вовсе отказаться от применения. В проводимой работе «вынужденный» прием розувастатина в составе исследуемой ФК привел к значимому улучшению липидного спектра крови, достижению целевых значений ЛПНП для больных с высоким риском ССО. Это можно расценивать как дополнительный шаг к улучшению прогноза данной категории больных. Аналогично нашей работе в исследовании HOPR-3 именно дополнительный прием терапии розувастатином ассоциировался с достоверным улучшением прогноза больных с повышенным риском ССО [11].

На фоне исходно достигнутых целевых значений АД при включении в исследование у больных сохранялась повышенная артериальная жесткость как на плечелодыжечном, так и на каротидно-феморальном сегментах. Как отмечалось, СПВ

является важнейшим предиктором сердечно-сосудистой смертности. Через 6 мес проводимой терапии СПВ_{кф} снизилась до нормальных значений [12]. Повышение эластичности артерий подтвердилось также уменьшением значений СПВ_{пл} и ИА. Ранее в ряде работ было продемонстрировано, что снижение СПВ на фоне лечения приводит к достоверному улучшению отдаленного прогноза [13, 14]. Таким образом, можно говорить о положительном влиянии терапии изучаемой ФК на сосуды как на орган-мишень.

Входящие в состав применяемой в данной работе ФК компоненты (амлодипин, лизиноприл и розувастатин) зарекомендовали себя как препараты с доказанным положительным влиянием на течение сердечно-сосудистых заболеваний. Так, амлодипин и лизиноприл в клинических исследованиях продемонстрировали способность снижать риск развития ССО [15]. Самый мощный в настоящее время статин – розувастатин достоверно уменьшает риск развития инсульта на 48%, общей смертности – на 22% [16].

К настоящему времени опубликованы результаты российско-го исследования ТРИУМВИРАТ с использованием двойной комбинированной терапии ФК амлодипина и лизиноприла (препарат Экватор) с розувастатином. В ходе этой работы с участием 1165 пациентов с неконтролируемой АГ в течение 3 мес лечения удалось не только снизить АД и липидные показатели до целевых значений, но также уменьшить степень риска развития ССО по шкале стратификации риска для больных АГ с имеющимися осложнениями и органными поражениями [1]. Итоги исследования ТРИУМВИРАТ позволили предположить успех и послужили предпосылкой создания трехкомпонентной ФК амлодипина + лизиноприла + розувастатина (препарат Эквамер®) и спланировать более продолжительные работы с изучением ее эффективности у разных категорий больных [17].

Оценка индивидуального сердечно-сосудистого риска важна для выбора тактики лечения пациентов. На сегодняшний

день разработано несколько разных оценочных алгоритмов. К сожалению, наиболее широко используемые оценочные системы риска ССО: SCORE и Framingham Risk Score (Фремингемская шкала – ФШ) – не позволяют учитывать такие факторы риска, как наличие хронического заболевания почек, ожирения и других состояний и заболеваний, ухудшающих прогноз больных. Система SCORE, кроме того, ограничивает возраст пациентов 65 годами. Учитывая медиану возраста больных в нашем исследовании (66,5 года), мы пользовались ФШ, позволяющей определить индивидуальный 10-летний риск ССО у больных до 74 лет [18, 19]. Факторы риска, используемые в ФШ, включают возраст, пол, общий холестерин, холестерин ЛПВП, АД и курение. Согласно произведенным расчетам исследуемая категория больных соответствовала показателям умеренного риска ССО. Стоит оговориться, что в ФШ не включено наличие атеросклероза, позволившее рассматривать в данной работе наших пациентов с АГ как больных высокого риска ССО [1]. По данным исследователей, частота обнаружения атеросклероза брахиоцефальных артерий у больных низкого и умеренного риска в РФ довольно высока, составляет 60% у женщин и 71% – у мужчин [20]. В нашей работе все участники имели признаки атеросклероза брахиоцефальных артерий. Несмотря на отсутствие рекомендаций по определению динамики риска ССО с помощью подобных шкал, мы считаем, что для более яркой иллюстрации эффективности лечения пациентам можно продемонстрировать, как с помощью проводимой терапии нам удалось достичь показателей АД и холестерина, соответствующих меньшему риску относительно исходного уровня. Это могло бы дополнительно повысить приверженность больных лечению. Безусловно, такое относительное снижение риска ССО не означает изменения, например, целевых значений ЛПНП для данной категории пациентов, особенно учитывая наличие у них атеросклероза брахиоцефальных

артерий. Факт наличия атеросклероза, в целом, не позволяет пациентам изменить категорию высокого сердечно-сосудистого риска до умеренного. Однако, назначая современную гипотензивную и липидснижающую терапию с достижением целевых значений АД и холестерина, уменьшая артериальную жесткость, мы можем повлиять на течение заболевания, замедлить его прогрессирование, тем самым улучшив прогноз жизни таких больных.

Промежуточные результаты нашего исследования показали высокую клиническую эффективность препарата Эквамер® у больных АГ высокого риска ССО и положительное влияние на состояние сосудистой стенки. В дальнейшем будет определена также динамика активности маркеров фиброза на фоне терапии ФК амлодипина + лизиноприла + розувастатина в течение 12 мес, что позволит более полно оценить результаты лечения.

Литература/References

1. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации 2013 г. Кардиологический вестн. 2015; 1: 3–30. / Chazova I.E., Oshchepkova E.V., Zhernakova Yu.V. et al. Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertonii. Klinicheskie rekomendatsii 2013 g. Kardiologicheskii vestn. 2015; 1: 3–30. [in Russian]
2. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных АГ. Кардиология. 2014; 10: 4–12. / Chazova I.E., Zhernakova Yu.V., Oshchepkova E.V. et al. Rasprostranennost' faktorov riska serdechno-sosudistyykh zabolevaniy v rossiiskoi populyatsii bol'nykh AG. Kardiologiya. 2014; 10: 4–12. [in Russian]
3. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR et al. ASCOT Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicenter randomised controlled trial. *Drugs* 2004; 64 (Suppl. 2): 43–60.
4. 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.
5. Nürnberger J. Hypertonie, pulswellengeschwindigkeit und Augmentations-Index: die bedeutung der arteriellen Gefäßfunktion in der Praxis. *Nieren und Hochdruckkrankheiten* 2009; 38 (1): 1–11.
6. Kang B.Y. 2009 Cardiac Hypertrophy During Hypercholesterolemia and Its Amelioration With Rosuvastatin and Amlodipine. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009; 54 (4): 327–34. / Marin F, Pascual D. A., Roldan V. et al. Statins and postoperative risk of atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting // *Am J Cardiol*. 2006; 97 (1): 55–60.
7. Bress AP, Tanner RM, Hess R, Colantonio LD et al. Generalizability of results from the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) to the US adult population. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67 (5): 463–72.
8. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR et al. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong heart study. *Hypertension* 2007; 50: 197–203.
9. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2010; 31: 1865–71.
10. Williams B, Lacy PS, Thom SM et al. The CAFE Investigators, for the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT) Investigators, CAFE Steering Committee and Writing Committee. *Circulation* 2006; 113: 1213–25.
11. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G et al, HOPE-3 Investigators. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2016; 374 (21): 2021–31.
12. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2013; 34 (7): 1281–57.
13. Орлова Я.А., Нуралиев 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 Ya.A., Nuraliyev E.Yu., Yarova Ya.E.B. et al. Snizhenie arterial'noi rigidnosti assotsiirovano s blagopriyatnym prognozom u muzhchin s IBS. Serdtse: zhurnal dlia praktikuiushchikh vrachei. 2009; 8 (5): 261–5. [in Russian]
14. 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.
15. The ALLHAT Officers and Coordinators. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to ACE inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–97.
16. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al. JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359 (21): 2195–207.
17. Карпов Ю.А. от имени врачей-участников программы Исследование ТРИУМВИРАТ: снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией с помощью трехкомпонентной комбинации антигипертензивных и липидснижающих препаратов. Кардиология. 2015; 55: 9. / Karpov Yu.A. ot imeni vrachei-uchastnikov programmy Iu.A. Issledovanie TRIUMVIRAT: snizhenie riska razvitiia serdechno-sosudistyykh oslozhnenii u bol'nykh arterial'noi gipertoniei s pomoshch'iu trekhkomponentnoi kombinatsii antigipertenzivnykh i lipidsnizhaiushchikh preparatov. Kardiologiya. 2015; 55: 9. [in Russian]
18. Kannel WB, McGee D, Gordon T. A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study. *Am J Cardiol* 1976; 38: 46–51.
19. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987–1003.
20. Салтыкова М.М., Уразалина С.Ж., Балахонова Т.В. и др. Частота выявления атеросклеротических бляшек в сонных артериях у мужчин и женщин с низким и умеренным риском по шкале SCORE в различных возрастных группах. Кардиологический вестн. 2011; VI (XVIII): 2: 16–20. / Saltykova M.M., Urazalina S.Zh., Balakhonova T.V. et al. Chastota vyivleniia ateroskleroticheskikh blyashek v sonnykh arteriiakh u muzhchin i zhenshchin s nizkim i umerennym riskom po shkale SCORE v razlichnykh vozrastnykh gruppakh. Kardiologicheskii vestn. 2011; VI (XVIII): 2: 16–20. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Асланян Нарине Самвеловна – аспирант НДО ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Смолянинова Наталья Германовна – канд. мед. наук, НДО ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

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

Комплексная оценка факторов сердечно-сосудистого риска артериальной гипертензии у коренных и некоренных жителей Горной Шории

T.A. Мулерова^{1,2}, С.А. Максимов¹, М.Ю. Огарков^{1,2}

¹ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6;

²ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Минздрава России. 654005, Россия, Новокузнецк, пр-т Строителей, д. 5

Цель исследования: комплексная оценка факторов риска и обусловленного ими популяционного риска артериальной гипертензии (АГ) среди коренного и некоренного населения Горной Шории.

Материал и методы. Проведено клинико-эпидемиологическое исследование компактно проживающего населения в районах Горной Шории (п. Ортон, п. Усть-Кабырза) и поселке городского типа (п. Шерегеш). Данные регионы среднегорья расположены на юге Западной Сибири. Сплошным методом обследованы 1178 жителей указанных поселков, выборка состояла из взрослого населения (18 лет и старше). Для оценки популяционного риска АГ, обусловленного факторами сердечно-сосудистого риска, рассчитывалась нагрузка данными факторами, состоящая из отношения распространенности этих факторов в исследуемых субпопуляциях к распространенности по всей когорте.

Результаты. Из изучаемых факторов риска наибольший вклад в распространенность АГ во всей выборке оказывают абдоминальное ожирение – 100 у.е., ожирение – 77 у.е., повышенный уровень холестерина липопротеидов низкой плотности – 73 у.е., нарушения углеводного обмена – 59 у.е., повышенный показатель общего холестерина – 56 у.е., недостаточная физическая активность – 54 у.е., дислипидемия – 53 у.е. Вклад остальных факторов ниже, в диапазоне от 1 до 27 у.е. Суммарное значение нагрузки факторами риска по всей выборке составляет 556 у.е. Минимальные значения добавочного риска АГ во всех возрастных группах фиксируются у мужчин-шорцев, максимальные – у женщин некоренной этнической группы. Направленность изменений с возрастом добавочного риска АГ в половых группах различается: у мужчин – незначительное увеличение в каждой последующей возрастной группе, у женщин – выраженное увеличение нагрузки в 40–64 года с последующим незначительным приростом в старшей возрастной группе.

Заключение. Проведенное исследование свидетельствует о различиях популяционного риска АГ, обусловленного факторами сердечно-сосудистого риска, в этнических когортах Горной Шории.

Ключевые слова: факторы сердечно-сосудистого риска, популяционный риск, этнос.

✉mulerova-77@mail.ru

Для цитирования: Мулерова Т.А., Максимов С.А., Огарков М.Ю. Комплексная оценка факторов сердечно-сосудистого риска артериальной гипертензии у коренных и некоренных жителей Горной Шории. Системные гипертензии. 2017; 14 (1): 17–22.

Comprehensive assessment of cardiovascular risk factors of arterial hypertension in indigenous and non-indigenous inhabitants of Mountain Shoria

[Original article]

T.A.Mulerova^{1,2}, S.A.Maksimov¹, M.Yu.Ogarkov^{1,2}

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 650002, Russian Federation, Kemerovo, Sosnovyi bul., d. 6;

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

✉mulerova-77@mail.ru

For citation: Mulerova T.A., Maksimov S.A., Ogarkov M.Yu. Comprehensive assessment of cardiovascular risk factors of arterial hypertension in indigenous and non-indigenous inhabitants of Mountain Shoria. Systemic Hypertension. 2017; 14 (1): 17–22.

Abstract

Purpose: a comprehensive assessment of risk factors and a population risk of arterial hypertension (AH), which is conditioned by them, among indigenous and non-indigenous population of Mountain Shoria.

Materials and methods. We conducted a clinical and epidemiological study of the population who live compactly in the areas of Mountain Shoria (Orton and Ust-Kabyrza villages) and in the urban-type village (Sheregesh). These regions of middle mountains are situated in the south of Western Siberia. We examined 1178 inhabitants of the indicated villages by a continuous method, the sampling consisted of adult population (18 years and older). For the estimation of the population risk of AH, conditioned by cardiovascular risk factors, we calculated a load by these factors, consisting of the ratio of the prevalence of these factors in the studied subpopulations to the prevalence in the entire cohort.

Results. Among the studied risk factors the greatest contribution to the prevalence of AH in the entire sample has the abdominal obesity – 100 c.u., obesity – 77 c.u., elevated low-density lipoprotein cholesterol – 73 c.u., carbohydrate metabolism disorders – 59 c.u., elevated indicator of total cholesterol – 56 c.u., lack of physical activity – 54 c.u., dyslipidemia – 53 c.u. The contribution of the other risk factor is fewer, in the range from 1 to 27 c.u. The total value of the load with risk factors in the entire sample is 556 c.u. The minimum values of additional risk of AH in all age groups are registered in Shor men, the maximum values – in women of non-indigenous ethnic group. The direction of changes with age of additional risk of AH in gender groups are different: in men – a slight increase in each successive age group, in women – a pronounced increase of load in 40–64 years followed by a slight increase in the senior age group.

Conclusion. The conducted study indicates the differences of population risk of AH associated with cardiovascular risk factors in the ethnic cohorts of Mountain Shoria.

Key words: cardiovascular risk factors, population risk, ethnoses.

Введение

Болезни системы кровообращения (БСК) и их осложнения занимают первое место среди причин высокой смертности и ранней инвалидизации взрослого населения в России [1]. Во второй половине XX в. в длительных проспективных наблюдениях были выявлены маркеры, влияющие на развитие и прогрессирование БСК, получившие название факторов риска (ФР). Основными факторами, определяющими до 60% сердечно-сосудистой смертности, являются артериальная гипертензия (АГ), нарушения углеводного и липидного обмена, ожирение, курение, чрезмерное употребление алкоголя, низ-

кая физическая активность (ФА) [2]. Успех первичной профилактики БСК во многом зависит от эффективного контроля ФР [3].

Несмотря на постоянные усилия врачей по раннему выявлению и лечению АГ, повышенное артериальное давление (АД) по-прежнему является одним из самых значимых факторов сердечно-сосудистого риска в развитых странах, в том числе и в России. Данное заболевание является причиной 54% инсультов и 47% ишемической болезни сердца в мире [4]. Высокая частота АГ и потенциальная опасность ее осложнений заставляют медицинскую общественность постоянно искать новые

подходы к лечению и профилактике, решать новые организационные задачи. Скринирующие обследования, профилактические осмотры населения играют важную роль в раннем выявлении лиц, подверженных риску сердечно-сосудистых заболеваний, и оценке естественного течения АГ [5, 6].

Распространенность ФР АГ может в значительной степени различаться в разных популяциях и когортах вследствие их гетерогенности по этническим, географическим и социально-экономическим особенностям [7]. Для подтверждения сказанного положения изучение данных показателей на примере малочисленного обособленного народа представляется перспективным. Коренное население Горной Шории – шорцы относятся к южно-сибирскому типу монголоидной расы, а по традиционному укладу ведения хозяйства являются охотниками-собирателями. Нельзя оставить без внимания тот факт, что представители данного этноса обладают индивидуальными генетическими особенностями и в течение многих лет придерживались определенного уклада жизни. Распространенность факторов сердечно-сосудистого риска в когорте шорцев и некоренных жителей Горной Шории известна [8, 9]. Однако значительное количество ФР усложняет комплексную оценку их вклада в реализацию АГ, поскольку повышенная распространенность одних факторов зачастую сочетается с пониженной частотой других. При условии, что вклад разных ФР в развитие АГ значительно различается, интегральная оценка еще более усложняется. В настоящее время предложены методические подходы, позволяющие в совокупности оценить весь комплекс факторов сердечно-сосудистого риска в различных когортах населения, учитывая при этом как распространенность ФР, так и их вклад в развитие заболевания [10, 11].

Целью данного исследования является комплексная оценка ФР и обусловленного ими популяционного риска АГ среди коренного и некоренного населения Горной Шории.

Материал и методы

Проведено клинико-эпидемиологическое исследование компактно проживающего населения в труднодоступных районах Горной Шории (п. Ортон, п. Усть-Кабырза) и поселке городского типа (п. Шерегеш). Данные регионы среднегорья расположены на юге Западной Сибири. Предки шорцев занимались охотой, рыболовством, подсобным скотоводством, примитивным ручным земледелием, собирательством. В последние годы в связи с урбанизацией, изменением образа жизни и доступностью нехарактерных для отдельных территорий продуктов питания значительно изменились устоявшиеся традиции в социальном и пищевом поведении, что могло привести к срыву складывающихся веками на уровне генотипа популяции метаболических и адаптационных механизмов у народностей изолированного проживания.

Сплошным методом на основании поименных списков обследованы 1178 жителей указанных поселков, из них 720 человек – представители коренной национальности (шорцы), 458 человек – представители некоренной национальности (90% из них русские). Выборка состояла из взрослого населения, включая лиц 18 лет и старше, из них 33,5% – мужчины, 66,5% – женщины. Средний возраст мужчин составил $47,8 \pm 1,0$ года у шорцев и $46,9 \pm 1,5$ года у некоренных жителей ($p=0,595$); женщин – $48,5 \pm 0,7$ года и $50,7 \pm 0,9$ года ($p=0,054$) соответственно.

Из показателей образа жизни анализировались курение (не курит, курит), частота употребления алкоголя (1 раз в неделю и менее, более 1 раза в неделю), соли (не досаливает готовую пищу, досаливает) и недостаточная ФА. Из показателей социально-экономического статуса рассматривались семейное положение и образование. В категорию «есть семья» относили лиц, живущих совместно как в зарегистрированном, так и в незарегистрированном браке, в категорию «нет семьи» – лиц, никогда не состоявших в браке, разведенных, состоящих в браке, но живущих раздельно, а также вдовцов/вдов. В категорию «высшее образование» вошли лица с полным высшим об-

разованием, все остальные виды образования вошли в группу «среднее образование».

Осмотры специалистов (кардиолога, эндокринолога и терапевта) проходили в условиях экспедиции на базе сельских фельдшерско-акушерских пунктов. Измерение АД проводилось по методике Всемирной организации здравоохранения/Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (2010 г.). Диагноз АГ выставлялся в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов/Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (2010 г.): систолическое АД ≥ 140 мм рт. ст., диастолическое АД ≥ 90 мм рт. ст. Кроме этого, диагноз АГ устанавливался независимо от уровня АД на фоне приема антигипертензивных препаратов.

Антропометрическое исследование включало измерение роста, массы тела, окружности талии. Рассчитывали индекс Кетле. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (1997 г.), ожирение определяли при индексе Кетле $30,0 \text{ кг/м}^2$ и более. Критериями абдоминального ожирения (АО) считали окружность талии свыше 94 см у мужчин и 80 см у женщин.

Кровь для биохимических исследований брали из кубитальной вены утром натощак; ее центрифугировали, сыворотку замораживали и хранили при отрицательной температуре. В лабораторию материал доставляли в контейнерах с жидким азотом, не допуская размораживания. Содержание общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в сыворотке крови оценивали с помощью стандартных тест-систем фирмы Thermo Fisher Scientific (Финляндия). Повышение уровня липидов оценивали в соответствии с европейскими рекомендациями 2012 г. В группу респондентов с нарушениями углеводного обмена (УО) включали лиц с нарушенной гликемией натощак (глюкоза плазмы натощак $6,1\text{--}6,9$ ммоль/л), лиц с нарушением толерантности к глюкозе (глюкоза плазмы натощак менее $7,0$ ммоль/л и через 2 ч после перорального глюкозотолерантного теста $7,8$ ммоль/л и более и менее $11,1$ ммоль/л), лиц с сахарным диабетом типа 2 (глюкоза плазмы натощак $7,0$ ммоль/л и более или через 2 ч после перорального глюкозотолерантного теста или случайного определения $11,1$ ммоль/л и более).

Для комплексной оценки ФР АГ применялась методика расчета нагрузки ФР [11] с последующим переводом полученных показателей в добавочный к популяционному риск заболевания [12]. На I этапе с помощью деревьев классификации определен вклад изучаемых ФР в значения распространенности АГ по всей выборке. При использовании деревьев классификации применялся метод дискриминантного одномерного ветвления для категориальных и порядковых предикторов. В качестве критериев точности прогноза взяты равные цены неправильной классификации объектов и априорные вероятности, пропорциональные размерам классов зависимой переменной. Остановка ветвления производилась по правилу отсечения по ошибке классификации, при этом минимальное число неправильно классифицируемых объектов принималось равным 12, величина стандартной ошибки – 1,0.

Далее рассчитано отношение распространенности ФР АГ в исследуемых половых, возрастных и этнических группах к распространенности по всей выборке. По полученным показателям рассчитывалась нагрузка ФР АГ как сумма произведенных отношений распространенности ФР с их вкладом в риск развития АГ по следующей формуле:

$$P = \sum (R \times C)_n,$$

где P – нагрузка ФР АГ; R – отношение распространенности ФР в половых, возрастных, этнических группах к отношению распространенности в общей выборке; C – вклад ФР в значения распространенности АГ в общей выборке (в у.е.).

Рассчитана разница нагрузки ФР в половых, возрастных, этнических группах по сравнению с общей выборкой по формуле:

$$\Delta P = P_{гр} - P_{в},$$

где ΔP – разница нагрузки ФР в половых, возрастных, этнических группах по сравнению с общей выборкой по формуле; $P_{гр}$ – нагрузка ФР в половых, возрастных, этнических группах; $P_{в}$ – нагрузка ФР в общей выборке.

На следующем этапе с помощью линейного регрессионного анализа определена ассоциация частоты АГ со значениями нагрузок ФР в половых, возрастных, этнических группах. По полученному в ходе регрессионного анализа В-коэффициенту разница нагрузок ФР в половых, возрастных, этнических группах переводилась в значения популяционного риска по формуле:

$$P\% = \Delta P \times B,$$

где $P\%$ – добавочный к популяционному риск АГ, обусловленный нагрузкой ФР (%); B – В-коэффициент связи частоты АГ с нагрузкой ФР в регрессионном анализе.

Различия частоты ФР оценивались с помощью критерия χ^2 Пирсона. Критический уровень статистической значимости и p -уровень для выбора переменной ветвления (для деревьев классификации) принимались равными или менее 0,05.

Результаты

Распространенность ФР в целом по выборке представлена на рис. 1.

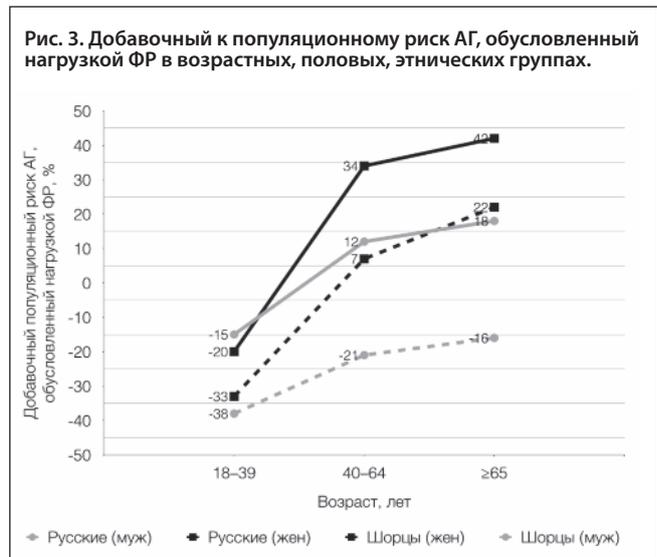
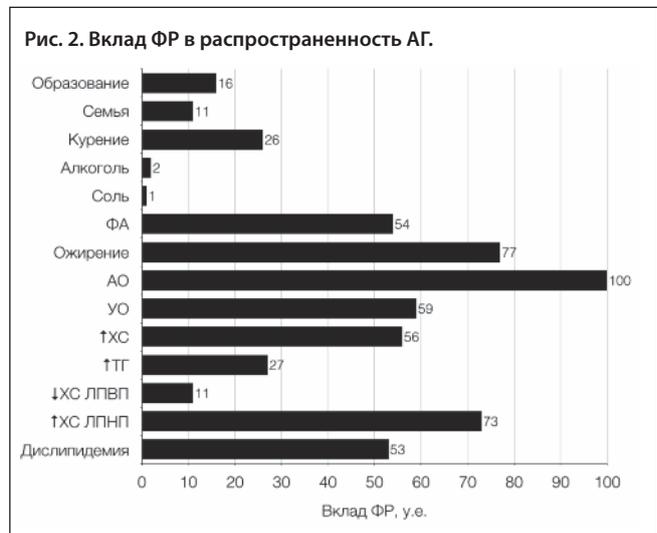
Из изучаемых ФР наибольший вклад в распространенность АГ по всей выборке оказывают АО – 100 у.е., ожирение – 77 у.е., повышенный уровень ХС ЛПНП – 73 у.е., нарушения УО – 59 у.е., повышенный показатель ХС – 56 у.е., недостаточная ФА – 54 у.е., дислипидемия – 53 у.е. (рис. 2). Вклад остальных факторов ниже, в диапазоне от 1 до 27 у.е. Суммарное значение нагрузки ФР по всей выборке составляет 556 у.е. В ходе дальнейшего анализа данное значение рассматривалось как референсное.

Распространенность ФР АГ в исследуемых половых, возрастных и этнических группах значительно различается с аналогичными показателями по всей выборке. Соответственно, в данных группах существенно различаются значения нагрузки ФР в диапазоне от 302 до 857 у.е. (см. таблицу). При этом различия с общей выборкой достигают от -263,3 до 291,3 у.е.

Регрессионный анализ показал наличие прямой сильной связи между частотой АГ и значениями нагрузки ФР в исследуемых половых, возрастных и этнических группах: коэффициент регрессии составляет 0,80 при $p=0,031$. Полученный В-коэффициент равен 0,1439, что свидетельствует об увеличении частоты АГ в субпопуляции при увеличении нагрузки ФР на 1 у.е.

Добавочный к популяционному риск АГ, обусловленный нагрузкой ФР, в возрастных, половых, этнических группах характеризуется следующими особенностями (рис. 3). Минимальные значения добавочного риска АГ во всех возрастных группах фиксируются у мужчин-шорцев. В 18–39 лет добавочный риск АГ составляет -38% за счет низкой распространенности у них по сравнению с общей выборкой недостаточной ФА (20,9%, $p=0,0001$), ожирения (3,5%, $p=0,0001$), АО (5,8%, $p=0,0001$), нарушений УО (16,2%, $p=0,0073$), гиперхолестеринемии (37,3%, $p=0,0001$), гипертриглицеридемии (17,3%, $p=0,0088$), повышенного уровня ХС ЛПНП (31,1%, $p=0,0004$), дислипидемии (68,4%, $p=0,0011$). В то же время у мужчин коренного этноса данного возраста выше распространенность отсутствия семьи (50,0%, $p=0,025$), курения (65,1%, $p=0,0001$), злоупотребления алкоголем (27,9%, $p=0,0001$).

В возрасте 40–64 лет добавочный риск АГ у мужчин-шорцев увеличивается до -21%, но вместе с тем остается ниже, чем в целом по выборке. В данном возрасте у этой категории лиц ниже популяционной распространенность недостаточной ФА (21,4%, $p=0,0001$), ожирения (8,6%, $p=0,0001$), АО (16,4%, $p=0,0001$), пониженного значения ХС ЛПВП (18,5%, $p=0,041$). Выше, чем в целом по популяции, распространены низкого уровня образования (92,9%, $p=0,0054$), курения (55,0%, $p=0,0001$), злоупотребления алкоголем (31,4%, $p=0,0001$).



В старшем возрасте у мужчин коренной национальности добавочный риск АГ увеличивается незначительно, до -16%, т.е. все еще ниже общепопуляционного за счет низкой распространенности ожирения (3,0%, $p=0,0037$), АО (18,2%, $p=0,0024$), гиперхолестеринемии (45,4%, $p=0,045$), гипертриглицеридемии (15,1%, $p=0,042$), пониженного уровня ХС ЛПВП

Нагрузки ФР и частота АГ в половых, возрастных и этнических группах					
Группы			Нагрузка ФР, у.е.	Разница с общей выборкой (566,0 у.е.)	Частота АГ, %
Общая выборка			566,0	0,0	42,0
Этнос	Некоренные жители		676,9	110,9	45,8
	Шорцы		492,0	-74,0	39,7
Пол	Мужчины		457,3	-108,7	36,7
	Женщины		621,0	55,0	44,9
Возраст, лет	18–39		371,1	-194,9	6,7
	40–64		630,4	64,4	50,3
	≥65		708,4	142,4	85,0
Некоренные жители	Мужчины	18–39 лет	462,2	-103,8	13,8
		40–64 года	648,4	82,4	57,1
		≥65 лет	688,4	122,4	79,2
	Женщины	18–39 лет	427,4	-138,6	4,5
		40–64 года	804,3	238,3	52,7
		≥65 лет	857,3	291,3	89,8
Шорцы	Мужчины	18–39 лет	302,7	-263,3	3,5
		40–64 года	423,5	-142,5	39,3
		≥65 лет	458,0	-108,0	78,8
	Женщины	18–39 лет	339,9	-226,1	7,2
		40–64 года	612,8	46,8	52,6
		≥65 лет	720,0	154,0	85,9

(3,4%, $p=0,0025$), повышенного значения ХС ЛПНП (37,9%, $p=0,030$), дислипидемии (63,3%, $p=0,0016$). Выше популяционной распространенность недостаточной ФА (75,8%, $p=0,0002$), нарушений УО (53,8%, $p=0,018$).

У мужчин некоренной национальности возрастная динамика аналогична мужчинам-шорцам, но значения добавочного риска АГ выше. Так, в самом молодом возрасте добавочный риск АГ составляет -15%, что соответствует показателям мужчин-шорцев в самом старшем возрасте. У мужчин некоренной этнической группы 18–39 лет ниже популяционной распространенность низкого образовательного уровня (70,7%, $p=0,0079$), злоупотребления алкоголем (0,0%, $p=0,0049$), АО (29,3%, $p=0,020$), нарушений УО (16,7%, $p=0,039$), гиперхолестеринемии (47,7%, $p=0,046$). В то же время у них выше распространенность курения (74,1%, $p=0,0001$) и пониженного уровня ХС ЛПВП (52,0%, $p=0,015$).

В 40–64 года у мужчин некоренного этноса нагрузка ФР выше общепопуляционной, добавочный риск АГ составляет 12%. В данном возрасте ниже популяционной распространенность отсутствия семьи (15,7%, $p=0,0002$), выше – курения (68,6%, $p=0,0001$), злоупотребления алкоголем (30,0%, $p=0,0001$), гипертриглицеридемии (51,7%, $p=0,0015$).

В старшем возрасте у мужчин некоренной национальности добавочный риск АГ увеличивается до 18%. В данном возрасте выше общепопуляционной распространенность низкого уровня образования (100,0%, $p=0,033$), курения (62,5%, $p=0,0058$), нарушений УО (61,5%, $p=0,023$), гипертриглицеридемии (61,1%, $p=0,0085$).

У женщин-шорок в молодом возрасте нагрузка ФР ниже общепопуляционной, добавочный риск АГ составляет -33% за счет низкой распространенности злоупотребления алкоголем (4,3%, $p=0,0060$), ожирения (10,1%, $p=0,0001$), АО (22,3%, $p=0,0001$), нарушений УО (12,1%, $p=0,0001$), гиперхолестеринемии (35,4%, $p=0,0001$), гипертриглицеридемии (16,8%, $p=0,0010$), повышенного уровня ХС ЛПНП (32,3%, $p=0,0001$), дислипидемии (72,6%, $p=0,0038$).

В 40–64 года у женщин коренного этноса нагрузка ФР значительно увеличивается и достигает примерно общепопуляцион-

ных значений, добавочный риск АГ составляет 7%. В данном возрасте ниже общепопуляционной распространенность курения (26,5%, $p=0,0064$), однако выше – низкого уровня образования (94,0%, $p=0,0001$), АО (62,7%, $p=0,0001$), гиперхолестеринемии (72,4%, $p=0,0066$).

В старшем возрасте добавочный риск АГ достигает 22% за счет высокой распространенности низкого уровня образования (98,4%, $p=0,0018$), отсутствия семьи (64,1%, $p=0,0001$), избыточного употребления соли с пищей (57,8%, $p=0,016$), недостаточной ФА (81,2%, $p=0,0001$), АО (60,9%, $p=0,012$), гиперхолестеринемии (86,2%, $p=0,0003$), повышенного значения ХС ЛПНП (92,9%, $p=0,0001$), дислипидемии (96,4%, $p=0,017$). В то же время у них ниже популяционной распространенность курения (0,0%, $p=0,0001$), злоупотребления алкоголем (3,1%, $p=0,029$), гипертриглицеридемии (19,0%, $p=0,041$).

У женщин некоренной национальности в молодом возрасте нагрузка ФР ниже общепопуляционной, добавочный риск АГ составляет -20% за счет меньшей распространенности низкого уровня образования (59,1%, $p=0,0001$), отсутствия семьи (27,3%, $p=0,049$), нарушений УО (16,9%, $p=0,012$), гиперхолестеринемии (39,1%, $p=0,0001$), повышенного уровня ХС ЛПНП (29,5%, $p=0,0002$), дислипидемии (70,2%, $p=0,0037$).

В 40–64 года у женщин некоренной этнической группы нагрузка ФР увеличивается и значительно превышает общепопуляционные значения, добавочный риск АГ достигает 34%. У них выше популяционной распространенность недостаточной ФА (53,8%, $p=0,0074$), ожирения (52,7%, $p=0,0001$), АО (71,0%, $p=0,0001$), нарушений УО (47,5%, $p=0,0003$), гиперхолестеринемии (84,2%, $p=0,0001$), гипертриглицеридемии (54,4%, $p=0,0001$), пониженного уровня ХС ЛПВП (44,9%, $p=0,0008$), повышенного значения ХС ЛПНП (74,6%, $p=0,0008$), дислипидемии (98,0%, $p=0,0001$). Однако у них ниже популяционной распространенность низкого образовательного уровня (72,0%, $p=0,0001$), курения (14,5%, $p=0,0001$), злоупотребления алкоголем (4,3%, $p=0,0016$).

В старшем возрасте добавочный риск АГ достигает 42% за счет высокой распространенности отсутствия семьи (69,5%,

$p=0,0001$), недостаточной ФА (78,0%, $p=0,0001$), ожирения (54,2%, $p=0,0001$), АО (76,3%, $p=0,0001$), нарушений УО (63,4%, $p=0,0001$), пониженного уровня ХС ЛПВП (48,9%, $p=0,0057$), повышенного значения ХС ЛПНП (73,3%, $p=0,046$). В то же время в этом возрасте ниже популяционной распространенность курения (5,1%, $p=0,0001$) и злоупотребления алкоголем (0,0%, $p=0,0046$).

Обсуждение

Одной из важных задач эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний являются поиск и изучение показателей, влияющих на риск развития АГ и ее осложнений. Проведение подобного рода исследований позволяет выявлять факторы, способствующие возникновению и прогрессированию заболевания, оценивать их количественный вклад в формирование и дальнейшее течение АГ, стратифицировать популяцию по степени риска. Проведенное нами исследование позволило оценить распространенность ФР, рассчитать нагрузку с последующим переводом полученных показателей в добавочный к популяционному риск заболевания в зависимости от возраста, пола и этнической принадлежности.

Большинство зарубежных и российских эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что ожирение, а особенно висцеральная жировая ткань, играют решающую роль в формировании АГ [13–15]. Это обусловлено тем, что при данном метаболическом нарушении возникает ряд гемодинамических изменений, в частности увеличение объема циркулирующей крови, ударного объема и сердечного выброса при относительно нормальном сосудистом сопротивлении [16]. АГ и ожирение потенцируют негативное влияние на прогноз пациентов. У лиц старше 18 лет увеличение массы тела на 1,0 кг повышает риск развития повышенного уровня АД на 5%, а прибавка 8–11 кг увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний в 1,6 раза. Вероятность развития АГ у лиц среднего возраста с избыточной массой тела выше на 50%, чем среди тех, кто не страдает ожирением [17]. По данным Framingham Heart Study ожирение способствует развитию АГ у 78% мужчин и 65% женщин. Установлено, что увеличение массы тела в течение 4 лет на 5% повышает риск развития данного заболевания на 30%. При этом у лиц с исходно избыточной массой тела этот риск на 50% выше по сравнению с людьми, имеющими нормальную массу тела. Как показано в исследовании INTERSALT, с каждым 1 кг прибавки массы тела систолическое АД повышается на 1 мм рт. ст. Сочетание ожирения с АГ увеличивает риск ишемической болезни сердца в 2–3 раза, а мозговых инсультов – в 7 раз [18]. Особенно неблагоприятно отложение жира в области живота, формирующее абдоминальный тип ожирения. Данный тип ожирения является predisposing фактором развития таких заболеваний, как АГ, инфаркт миокарда и инсульт, сахарный диабет [19]. Висцеральный жир в настоящее время рассматривают как активную гормонпродуцирующую ткань, характеризующуюся дисфункцией адипоцитов. Жировые клетки продуцируют большое количество биологически активных субстанций, широкий спектр гормонов и цитокинов, участвующих в метаболизме глюкозы и липидов, воспалении и коагуляции [20]. По данным настоящего исследования с применением математического анализа, наибольший вклад в распространенность АГ по всей выборке оказывают АО (100 у.е.) и ожирение (77 у.е.). Обращает на себя внимание тот факт, что нагрузка данными ФР максимально проявляется среди женщин некоренной национальности среднего и старшего возраста, а нагрузка абдоминальным типом ожирения – среди женщин-шорок тех же возрастных групп. Результаты свидетельствуют о более низкой частоте АО и ожирения у мужчин по сравнению с женщинами, особенно в группе коренного этноса, которая в молодом возрасте определяет 5,8%, в среднем – 16,4%, в старшем – 18,2% различий общепопуляционной распространенности.

Самым частым и опасным «спутником» АГ является нарушение липидного состава крови, которое удастся выявить у

40–85% больных с данным заболеванием [21, 22]. Дислипидемия сопровождается увеличением концентрации атерогенных липопротеинов с большой молекулярной массой, что приводит к повышению вязкости плазмы, повышению общего периферического сопротивления и поддерживает высокий уровень АД [23]. Гиперхолестеринемия, как было продемонстрировано в ряде экспериментальных исследований, инициирует ряд патофизиологических механизмов, которые ведут к снижению биодоступности оксида азота, увеличению ригидности сосудистой стенки, повышению чувствительности гладкомышечных клеток к натрию, активации кальциевых каналов [24, 25]. Механические свойства сосудов большого и среднего калибра у пациентов с дислипидемией нарушаются задолго до клинических проявлений АГ. На свойства сосудов косвенно влияют также низкий уровень ХС ЛПВП и гипертриглицеридемия [26, 27]. Нарушения липидного обмена значительно ухудшают прогноз у больных АГ: риск смертности при гиперхолестеринемии увеличивается на 30%, при гипертриглицеридемии – на 27% [29]. Повышение уровня ХС у больных АГ на 1% повышает риск развития ишемической болезни сердца на 2% [30]. Комбинация дислипидемии и АГ приводит к многократному возрастанию риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [28]. Схожие тенденции были установлены и при обследовании населения Горной Шории. На распространенность АГ по всей выборке оказывают влияние и нарушения липидного обмена, нагрузки ФР составили: ХС ЛПНП – 73 у.е., ХС – 56 у.е., дислипидемия – 53 у.е. Следовательно, каких-либо принципиально новых данных о распространенности перечисленных факторов не отмечается. В то же время результаты настоящего исследования позволили охарактеризовать нарушения липидного обмена количественно, с позиции популяционного риска АГ с учетом этнического фактора. Результаты свидетельствуют о более высокой частоте дислипидемий у женщин по сравнению с мужчинами в обеих этнических группах.

Полученные нами результаты позволили количественно оценить вклад в распространенность АГ нарушений УО (59 у.е.). Высокая распространенность данного ФР была установлена у представителей некоренного этноса в старшем возрасте независимо от гендерной принадлежности: 61,5% среди мужчин и 63,4% среди женщин. В основе патогенеза АГ при углеводных нарушениях лежит гиперинсулинемия. Инсулинорезистентность приводит к развитию АГ посредством следующих механизмов: повышается реабсорбция натрия в проксимальных канальцах почек, что приводит к гиперволемии и повышению содержания натрия и кальция в стенках сосудов, вызывая их спазм и повышение общего периферического сосудистого сопротивления, повышается активность симпатической нервной системы, тем самым увеличивая сердечный выброс, а на уровне сосудов происходит спазм, усиливается пролиферация гладкомышечных клеток сосудов. Это приводит к снижению почечного кровотока, что вызывает активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и формирование АГ [31].

Комплексная оценка ФР по данным настоящего исследования показала, что минимальные значения добавочного риска АГ во всех возрастных группах фиксируются у мужчин-шорок, максимальные – у женщин некоренной этнической группы. Направленность изменений с возрастом добавочного риска АГ в половых группах различается: у мужчин – незначительное увеличение в каждой последующей возрастной группе, у женщин – выраженное увеличение нагрузки в 40–64 года с последующим незначительным приростом в старшей возрастной группе. С позиций этноса добавочный риск АГ характеризуется более высокими значениями во всех возрастных группах у лиц некоренной национальности, как у мужчин, так и у женщин. Проведенный нами количественный анализ нагрузки ФР в распространенность АГ в обследованной популяционной выборке позволяет оценить истинные размеры проблем на территории, которые необходимо учитывать при планировании лечебно-профилактических мероприятий на региональном уровне.

Выводы

Проведенное исследование свидетельствует о различиях популяционного риска АГ, обусловленного факторами сердечно-сосудистого риска, в коренной и некоренной когортах Горной Шории.

Наибольшая добавочная нагрузка ФР установлена среди женщин некоренной национальности, наименьшая – среди мужчин-шорцев.

Вне зависимости от этнической принадлежности с возрастом у мужчин добавочная нагрузка ФР незначительно уве-

личивается в каждой последующей возрастной группе, у женщин отмечается выраженное увеличение нагрузки в 40–64 года с последующим незначительным приростом в старшей возрастной группе.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Работа выполнена в лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний».

Литература/References

- Piccolo R, Giustino G, Mehran R, Windecker S. Stable coronary artery disease: revascularisation and invasive strategies. *Lancet* 2015; 386 (9994): 702–13.
- Ford ES, Capewell S. Proportion of the decline in cardiovascular mortality disease due to prevention versus treatment: public health versus clinical care. *Annu Rev Public Health* 2011; 32: 5–22.
- Капустина А.В., Евстифеева С.Е., Муромцева Г.А. и др. Изучение витального статуса и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений на проспективном этапе когортного исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в различных регионах Российской Федерации (ЭССЕ-РФ)». *Профилактическая медицина*. 2014; 6: 26–31. / Kapustina A.V., Evstifeeva S.E., Muromtseva G.A. et al. Izucheniye vital'nogo statusa i nefatal'nykh serdchno-sosudistykh oslozhnenii na prospektivnom etape kogortnogo issledovaniia «Epidemiologia serdchno-sosudistykh zabolevaniy i ikh faktorov riska v razlichnykh regionakh Rossiiskoi Federatsii (ESSE-RF)». *Profilakticheskaia meditsina*. 2014; 6: 26–31. [in Russian]
- Lawes CMM, Hoorn SV, Rodgers A. Global burden of blood-pressure related disease, 2001. *Lancet* 2008; 371 (9623): 1513–8.
- Antikainen R, Jousilahti P, Tuomilehto J. Systolic blood pressure, isolated systolic hypertension and risk of coronary heart disease, strokes, cardiovascular disease and all-cause mortality in the middle-aged population. *J Hypertens* 1998; 16 (5): 577–83.
- Чазова И.Е., Трубаева И.А., Жернакова Ю.В. и др. Распространенность артериальной гипертонии как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний в крупном городе сибирского федерального округа. *Системные гипертензии*. 2013; 10 (4): 30–7. / Chazova I.E., Trubacheva I.A., Zhernakova Iu.V. et al. The prevalence of hypertension as a risk factor for cardiovascular disease in the major city of the Siberian Federal District. *Systemic Hypertension*. 2013; 10 (4): 30–7. [in Russian]
- 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., Konsevaia A.V., Konstantinov V.V. et al. Rasprostranennost' faktorov riska neinfektsionnykh zabolevaniy v rossiiskoi populiatsii v 2012–2013 gg. Rezul'taty issledovaniia ESSE-RF. *Kardiovask/terapiia i profilaktika*. 2014; 13 (6): 4–11. [in Russian]
- Барбараш О.Л., Мулерова Т.А., Огарков М.Ю., Артамонова Г.В. Клинико-генетические факторы риска развития АГ в коренной популяции шорцев. *Кардиол. вестн.* 2015; 10 (3): 46–51. / Barbarash O.L., Mulerova T.A., Ogarkov M.Iu., Artamonova G.V. Kliniko-geneticheskie faktory riska razvitiia AG v korenoi populiatsii shortsev. *Kardiol. vestn.* 2015; 10 (3): 46–51. [in Russian]
- Цыганкова Д.П., Мулерова Т.А., Огарков М.Ю. и др. Условия проживания и распространенность ожирения как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний среди жителей Горной Шории. *Атеросклероз*. 2016; 1: 40–5. / Tsygankova D.P., Mulerova T.A., Ogarkov M.Iu. et al. Uslovia prozhivaniia i rasprostranennost' ozhireniia kak faktora riska serdchno-sosudistykh zabolevaniy sredi zhitelei Gornoj Shorii. *Ateroskleroz*. 2016; 1: 40–5. [in Russian]
- Максимов С.А., Табакаев М.В., Артамонова Г.В. Интегральная оценка риска ишемической болезни сердца в эпидемиологических исследованиях (ЭССЕ-РФ в Кемеровской области). *Сообщение II: социально-экономические детерминанты*. *Профилактич. медицина*. 2016; 19 (1): 24–9. / Maksimov S.A., Tabakaev M.V., Artamonova G.V. Integral'naia otsenka riska ishemicheskoi bolezni serdtsa v epidemiologicheskikh issledovaniakh (ESSE-RF v Kemerovskoi oblasti). Soobshchenie II: sotsial'no-ekonomicheskie determinanty. *Profilaktich. meditsina*. 2016; 19 (1): 24–9. [in Russian]
- Максимов С.А., Скрипченко А.Е., Артамонова Г.В. Интегральная оценка факторов риска профессиональной обусловленности артериальной гипертонии. *Рос. кардиол. журн.* 2015; 120 (4): 38–42. / Maksimov S.A., Skripchenko A.E., Artamonova G.V. Integral'naia otsenka faktorov riska professional'noi obuslovlennosti arterial'noi gipertenzii. *Ros. kardiol. zhurn.* 2015; 120 (4): 38–42. [in Russian]
- Максимов С.А., Индукаева Е.В., Артамонова Г.В. Интегральная оценка риска ишемической болезни сердца в эпидемиологических исследованиях (ЭССЕ-РФ в Кемеровской области). *Сообщение I: возрастно-половые детерминанты*. *Профилактич. медицина*. 2015; 6: 34–9. / Maksimov S.A., Indukaeva E.V., Artamonova G.V. Integral'naia otsenka riska ishemicheskoi bolezni serdtsa v epidemiologicheskikh issledovaniakh (ESSE-RF v Kemerovskoi oblasti). Soobshchenie I: vozrastno-polovye determinanty. *Profilaktich. meditsina*. 2015; 6: 34–9. [in Russian]
- Шилов А.М., Авшалумов А.Ш., Синицина Е.Н., Еремина И.В. Коррекция факторов риска у пациентов с избыточной массой тела, сочетающейся с инсулинорезистентностью и артериальной гипертонией. *Рус. мед. журн.* 2011; 19 (13): 805–11. / Shilov A.M., Avshalumov A.Sh., Sinitsina E.N., Eremina I.V. Korrektsiia faktorov riska u patsientov s izbytochnoi massoi tela, sochetaiushchiesia s insulinorezistentnostiu i arterial'noi giperteniei. *Rus. med. zhurn.* 2011; 19 (13): 805–11. [in Russian]
- Бондаренко В.М., Марчук В.П., Пиманов С.И. и др. Корреляция содержания висцеральной жировой ткани по данным компьютерной томографии с антропометрическими показателями и результатами ультразвукового исследования. *Вестн. Витебского ГМУ*. 2013; 12 (1): 31–8. / Bondarenko V.M., Marchuk V.P., Pimanov S.I. et al. Korreliatsiia sodержaniia vistseral'noi zhirovoi tkani po dannym komp'yuternoi tomografii s antropometricheskimi pokazateliami i rezul'tatami ultrazvukovogo issledovaniia. *Vestn. Vitebskogo GMU*. 2013; 12 (1): 31–8. [in Russian]
- Бардымова Т.П., Михалева О.Г., Березина М.В. Современный взгляд на проблему ожирения. *Бюл. Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН*. 2011; 5: 203–6. / Bardymova T.P., Mikhaleva O.G., Berezina M.V. Sovremennyy vzglad na problemu ozhireniia. *Biul. Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra SO RAMN*. 2011; 5: 203–6. [in Russian]
- Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Козаренко А.А. и др. Особенности морфологии, структуры и функции сердца при ожирении. *Рос. кардиол. журн.* 2012; 4: 93–9. / Chumakova G.A., Veselovskaia N.G., Kozarenko A.A. et al. Osobennosti morfologii, struktury i funktsii serdtsa pri ozhireнии. *Ros. kardiol. zhurn.* 2012; 4: 93–9. [in Russian]
- Мкртумян А.М. Актуальные вопросы консервативного лечения ожирения. *Мед. совет*. 2010; 7 (8): 21–7. / Mkrtyunyan A.M. Aktual'nye voprosy konservativnogo lecheniia ozhireniia. *Med. sovet*. 2010; 7 (8): 21–7. [in Russian]
- Scbillaci G, Pirro M, Vaudo G et al. Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 19: 1817–22.
- Василькова Т.Н., Бахлаева Т.Б., Матаев С.И. Роль ожирения в формировании сердечно-сосудистой патологии. *Практ. медицина*. 2013; 7 (76): 117–22. / Vasil'kova T.N., Baklaeva T.B., Mataev S.I. Rol' ozhireniia v formirovani i serdchno-sosudistoi patologii. *Prakt. meditsina*. 2013; 7 (76): 117–22. [in Russian]
- Guoheng X. Role of perilipin phosphorylation on the control of lipolysis in adipocytes. *Chinese J Pathophysiology* 2006; 22 (13): 69.
- Оганов Р.Г., Масленикова Г.Я. Эпидемию сердечно-сосудистых заболеваний можно остановить усилением профилактики. *Профилактич. медицина*. 2009; 6: 3–7. / Oganov R.G., Maslennikova G.Ya. Epidemiyu serdchno-sosudistykh zabolevaniy mozhno ostanovit' usileniem profilaktiki. *Profilaktich. meditsina*. 2009; 6: 3–7. [in Russian]
- Житникова Л.М. Артериальная гипертония: курс на эффективное комбинированное лечение. *РМЖ*. 2011; 26: 1667. / Zhitnikova L.M. Arterial'naia gipertonii: kurs na effektivnoe kombinirovannoe lechenie. *RMZh*. 2011; 26: 1667. [in Russian]
- Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром и артериальная гипертония. *Consilium Medicum*. 2002; 4 (11): 587–90. / Chazova I.E., Mychka V.B. Metabolic syndrome and hypertension. *Consilium Medicum*. 2002; 4 (11): 587–90. [in Russian]
- Stancu CS, Toma L, Sima AV. Dual role of lipoproteins in endothelial cell dysfunction in atherosclerosis. *Cell Tissue Res* 2012; 349: 433–46.
- Judkins CP, Diep H, Broughton BR et al. Direct evidence of a role for Nox2 in superoxide production, reduced nitric oxide bioavailability, and early atherosclerotic plaque formation in ApoE^{-/-} mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010; 298: H24–32.
- Koniar I, Mavrilas D, Papadaki H et al. Structural and biochemical alterations in rabbit thoracic aorta are associated with the progression of atherosclerosis. *Lipids Health Dis* 2011; 10: 125–34.
- Sachidanandam K, Hutchinson JR, Elgebaly MM et al. Differential effects of diet-induced dyslipidemia and hyperglycemia on mesenteric resistance artery structure and function in type 2 diabetes. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 328: 123–30.
- Rubies-Prat J, Ordóñez-Llanos J, Martín S et al. Low-density lipoprotein particle size, triglyceride-rich lipoproteins, and glucose tolerance in non-diabetic men with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2001; 6: 489–500.
- Чазова И.Е. Лечение дислипидемий у больных с артериальной гипертонией. *Терапевт. арх.* 2007; 4: 53–7. / Chazova I.E. Lechenie dislipidemii u bol'nykh s arterial'noi giperteniei. *Terapevt. arkh.* 2007; 4: 53–7. [in Russian]
- Folsom AR. Classical and novel biomarkers for cardiovascular risk prediction in the United States. *J Epidemiol* 2013; 23: 158–62.
- Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Pyorala K. European Diabetes Epidemiology Group. Prediction of the risk of cardiovascular mortality using a score that includes glucose as a risk factor. *The DECODE Study*. *Diabetologia* 2004; 47 (12): 2118–28.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мулерова Татьяна Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ НИИ КПССЗ, доц. каф. кардиологии ГБОУ ДПО НГИУВ. E-mail: mulerova-77@mail.ru

Макимов Сергей Алексеевич – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ НИИ КПССЗ

Огарков Михаил Юрьевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. кардиологии ГБОУ ДПО НГИУВ, зав. лаб. эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ НИИ КПССЗ

Изменения в лечении артериальной гипертензии в Ярославской области: результаты, полученные в результате 4 лет реализации комплексной программы по совершенствованию областной системы оказания медицинской помощи

М.Е.Можейко¹, А.В.Вигдорчик⁴, С.Я.Ерегин², Н.В.Даниленко³, И.М.Климовская^{2,4}, К.Раманатан⁴, Д.Хьюз⁵

¹ГБУЗ «Ярославский областной клинический госпиталь ветеранов войн». 150047, Россия, Ярославль, ул. Угличская, д. 40;

²ГБУЗ «Ярославская областная клиническая больница». 150062, Россия, Ярославль, Яковлевская ул., д. 7;

³Департамент здравоохранения и фармации Ярославской области. 150000, Россия, Ярославль, ул. Советская, д. 11/9;

⁴ООО «Новartis Фарма». 125315, Россия, Москва, Ленинградский пр-т, д. 72, корп. 3;

⁵ООО «Новartis». CH-4002, Швейцария, Базель, PO Box

Цель программы. Показатели сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в России одни из самых высоких в Европе. Целью данной работы было внедрение комплексной программы по совершенствованию системы оказания медицинской помощи в Ярославской области России, направленной на повышение эффективности лечения артериальной гипертензии (АГ) и профилактики ее осложнений.

Материалы и методы. Программа была разработана группой специалистов в области здравоохранения Департамента здравоохранения и фармации Ярославской области совместно с компанией «Новartis Фарма» в рамках частно-государственного партнерства. Программа включала комплекс мер по повышению внимания работников системы здравоохранения и населения к проблеме АГ. Достижение целевого уровня артериального давления (АД) каждым пациентом, обращающимся за медицинской помощью в государственные учреждения здравоохранения Ярославской области, стало главным показателем эффективности и целью лечения АГ. Также особое внимание было уделено обучению пациентов методам самоконтроля уровня АД и важности достижения целевых показателей в соответствии с российскими национальными клиническими рекомендациями, сохранению приверженности пациентов лечению. В течение 4 лет реализации проводился регулярный контроль эффективности программы методом ежегодных одномоментных дневниковых эпидемиологических исследований, проведенных на репрезентативной выборке пациентов и оценивающих контроль уровня АД, средний уровень АД и его распределение по степени повышения систолического АД, а также факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, сопутствующие заболевания и применяемую пациентами гипотензивную терапию. Также проводился анализ официальной статистики заболеваемости в Ярославской области и баз данных по продажам антигипертензивных препаратов.

Результаты. С 2011 по 2014 г. уровень контроля АД значительно улучшился: 17% имели АД<140/90 мм рт. ст. в 2011 г., 23% – 2012 г., 32% – 2013 г. и 33% – 2014 г., при этом средний уровень АД снизился со 151/90 до 145/86 мм рт. ст., а процент пациентов с систолическим АД≥180 мм рт. ст. уменьшился в 2 раза, с 10 до 5% в 2011 и 2014 гг. соответственно. Также были достигнуты снижение уровня первичной заболеваемости инсультом на 20% (с 4,6 до 3,7 на 1 тыс. взрослого населения в 2011 и 2014 гг. соответственно) и повышение уровня продаж антигипертензивных препаратов на душу населения на 16% (в 2014 г. относительно уровня 2011 г.).

Заключение. Программа повышения эффективности лечения АГ привела к достоверному росту уровня контроля АД и значимому снижению заболеваемости инсультом. Тем не менее, для дальнейшего снижения заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в регионе необходимо продолжать работы по улучшению уровня контроля АД у пациентов с АГ. Национальная система лекарственного обеспечения антигипертензивными препаратами могла бы стать эффективным инструментом для достижения более высоких показателей программы.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, контроль уровня артериального давления, российские рекомендации.

✉mmozeheiko@yandex.ru; ✉inaz.klimovskaya@novartis.com

Для цитирования: Можейко М.Е., Вигдорчик А.В., Ерегин С.Я. и др. Изменения в лечении артериальной гипертензии в Ярославской области: результаты, полученные в результате 4 лет реализации комплексной программы по совершенствованию областной системы оказания медицинской помощи. Системные гипертензии. 2017; 14 (1): 23–29.

Arterial hypertension treatment changes in Yaroslavl region: results obtained after 4 years of complex program of regional healthcare system's improvement implementation

[Original article]

M.E.Mozheyko¹, A.V.Vigdorchik⁴, S.Ya.Eregin², N.V.Danilenko³, I.M.Klimovskaya^{2,4}, K.Ramanathan⁴, D.Hughes⁵

¹Yaroslavl Regional Clinical Hospital of War Veterans. 150047, Russian Federation, Yaroslavl, ul. Uglichskaia, d. 40;

²Yaroslavl Regional Clinical Hospital. 150062, Russian Federation, Yaroslavl, Iakovlevskaia ul., d. 7;

³Department of Healthcare and Pharmacy of Yaroslavl Region. 150000, Russian Federation, Yaroslavl, ul. Sovetskaia, d. 11/9;

⁴Novartis Pharma LLC. 125315, Russian Federation, Moscow, Leningradskii pr-t, d. 72, building 3;

⁵Novartis AG. PO Box, CH-4002, Basel, SWITZERLAND

Abstract

Program's aim. Cardiovascular morbidity and mortality rates in Russia are among the highest in Europe. The aim of this work was to implement a complex healthcare system improvement program in Russia's Yaroslavl region, dedicated to increasing arterial hypertension treatment efficacy and prevent complications of arterial hypertension.

Materials and methods. The program was developed by a group of healthcare professionals of the Department of Healthcare and Pharmacy of Yaroslavl region together with Novartis Pharma Company's technical advice within the framework of a private-public partnership. The program consisted of several actions aiming to raise the healthcare system's attention to hypertension. Achievement of target blood pressure (BP) control by every patient seen by physicians of the Yaroslavl region healthcare system became the main goal and leading criteria for assessing hypertension treatment efficacy. Additionally, significant effort was put into patient education on self-control of BP levels and importance of achieving target BP levels in accordance with Russian national clinical guidelines and on adherence to treatment. Within 4 years, program efficacy was evaluated and reinforced by conducting annual cross-sectional questionnaire-based epidemiological studies. Analysis was performed in a representative sample of patients that evaluated BP control level, mean BP levels, systolic BP level distribution by grades, as well as cardiovascular risk factors and concomitant diseases presence and current antihypertensive therapy. In addition, analysis of official statistics on disease incidence and drug sales databases were performed.

Results. From 2011 to 2014 BP control level increased significantly: 17% of patients had BP<140/90 mm Hg in 2011, 23% in 2012, 32% in 2013 and 33% in 2014. In the same time mean BP level reduced from 151/90 to 145/86 mm Hg and share of patients with systolic BP≥180 mm Hg decreased from 10% to 5%. Stroke in-

✉mmozheiko@yandex.ru; ✉ilnaz.klimovskaya@novartis.com

For citation: Mozheyko M.E., Vigdorichik A.V., Erejin S.Ya. et al. Arterial hypertension treatment changes in Yaroslavl region: results obtained after 4 years of complex program of regional healthcare system's improvement implementation. Systemic Hypertension. 2017; 14 (1): 23–29.

cidence declined by 20% (from 4,6 to 3,7 per 1000 adult population in 2011 and 2014 respectively) and antihypertensive drug utilization increased by 16% (2014 vs. 2011).

Conclusion. A healthcare system improvement program aiming to increase hypertension treatment efficacy resulted in significant improvement in BP control level and substantial decrease in stroke incidence. Continuous improvement is necessary to increase BP control level further resulting in reduction of cardiovascular mortality and morbidity in the region. Nationwide system for hypertension drug provision could be an instrument of further improvement.

Key words: hypertension, blood pressure control level, russian guidelines.

Введение

Несмотря на позитивную тенденцию последнего десятилетия, смертность в Российской Федерации все еще значительно выше, чем в развитых странах Европы; при этом болезни системы кровообращения являются причиной более 1/2 смертей в нашей стране, тогда как в Европе их доля составляет только около 1/3 всех случаев смерти [1]. Особенно важно отметить, что в РФ болезни системы кровообращения – также причина №1 смертности в трудоспособном возрасте, при этом смертность мужчин трудоспособного возраста в 3,5 раза выше, чем женщин [2]. Самое распространенное сердечно-сосудистое заболевание (ССЗ) в РФ – артериальная гипертензия – АГ (~40% взрослого населения), и оно же является наиболее важным фактором риска сердечно-сосудистой смертности [3]. Именно поэтому реализация программ, направленных на улучшение диагностики и лечения данного заболевания, является одной из стратегических задач российской системы здравоохранения. С данной целью нами и была проведена настоящая работа, направленная на повышение эффективности лечения АГ врачами медицинских учреждений Департамента здравоохранения и фармации Ярославской области.

В 2011 г. была проведена диагностика эффективности лечения АГ, показавшая ее достаточно низкий уровень на территории Ярославской области [4]. С использованием данных диагностики была разработана и внедрена комплексная программа модернизации системы оказания медицинской помощи в Ярославской области, основанная на внедрении в клиническую практику врачей актуальных клинических рекомендаций и использовании современных обучающих материалов и методов самоконтроля давления для пациентов, посещающих лечебные учреждения области [5, 6]. Данная программа была разработана в рамках меморандума о сотрудничестве, подписанного правительством Ярославской области и компаний «Новартис Фарма», и основана на принципах частно-государственного партнерства.

Материалы и методы

Ранее нами были подробно описаны результаты первых двух кросс-секционных исследований эффективности лечения АГ в Ярославской области, проведенных в 2011 и 2012 г. до начала реализации программы улучшений и через год после ее начала соответственно [5, 6]. Там же подробно описаны основные компоненты реализованной программы. Они включали, во-первых, актуализацию диагностики и лечения АГ для всех работников здравоохранения. Был создан управляющий комитет при Департаменте здравоохранения и фармации Ярославской области, который разрабатывал методологию и руководил программой. Во-вторых, при помощи полномасштабной образовательной программы был внедрен унифицированный протокол диагностики и лечения АГ, основанный на российских национальных клинических рекомендациях.

Для всех медицинских работников, задействованных в лечении пациентов с АГ (терапевты, кардиологи, медицинские работники среднего звена), был определен основной критерий эффективности лечения АГ в соответствии с национальными рекомендациями – это доля пациентов, достигших целевого уровня артериального давления – АД (так называемого контроля АД, менее 140/90 мм рт. ст.). В-третьих, была внедрена массовая образовательная программа для пациентов с АГ, были распространены информационные листовки, дневники самоконтроля давления, проведены школы пациентов с АГ, размещены плакаты об АГ и правилах измерения АД во всех лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) области, а также проведена социально-информационная компания «Сохраняй свою жизнь – контролируй давление».

Всего в течение 4 лет реализации программы было проведено 4 кросс-секционных исследования в период с мая по сентябрь в 2011, 2012, 2013 и 2014 г. с вовлечением врачей из 39 ЛПУ области [5–7]. В каждом из исследований врачи-терапевты и кардиологи самостоятельно заполняли стандартные опросники на 15 последовательных пациентов, обратившихся к ним по поводу АГ в течение отчетного периода (в 2011 г. врачи заполняли опросники на 10 пациентов). В опросниках собирались (анонимно) медицинские данные, которые врачи обычно регистрировали в амбулаторных картах пациентов на стандартном осмотре во время визита. Во время сбора данных не проводилось дополнительных осмотров, анализов, вмешательств или специальных процедур. Измерение АД проводилось с помощью метода, применяемого в обычной клинической практике в целях оценки пациента во время клинического визита. Данные о числе врачей, принявших участие в исследовании, и количестве проанализированных опросников о пациентах представлены в табл. 1.

В каждом из исследований были собраны данные об основных характеристиках пациентов, такие как пол, возраст, уровень АД, длительность течения АГ, наличие факторов риска, поражения органов-мишеней и сопутствующие заболевания, а также имеющиеся в амбулаторных картах основные лабораторные показатели.

Полученные результаты

Основные характеристики пациентов в течение 4 лет наблюдений практически не отличались (табл. 2), так же как и не отличались основные лабораторные показатели (табл. 3). Абсолютное большинство пациентов, включенных в исследование, принимали антигипертензивную терапию: 97% в 2011 г., 90% – 2012 г., 94% – 2013 г. и 92% – 2014 г. При этом 83% в 2011 г., 71% – 2012 г., 73% – 2013 г. и 68% – 2014 г. принимали более 1 препарата. Большинство препаратов, назначаемых врачами пациентам, относилось к 5 основным классам, рекомендованным российскими национальными рекомендациями, но в их долях произошли значимые изменения. Так, досто-

Таблица 1. Врачи, принявшие участие в исследованиях, и число пациентов за 2011–2014 гг.

Год	Число врачей	Из них: терапевтов	Из них: кардиологов	Число пациентов	Из них: пациентов терапевтов	Из них: пациентов кардиологов
2011	180	154	26	1794	1525	269
2012	202	177	25	2992	2619	373
2013	196	171	25	2836	2468	368
2014	201	170	31	3015	2550	465

Таблица 2. Демографические характеристики, история заболевания, факторы риска, поражение органов-мишеней и ассоциированные клинические состояния пациентов

Характеристики	Годы проведения исследований			
	2011	2012	2013	2014
Мужчины/женщины/нет данных, %	37/60/3	36/62/2	36/64 /0	37/63/1
Средний возраст, лет	60	59	60	60
<i>Распределение пациентов по возрастным группам, %</i>				
<50 лет	19	22	19	16
50–59 лет	34	30	29	29
60–69 лет	25	26	28	32
≥70 лет	23	22	24	23
Доля лиц трудоспособного возраста*	50	46	38	43
<i>Распределение пациентов по длительности заболевания АГ, %</i>				
≤1 года	18	17	12	4
2–9 лет	40	47	42	52
≥10 лет	42	36	46	43
<i>Распределение пациентов по факторам риска, поражению органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний, %</i>				
Гипертрофия левого желудочка	72	69	69	72
Абдоминальное ожирение	54	48	54	51
Дислипидемия	48	45	45	46
Регулярное употребление алкоголя	37	36	29	26
Семейная история ранних ССЗ	33	36	28	29
Курение или курение в прошлом	24	26	21	22
Сахарный диабет типа 2	21	18	19	18
Изменения в сонной артерии	17	17	15	18
Поражение периферических артерий	6	3	5	2
Диабетическая нефропатия	3	4	3	3
Микроальбуминурия	3	4	4	5
Заболевания сердца	48	43	41	39
Хроническая сердечная недостаточность	38	29	30	28
Стенокардия	29	22	22	20
Инфаркт миокарда	11	10	9	10
Гипертензивная ретинопатия	20	21	16	15
Цереброваскулярные заболевания	15	18	16	15
Инсульт	6	7	6	7
Транзиторная ишемическая атака	6	8	5	6

*18–60 лет у мужчин и 18–55 лет у женщин.

Таблица 3. Основные лабораторные показатели пациентов за 2011–2014 гг.

Год	Общий холестерин, ммоль/л	Холестерин ЛПНП, ммоль/л	Холестерин ЛПВП, ммоль/л	Триглицериды, ммоль/л	Глюкоза крови натощак, ммоль/л	Мочевая кислота, мкмоль/л
2011	5,5 (n=1501)	3,1 (n=628)	1,7 (n=519)	1,8 (n=546)	5,4 (n=1,614)	260,4 (n=360)
2012	5,7 (n=2266)	3,2 (n=1138)	1,9 (n=937)	2,2 (n=922)	5,6 (n=2225)	252,8 (n=802)
2013	5,3 (n=2407)	2,8 (n=1080)	1,6 (n=909)	1,8 (n=882)	5,8 (n=2147)	249,9 (n=759)
2014	5,8 (n=2677)	2,9 (n=1433)	1,6 (n=1263)	1,8 (n=1292)	5,7 (n=2285)	271,9 (n=1070)

Примечание. ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

Таблица 4. Заболеваемость отдельными видами инсульта в Ярославской области

Год	2011		2012		2013		2014		2014 vs 2011	
	абс.	на 1 тыс. человек	абс.	на 1 тыс. человек						
Инфаркт мозга	3764	3,5	3454	3,3	3428	3,2	3052	2,9	-18,9%	-17,8%
Внутричерепное кровоизлияние	671	0,6	555	0,5	507	0,5	501	0,5	-25,3%	-24,3%
Инсульт (неуточненный)	351	0,3	199	0,2	197	0,2	232	0,2	-33,9%	-33,0%
Субарахноидальное кровоизлияние	147	0,1	76	0,1	98	0,1	87	0,1	-40,8%	-40,0%
Всего	4933	4,6	4284	4,0	4230	4,0	3872	3,7	-21,5%	-20,4%

верно снизилась доля β -адреноблокаторов (с 50% в 2011 г. до 41% в 2014 г., $p < 0,05$), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (с 49% в 2011 г. до 36% в 2014 г., $p < 0,05$), диуретиков (с 40% в 2011 г. до 27% в 2014 г., $p < 0,05$), в то время как доля антагонистов кальция практически не изменилась, а доля блокаторов рецепторов ангиотензина II выросла (с 16% в 2011 г. до 20% в 2014 г., $p < 0,05$); рис. 1.

В течение 4 лет средний уровень АД ежегодно снижался с исходного уровня в 151/90 мм рт. ст. в 2011 г. до 147/88 мм рт. ст. в 2012 г., 144/86 мм рт. ст. – 2013 г. и 145/86 мм рт. ст. – 2014 г. у всех пациентов. При этом данное снижение было более выражено у пациентов терапевтов, чем у пациентов кардиологов (рис. 2). На фоне снижения уровня АД отмечен значительный рост контроля уровня АД в течение 4 лет наблюдений (рис. 3). Так, если в 2011 г. доля пациентов с уровнем АД < 140/90 мм рт. ст. составляла всего лишь 16,8%, то к 2014 г. она составила уже 32,5%, т.е. выросла практически в 2 раза. Особо обращают на себя внимание двукратное сокращение доли пациентов с тяжелой неконтролируемой АГ с уровнем систолического АД (САД) > 180 мм рт. ст. (с 9,7% в 2011 г. до 4,7% в 2014 г.) и сокращение доли пациентов с уровнем САД от 160 до 179 мм рт. ст. (с 26,0% в 2011 г. до 21,1% в 2014 г.). Доля пациентов с уровнем САД с 140 до 159 мм рт. ст. также снизилась с 44,1% (2011 г.) до 38,7% (2014 г.). Обозначенные изменения в уровне АД свидетельствуют об общем улучшении эффективности лечения АГ в Ярославской области за 4 года реализации программы (рис. 4).

На фоне произошедших изменений в эффективности лечения АГ была отмечена положительная динамика по первичной заболеваемости инсультом в Ярославской области. Так, в 2011 г. было зарегистрировано 4933 случая инсульта (коды I60–I64 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра), 4284 случаев – 2012 г., 4230 – 2013 г. и 3872 – 2014 г. (снижение на 21,5% в 2014 г. по сравнению с 2011 г.) [8, 9]. Данное снижение соответствовало снижению показателя первичной заболеваемости на 20,4% (рис. 5). Снижение было отмечено по всем видам инсульта, при этом наибольшее численное снижение было отмечено в группе ишемического инсульта (инфаркта мозга, на 712 случаев в 2014 г. меньше, чем в 2011 г.), а наибольшее относительное снижение – в группе субарахноидального кровоизлияния (на 40,0% в 2014 г. меньше, чем в 2011 г.); табл. 4. При этом в течение всех 4 лет наблюдений был отмечен рост уровня потребления антигипертензивных препаратов (АГП) на душу населения, который оценивали по объему продаж АГП. Так, если в 2011 г. в среднем на одного человека приходилось 2,9 упаковки АГП в год, то к 2014 г. данный показатель увеличился на 16% и составил 3,4 упаковки (рис. 6) [10].

Обсуждение

Разработка и многолетняя реализация программы частно-государственного партнерства в целях борьбы с низкой эффективностью лечения АГ и высоким уровнем сердечно-сосудистых осложнений, таких как инсульт, в Ярославской обла-

сти России привели к значимому улучшению ситуации в регионе. С 2011 по 2014 г. контроль уровня АД вырос практически двукратно, а доля больных с крайне высоким уровнем АД (САД \geq 180 мм рт. ст.) уменьшилась в 2 раза. Данные изменения сопровождались ростом применения антигипертензивной терапии и привели к снижению заболеваемости инсультом среди взрослого населения региона на 20%.

Полученные нами результаты наглядно демонстрируют возможности по повышению эффективности контроля за самым распространенным заболеванием в России – АГ и, как следствие, достигнутые результаты по снижению заболеваемости инсультом. Важно отметить, что в течение реализации программы были внесены существенные изменения в работу системы здравоохранения Ярославской области. Была установлена приоритетность проактивной работы с пациентами, страдающими АГ, на всех уровнях: от правительства и департамента здравоохранения области до отдельно взятого участкового терапевта, непосредственно оказывающего помощь больному. Программа отличалась в первую очередь масштабом реализации с вовлечением практически всех ЛПУ Ярославской области.

Начиная с 2011 г. ежегодно проводились форумы врачей Ярославской области с приглашением международных экспертов по вопросам эффективной реализации массовых программ борьбы с АГ в мире. На форумах присутствовали большинство врачей-терапевтов и кардиологов области, а также все руководство системы здравоохранения и представители правительства области.

В рамках программы прошли обучение в формате малых групп абсолютное большинство врачей терапевтов и кардиологов области. Проведено более 200 образовательных семинаров на рабочих местах с разбором основных положений национальных рекомендаций по диагностике и лечению АГ, анализом амбулаторных карт и обсуждением отдельных клинических примеров.

Были изготовлены и предоставлены информационные и контрольные материалы для пациентов (листочки, дневники самоконтроля давления) в количестве, достаточном для распространения среди всех больных (~100 тыс. с установленным диагнозом и ~300 тыс. пациентов, потенциально имеющих повышенное АД).

Наглядная информационная кампания проводилась во всех поликлиниках – были размещены плакаты, рассказывающие о гипертензии и методах измерения давления.

В период Международного дня гипертензии (17 мая ежегодно) размещалась наружная реклама «Сохрани свою жизнь – контролируй давление» в 2012 и 2013 г. на наружных плакатах и на общественном транспорте в крупных городах области.

На базе Ярославского областного клинического госпиталя ветеранов войн был создан единый региональный образовательный центр для проведения «Школ гипертензии» для пациентов и обучения врачей и среднего медицинского персонала.

Рис. 1. Частота назначения основных классов антигипертензивных препаратов специалистами области (терапевты и кардиологи).

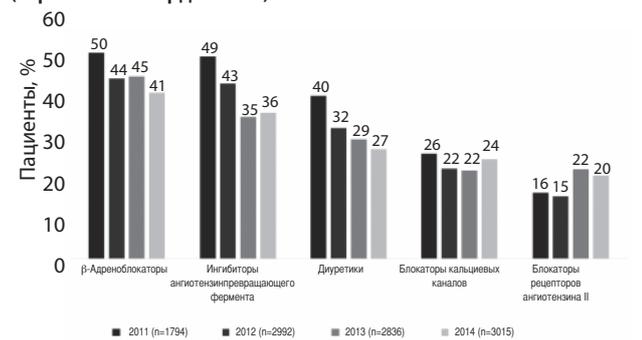


Рис. 2. Снижение среднего уровня АД у пациентов кардиологов и терапевтов.

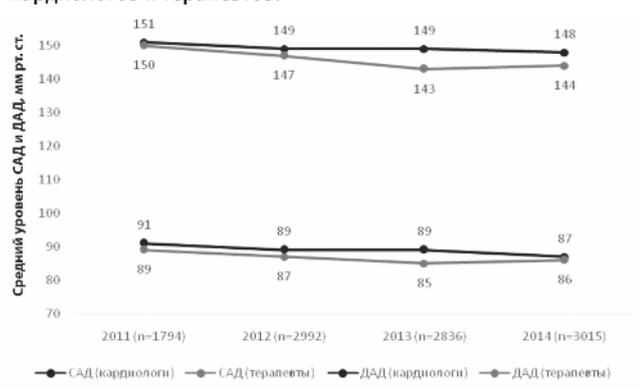
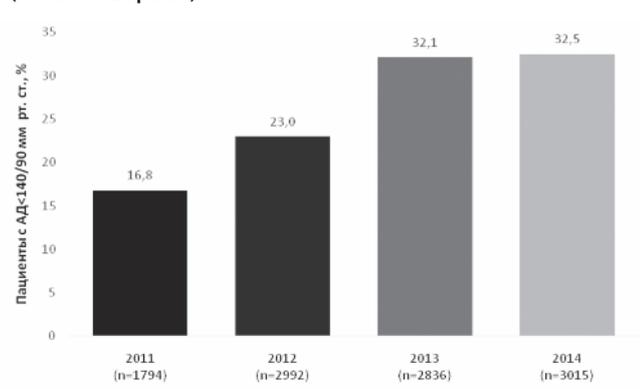


Рис. 3. Доля пациентов, достигших контроля АД (<140/90 мм рт. ст.).



Печатные и электронные версии «Школ гипертонии», подготовленные образовательным центром, распространялись по всем ЛПУ области.

В 2013 г. в масштабах всей области был создан реестр пациентов с АГ, в который стали заноситься данные об уровне АД, наличии диагноза АГ и инсульта в анамнезе на каждом визите каждого пациента при посещении амбулаторно-поликлинического медицинского учреждения (вне зависимости от причины обращения пациента). В соответствии с приказом Департамента здравоохранения и фармации Ярославской области о создании данного реестра врач обязан заносить требующиеся данные в статистический талон, заполняемый при каждом посещении пациента, с последующим внесением информации медицинским регистратором в медицинские информационные системы для дальнейшего контроля и анализа главными внештатными терапевтом и кардиологом области. Таким образом, появилась возможность проводить анализ эф-

Рис. 4. Изменение распределения пациентов по группам в зависимости от степени повышения САД.

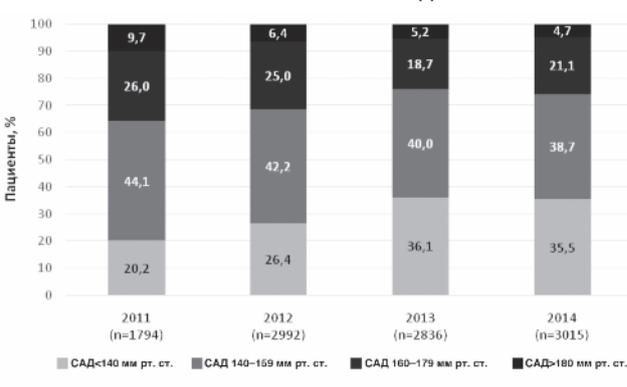


Рис. 5. Первичная заболеваемость инсультом в Ярославской области.

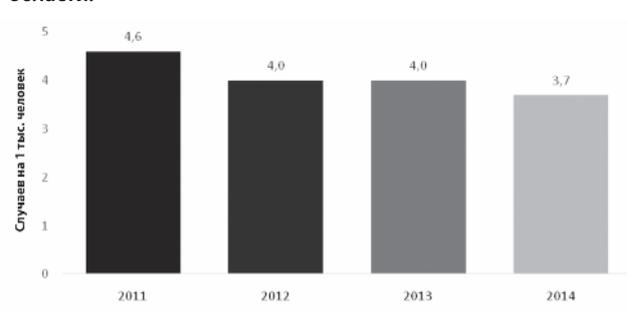
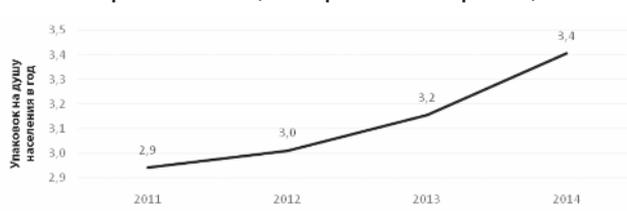


Рис. 6. Потребление АГП (канал розничной торговли).



фективности лечения АГ в каждом отдельно взятом ЛПУ области, сравнивать результаты лечения и проводить корректирующие образовательные мероприятия в тех, в которых отмечена низкая эффективность работы.

Следует отметить, что данная программа была удостоена награды от Всемирной антигипертензивной лиги в 2014 г. за достижение лучших и уникальных результатов в борьбе за профилактику, лечение и контроль распространения гипертонии среди населения [11]. Программа является лишь одной из нескольких крупномасштабных региональных программ по АГ, которые были реализованы и их эффект был изучен. Подобного рода программы были реализованы в Северной Америке (например, в Канаде [12, 13], Калифорнии [14], Миннесоте [15]), Европе (например, в Англии [16], Финляндии [17]) и Азии (например, в Китае [18]), а также в России [19]. Так, Канадская образовательная программа по гипертонии началась в 1999 г. и включала в себя формирование 3 основных рабочих групп: группу по созданию клинических рекомендаций, группу по внедрению клинических рекомендаций в реальную практику и группу по оценке результатов программы [20]. Следует отметить, что такой показатель, как контроль АД (менее 140/90 мм рт. ст.), улучшился после начала Канадской программы с уровня 13,2% в 1992 г. (n=22 314) [21] до 68,1% в 2013 г. (n=5785) [22]. За время реализации программы в Канаде снизилась смертность от инсульта, сердечной недостаточности и инфаркта миокарда, что было связано с началом про-

граммы и увеличением числа выписанных рецептов на антигипертензивную терапию [20]. Канадские специалисты активно сотрудничали и делились с главными специалистами и руководством здравоохранения Ярославской области накопленным опытом из своей программы, а также материалами для врачей, среднего медицинского персонала, пациентов и их семей в отношении диагностики и лечения АГ.

Явный успех нашей программы можно связать с тем, что нам удалось справиться с основными затрудняющими реализацию подобных программ факторами в системе здравоохранения, такими как отсутствие поддержки со стороны руководства, сопротивление или скептицизм со стороны персонала, нерешительность по желанию инвестировать время и ресурсы, нехватка внутренних ресурсов, снижение приверженности лечению со временем и отсутствие желания принимать ответственность [23]. Однако, как и почти любая программа по трансформации в области здравоохранения, Ярославская программа имеет свои ограничения и трудности.

В первую очередь программа была ориентирована на пациентов, обращающихся за медицинской помощью в ЛПУ области, так как задача стояла повысить эффективность их лечения. Несмотря на проводимую социально-информационную кампанию «Сохрани свою жизнь – контролируй давление», ее эффективность была ограничена стоимостью размещения наружной рекламы, которую удавалось разместить только в течение 1 мес в году (в мае, когда отмечается Международный день гипертонии). При этом вся остальная наглядная информация размещалась только в стенах амбулаторно-поликлинических ЛПУ области либо распространялась врачами среди обращающихся к ним пациентов. Как результат, нами не было получено значимого увеличения первичной заболеваемости (увеличения числа вновь устанавливаемых диагнозов), таким образом, не произошло улучшение диагностики данного заболевания.

Второй сложностью в реализации данной программы было то, что не учитывался очень важный аспект лечения – наличие доступного лекарственного обеспечения. В настоящий момент в России на бесплатное амбулаторное получение АГП могут рассчитывать только льготные категории граждан (не монетизировавшие свои льготы). При этом доля льготного лекарственного обеспечения препаратами для лечения ССЗ в 2014 г. составляла ~3–4% от всего рынка данных лекарственных средств (как в стоимостном, так и натуральном выражении) [24]. Таким образом, абсолютное большинство пациентов приобретают препараты за собственный счет. Для сравнения, в странах Организации экономического сотрудничества и развития в среднем ~60% всех расходов на лекарства приходится именно на государственную систему лекарственного обеспечения населения [25]. Во время реализации нашей программы уровень потребления АГП в Ярославской области увеличился на 16%. Для сравнения, в близлежащих регионах Вологодской и Ивановской областях, где не проводились подобные программы, наблюдалось 10% увеличение и 15% уменьшение потребления АГП соответственно. Интересно, что изменения в потреблении АГП в данных регионах коррелируют с динамикой инсультов [7–10]. Возможно, если бы в России имелась всеобщая система лекарственного обеспечения пациентов с ССЗ (по факту установления конкретного диагноза, а не по факту наличия льготы для получения лекарств), мы бы смогли добиться лучших результатов.

Третьим и, наверное, самым значимым фактором, который влияет на реализацию подобных программ, является их длительность. Динамика показателей эффективности нашей программы позволяет предположить, что необходим более длительный, а лучше бессрочный период реализации программ по модернизации эффективности лечения заболеваний. Так, начало программы в 2011 г. и ее активная реализация с вовлечением всех ЛПУ и специалистов (терапевтов и кардиологов) региона в 2012 и 2013 гг. привели к максимальным результатам, заметным уже по результатам проведенного в

2013 г. исследования: был достигнут уровень контроля АД в 32,1%. В 2014 г. интенсивность образовательных программ для врачей была снижена и ряд мероприятий программы был посвящен обучению среднего медицинского персонала. К 2014 г. показатель контроля уровня АД практически вышел на плато и поднялся до 32,5%. Именно поэтому Канадская образовательная программа по гипертонии продолжается до сих пор.

Одним из возможных способов поддержания работы программы, который мы попытались создать, стал реестр пациентов, позволяющий отслеживать эффективность работы ЛПУ по данному заболеванию у всех пациентов, обращающихся за медицинской помощью. Тем не менее для того, чтобы данный реестр не стал пассивной системой сбора и анализа информации, а превратился в активную систему, предоставляющую обратную связь ЛПУ и отдельно взятым практикующим врачам, корректирующую их работу, важны наличие человеческих ресурсов, правильная организация их работы и государственная поддержка. Это еще предстоит сделать в Ярославской области.

В заключение стоит отметить, что в 2014 г. были опубликованы результаты клинического исследования SPRINT, показавшие, что еще более интенсивное снижение уровня САД<120 мм рт. ст. у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений приводит к достоверному снижению риска общей смерти на 27% и риска комбинированного исхода (нефатальный инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, инсульт, сердечная недостаточность, сердечно-сосудистая смерть) на 25% по сравнению с общепринятым целевым уровнем САД<140 мм рт. ст. [26]. Наши ранее опубликованные результаты моделирования со стандартными целевыми уровнями контроля АД также убедительно показывают важность улучшения контроля уровня АД в масштабах РФ. Если бы в России удалось добиться уровня контроля АД, аналогичного достигнутому уровню контроля АД в Канаде (60%), это могло бы привести к сохранению 2,4 млн жизней в течение 10 лет и снизить на 34% прямые медицинские расходы в течение этого периода [27].

Благодарности. Авторы хотели бы поблагодарить Шелдона Тоуба, Нормана Кемпбелла и Донну Маклейн, являвшихся руководителями Канадской программы СНЕР, за предоставленные материалы, консультативную помощь и личное участие в проводимых конференциях в рамках данной программы в Ярославской области. Также авторы выражают благодарность Ольге Черниченко, Андрею Карасеву, Екатерине Германовой и Анне Скворцовой, являющимися сотрудниками Международного института маркетинговых исследований «ГФК-Русь», за помощь в планировании, реализации и первичном анализе результатов исследований. Все описанные терапевтические вмешательства согласуются с Российскими национальными рекомендациями и допустимой медицинской практикой, а также одобрены Департаментом здравоохранения и фармации Ярославской области. Согласно политике о научной деятельности, осуществляемой Департаментом здравоохранения и фармации Ярославской области, данная работа соответствует стандартам улучшения операционной деятельности и была освобождена от рассмотрения этического комитета.

Конфликт интересов. М.Е.Можейко – получение исследовательских грантов, лекторских гонораров, оплаты расходов на участие в конференциях от ООО «Новартис Фарма», Россия. С.Я.Ерегин – получение лекторских гонораров и оплаты расходов на участие в конференциях от ООО «Новартис Фарма», Россия. Н.В.Даниленко – конфликта интересов не обозначено. А.В.Вигдорчик являлся сотрудником ООО «Новартис Фарма», Россия, во время реализации проекта, И.М.Климовская и К.Раманатан являются сотрудниками ООО «Новартис Фарма», Россия, Д.Хьюз является сотрудником международного офиса ООО «Новартис», Швейцария.

Источники финансирования. Описанные исследования были инициированы Департаментом здравоохранения и фармации Ярославской области, разработаны и оценены всеми авторами, проведены Международным институтом маркетинговых исследований «ГФК-Русь» и финансировались международным офисом ООО «Новартис», Базель, Швейцария. Статья размещена при поддержке ООО «Новартис Фарма».

Вклад авторов. Все авторы внесли вклад в концепцию и дизайн данной работы, имели полный доступ ко всем данным, описанным в работе (в том числе статистические отчеты и таблицы) и несут полную ответственность за целостность данных и точность/корректность анализа. Рукопись была подготовлена А.В.Вигдорчиком и И.М.Климовской с участием М.Е.Можейко, С.Я.Ерегина, Н.В.Даниленко, К.Раманатана и Д.Хьюза.

Литература/References

- Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R et al. European cardiovascular disease statistics 2012. European Heart Network, Brussels, European Society of Cardiology, Sophia Antipolis 2012; https://www.escardio.org/static_file/escardio/Press-media/press-releases/2013/EU-cardiovascular-disease-statistics-2012.pdf. Accessed February 11, 2016.
- Росстат. Здравоохранение. 2015. / Rosstat. Zdravookhranenie. 2015. [in Russian]
- Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные гипертензии. 2010; 7 (3): 5–26. / Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii (Rekomendatsii Rossiiskogo meditsinskogo obshchestva po arterial'noi gipertenzii i Vserossiiskogo nauchnogo obshchestva kardiologov). Systemic Hypertension. 2010; 7 (3): 5–26. [in Russian]
- Mozheyko M, Eregin S, Vighdorchik A, Hughes D. A cross-sectional survey of hypertension diagnosis and treatment practices among physicians in Yaroslavl Region, Russia. Adv Ther 2012; 29 (12): 1016–25.
- Mozheyko M, Eregin S, Vighdorchik A et al. Changes in hypertension treatment in the Yaroslavl region of Russia: improvements observed between 2 cross-sectional surveys. J Clin Hypertens (Greenwich) 2013; 15 (12): 918–924.
- Можейко М.Е., Ерегин С.Я., Вигдорчик А.В. и др. Изменения в лечении артериальной гипертензии в Ярославской области: промежуточные результаты годовой реализации комплексной программы по модернизации областной системы здравоохранения. Системные гипертензии. 2014; 11 (4): 30–6. / Mozheiko M.E., Eregin S.Ja., Vighdorchik A.V. i dr. Izmeneniia v lechenii arterial'noi gipertenzii v yaroslavskoi oblasti: promezhutochnye rezul'taty godovoi realizatsii kompleksnoi programmy po modernizatsii oblastnoi sistemy zdravookhraneniia. Systemic Hypertension. 2014; 11 (4): 30–6. [in Russian]
- Mozheyko M, Eregin S, Danilenko N et al. Hypertension in Russia: Changes Observed After 4 Years of a Comprehensive Health System Improvement Program in the Yaroslavl Region. J Clin Hypertens (Greenwich) 2016. DOI: 10.1111/jch.12885.
- Заболееваемость взрослого населения России в 2014 году. Статистические материалы. Часть III. М.: ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, 2015. / Zabolevaemost' vzroslogo naseleniia Rossii v 2014 godu. Statisticheskie materialy. Chast' III. M.: FGBU «Tsentral'nyi nauchno-issledovatel'skii institut organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniia» Minzdrava Rossii, 2015. [in Russian]
- Заболееваемость взрослого населения России в 2012 году. Статистические материалы. Часть III. М.: ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, 2013. / Zabolevaemost' vzroslogo naseleniia Rossii v 2012 godu. Statisticheskie materialy. Chast' III. M.: FGBU «Tsentral'nyi nauchno-issledovatel'skii institut organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniia» Minzdrava Rossii, 2013. [in Russian]
- www.imshealth.com [in Russian]
- Campbell NR, Niebylski ML, World Hypertension League Executive. Prevention and control of hypertension: developing a global agenda. Curr Opin Cardiol 2014; 29 (4): 324–30.
- Campbell NR, Tu K, Brant R et al, Canadian Hypertension Education Program Outcomes Research Task Force. The impact of the Canadian Hypertension Education Program on antihypertensive prescribing trends. Hypertension 2006; 47 (1): 22–8.
- Tu JV, Nardi L, Fang J et al. National trends in rates of death and hospital admissions related to acute myocardial infarction, heart failure and stroke, 1994–2004. CMAJ 2009; 180 (13): E118–E125.
- Jaffe MG, Lee GA, Young JD et al. Improved blood pressure control associated with a large-scale hypertension program. JAMA 2013; 310 (7): 699–705.
- Sillah A, Sidebottom AC, Boucher JL et al. Program participation and blood pressure improvement in the Heart of New Ulm Project, Minnesota, 2009–2011. Prev Chronic Dis 2014; 11: E48.
- Falascetti E, Chaudhury M, Mindell J, Poulter N. Continued improvement in hypertension management in England: results from the Health Survey for England 2006. Hypertension 2009; 53 (3): 480–6.
- Nissinen A, Kastarinen M, Tuomilehto J. Community control of hypertension – experiences from Finland. J Hum Hypertens 2004; 18 (8): 553–6.
- Chen XJ, Gao XL, You GY et al. Higher blood pressure control rate in a real life management program provided by the community health service center in China. BMC Public Health 2014; 14: 801.
- Ощепкова Е.В. О ходе реализации федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации». <http://federalbook.ru/files/FSZ/soderzhanie/Tom%206/XIII/Oschepkova.pdf>. / Oshchepkova E.V. O khode realizatsii federal'noi tselevoi programmy «Profilaktika i lechenie arterial'noi gipertenzii v Rossiiskoi Federatsii». <http://federalbook.ru/files/FSZ/soderzhanie/Tom%206/XIII/Oschepkova.pdf>. [in Russian]
- Campbell NR, Brant R, Johansen H et al. Increases in antihypertensive prescriptions and reductions in cardiovascular events in Canada. Hypertension 2009; 53 (2): 128–34.
- McAlister F, Wilkins K, Joffres M et al. Changes in the rates of awareness, treatment and control of hypertension in Canada over the past two decades. CMAJ 2011; 183 (9): 1007–13.
- Padwal RS, Bienek A, McAlister FA, Campbell NR, Outcomes Research Task Force of the Canadian Hypertension Education Program. Epidemiology of hypertension in Canada: an update. Can J Cardiol 2016; 32 (5): 687–94.
- Trusko B, Pexton C, Harrington J, Gupta PK. Improving Healthcare Quality and Cost with Six Sigma. Upper Saddle River, NJ: FT Press; 2007.
- Аналитический отчет. Фармацевтический рынок России. DSM Group. 2014. <http://www.dsm.ru/> Аналитический отчет. Фармацевтический рынок России. DSM Group. 2014. <http://www.dsm.ru/> [in Russian]
- Health at a Glance 2015, OECD Indicators. DOI: 10.1787/health_glance-2015-en. Собственный анализ статистических материалов авторами. / Health at a Glance 2015, OECD Indicators. DOI: 10.1787/health_glance-2015-en. Sobstvennyi analiz statisticheskikh materialov avtorami. [in Russian]
- SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. N Engl J Med 2015; 373 (22): 2103–16.
- Shum K, Alperin P, Shalnova S et al. Simulating the impact of improved cardiovascular risk interventions on clinical and economic outcomes in Russia. PLoS One 2014; 9 (8): e103280.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Можейко Мария Евгеньевна – д-р мед. наук, зав. кардиологическим отделением ГБУЗ ЯОКГВБ, гл. терапевт Ярославской области. E-mail: mmozheiko@yandex.ru

Вигдорчик Алексей Владимирович – канд. мед. наук, менеджер медицинских проектов ООО «Новартис Фарма»

Ерегин Сергей Янович – канд. мед. наук, зав. кардиологическим центром ГБУЗ ЯОКБ, гл. кардиолог Ярославской области

Даниленко Наталья Владимировна – зам. дир. Департамента здравоохранения и фармации Ярославской области

Климовская Илназ Минсихатовна – канд. биол. наук, менеджер медицинских научных проектов ООО «Новартис Фарма». E-mail: ilnaz.klimovskaya@novartis.com

Раманатан Кришнан – канд. биол. наук, дир. по науке ООО «Новартис Фарма»

Хьюз Дэвид – д-р медицины, глава международных программ по зарекомендовавшим себя препаратам ООО «Новартис»

Митральная недостаточность: систематизация, консервативное и хирургическое лечение

Е.В.Черепанова, М.А.Гуревич[✉]

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

В статье подробно изложены механизмы развития, клинические проявления, диагностика, возможные осложнения и методы лечения митральной недостаточности. Большое внимание уделено современным методам диагностики, а также особенностям ведения пациентов с данной патологией, сформулированы показания к хирургическому лечению. **Ключевые слова:** митральная недостаточность, митральная регургитация, этиология, гемодинамические нарушения, диагностика, прогноз, медикаментозное лечение, оперативное лечение, постоперационная тактика, осложнения.

[✉]magurevich@mail.ru

Для цитирования: Черепанова Е.В., Гуревич М.А. Митральная недостаточность: систематизация, консервативное и хирургическое лечение. Системные гипертензии. 2017; 14 (1): 30–36.

Mitral insufficiency: systematization, conservative and surgical treatment

[Article]

E.V.Cherepanova, M.A.Gurevich[✉]

M.F.Vladimirskiy Moscow regional research clinical institute. 129110, Russian Federation, Moscow, ul. Shchepkina, d. 61/2

[✉]magurevich@mail.ru

For citation: Cherepanova E.V., Gurevich M.A. Mitral insufficiency: systematization, conservative and surgical treatment. Systemic Hypertension. 2017; 14 (1): 30–36.

Abstract

The article concerns mechanisms, clinical features, diagnostics, possible complications and treatment of mitral insufficiency. Much attention is given to modern diagnostic methods, principles for case management and indications for surgical treatment.

Key words: mitral insufficiency, mitral regurgitation, etiology, hemodynamic abnormalities, diagnostics, prognosis, conservative treatment, surgical treatment, postoperative care, complications.

Под митральной недостаточностью (МН) следует понимать состояние, при котором во время систолы левого желудочка (ЛЖ) часть крови попадает в полость левого предсердия (ЛП) против нормального тока крови по камерам сердца. Этот патологический обратный ток крови носит название митральной регургитации (МР). МН является вторым по частоте клапанным пороком сердца (после аортального стеноза), заболеваемость в развитых странах составляет 5 случаев на 10 тыс. [1]. Изолированная МН встречается довольно редко (среди всех пороков сердца у умерших в 1,5–2% случаев, у больных – в 10% случаев). Если раньше в структуре причин изолированной МН клапана лидировала хроническая ревматическая болезнь сердца, то сейчас наряду с недостаточностью ишемического генеза доминируют синдромы, для которых характерна так называемая дисплазия митрального клапана (МК) и дегенеративные изменения клапана. Значительно чаще данный порок сочетается со стенозом левого предсердно-желудочкового отверстия, а также с пороками клапана аорты [2]. Практически в 100% случаев причиной стеноза и комбинированного порока клапана является ревматизм. Эти виды порока в развитых странах наблюдаются в настоящее время реже, чем в прошедшие десятилетия, однако до сих пор актуальны в развивающихся странах [3].

Классификация МР

А. По течению (скорости развития):

- острая МН возникает в течение минут и часов после появления причин;
- хроническая МН возникает в течение месяцев и лет после появления причины.

Б. По времени возникновения:

- врожденная;
- приобретенная.

В. По причине развития:

- органическая недостаточность МК – НМК (обратный ток крови из ЛЖ в ЛП связан с непосредственным повреждением самого двустворчатого клапана, не полностью закрывающего левое предсердно-желудочковое отверстие во время сокращения желудочков сердца);

- функциональная, или относительная, НМК: обратный ток крови из ЛЖ в ЛП происходит при нормальном двустворчатом клапане.

Г. По степени выраженности:

- 1-я – незначительная: обратное движение крови из ЛЖ в ЛП определяется у самых створок МК. Может встречаться у здоровых людей как вариант нормы;
- 2-я – умеренная: обратное движение крови из ЛЖ в ЛП определяется на расстоянии 1,0–1,5 см от МК;
- 3-я – выраженная: обратное движение крови из ЛЖ в ЛП определяется до середины предсердия;
- 4-я – тяжелая: обратное движение крови из ЛЖ в ЛП определяется во всем ЛП.

Д. По этиологии:

- ишемическая;
- неишемическая.

Этиология

МН может развиваться как при первичном поражении створки клапана, так и при поражении подклапанного аппарата, хорд и перерастяжении клапанного кольца.

1. Врожденная МН возникает в результате воздействия на организм беременной неблагоприятных факторов (например, радиационного или рентгенологического облучения, инфекции и др.). Варианты врожденной НМК:

- миксоматозная дегенерация – увеличение толщины и снижение плотности створок клапана встречается в рамках синдрома дисплазии соединительной ткани. Миксоматозная дегенерация преимущественно приводит к пролапсу МК (провисание одной или обеих створок МК в полость ЛП во время сокращения желудочков сердца);
- аномалии строения МК – например, расщепление передней створки МК;
- особенность строения хорд в виде их удлинения или укорочения.

2. Приобретенная органическая МН:

- ревматизм – самая частая причина МН. Выделяются две формы МН ревматического генеза – первичная МН («чистая» форма) с выраженным укорочением створок МК и вто-

ричная МН (развивается при многолетнем длительном существовании митрального стеноза вследствие постепенного фиброзирования, сморщивания, укорочения и кальцификации створок МК);

- инфекционный эндокардит, при котором происходит разрушение створок МК;
 - оперативное лечение митрального стеноза: при митральной комиссуротомии возможно появление НМК – так увеличение тока крови делает явной скрытую до этого МН;
 - закрытая травма сердца с разрывом створок МК.
3. Приобретенная относительная МН:
- Расширение полости ЛЖ и растяжение фиброзного митрального кольца любого генеза (при артериальной гипертензии, постинфарктной аневризме, всех вариантах дилатационной кардиомиопатии – ДКМП, диффузном миокардите, тяжелых формах метаболической кардиомиопатии, в частности, при «спортивном сердце», постинфарктном кардиосклерозе).
 - Дисфункция папиллярных мышц (может развиваться вследствие их ишемии при кардиомиопатиях, миокардитах, ишемической болезни сердца – ИБС, прежде всего при остром инфаркте миокарда). Если ишемия имеет транзиторный характер, она приводит к временной дисфункции папиллярных мышц, что, в свою очередь, может быть причиной преходящей МР, которая обычно возникает во время приступа стенокардии. Если ишемия сосочковых мышц тяжелая, длительная, часто повторяющаяся, это может привести к развитию хронической МН. Ишемия сосочковых мышц в первую очередь обусловлена коронарным атеросклерозом, но, кроме того, может быть связана с воспалительным поражением коронарных артерий любого генеза.
 - Ишемическая дисфункция сосочковых мышц и расширения митрального кольца развивается приблизительно у 30% больных с ИБС, подвергшихся аортокоронарному шунтированию.
 - Разрыв (отрыв) хорд или папиллярных мышц при остром инфаркте миокарда, инфекционном эндокардите, острой ревматической лихорадке, травме сердца.
 - Дисфункция папиллярных мышц может быть причиной чрезмерного растяжения и в конечном итоге разрыва сухожильных хорд. Разрыв сухожильных хорд может быть также следствием острой дилатации ЛЖ, независимо от причины, ее вызвавшей. В зависимости от количества сухожильных хорд, вовлеченных в разрыв, и выраженности разрыва развивающаяся МН может быть умеренной, выраженной, тяжелой, а также острой, подострой, хронической.
 - Первичный «идиопатический» кальциноз фиброзного кольца, хорд, папиллярных мышц (чаще встречается у пожилых людей). Кальцинат локализуется в фиброзной части митрального кольца, преимущественно в местах прикрепления задней створки МК, при этом возможны деформация и передсердное смещение створки, а также казеозный некроз или изъязвление в участке кальциноза [4–6]. Предполагается, что патогенез идиопатического кальциноза МК имеет ряд общих механизмов с механизмами формирования кальциноза сосудов при атеросклерозе. Современные ультраструктурные морфологические исследования указывают на первичную роль в индукции кальциноза МК апоптоза или некроза интерстициальных клеток при старении, повышенной гемодинамической нагрузке на МК или локальном неспецифическом воспалении [6].

Патофизиология и нарушения гемодинамики

Основным механизмом, приводящим к развитию гемодинамических нарушений у больных с МН, является МР. Давление в ЛП ниже, чем в аорте, что создает благоприятные условия для регургитации значительного объема крови из ЛЖ в ЛП. Сопротивление на путях опорожнения ЛЖ (постнагрузка) вначале не увеличено. Однако в связи с тем, что ЛЖ опорожняется одновременно в аорту (эффективный сердечный выброс) и ЛП (объем регургитации), его ударный объем увеличивается (мо-

жет до 3 раз превышать норму). Несмотря на рост общего ударного объема сердца, эффективное опорожнение ЛЖ страдает. Снижение эффективного сердечного выброса сопровождается хронической гиперактивацией нейрогормональных систем, ответственных за поддержание оптимального уровня артериального давления и сосудистого тонуса. Прежде всего активируются симпатoadrenalовая и ренин-ангиотензин-альдостероновая система. При этом для поддержания величины сердечного выброса на фоне сниженного эффективного ударного объема ЛЖ увеличивается частота сердечных сокращений. Сосудистый тонус и постнагрузка постепенно возрастают, что еще больше снижает способность ЛЖ опорожняться в аорту. При этом начинает возрастать величина МР, поскольку по законам гидродинамики сокращающийся ЛЖ будет опорожняться в большей степени в том направлении, где меньше сопротивление на путях оттока. Увеличение объема МР сопровождается резким расширением ЛП, иногда до степени атриомегалии. Предсердие превращается в растянутый мешок, но при этом давление в его полости и напряжение стенок увеличиваются относительно медленно. В итоге легочная гипертензия и нарушения ритма в виде мерцательной аритмии (МА) развиваются относительно поздно. Аналогично развивается атриомегалия у больных, перенесших острый инфаркт миокарда с поражением папиллярных мышц и хорд.

В таких случаях основной вклад в перегрузку ЛП вносят два фактора – постепенное нарушение диастолического расслабления ЛЖ, характерное для пациентов с ИБС (ДКМП) при развитии симптомов хронической сердечной недостаточности (ХСН), и появление относительной МН вследствие растяжения клапанного кольца, более характерное для больных с ДКМП.

Сама же атриомегалия при МН до поры до времени служит своеобразным «шлюзом», защищающим больного от развития артериальной легочной гипертензии (ЛГ). Однако неизбежным является развитие правожелудочковой недостаточности с симптомами ХСН в системе большого круга кровообращения [7].

Течение НМК и прогноз

Прогрессирование регургитации при МН наблюдается у 5–10% пациентов. Пятилетняя выживаемость составляет 80%, десятилетняя – 60%. Ишемическая природа МН быстро приводит к тяжелому нарушению кровообращения, ухудшает прогноз и выживаемость [8]. Возможны послеоперационные рецидивы МН. Выживаемость мужчин достоверно хуже, чем женщин.

МН легкой и умеренной степени не является противопоказанием к беременности и родам. При высокой степени недостаточности необходимо дополнительное обследование с всесторонней оценкой риска.

Неблагоприятный прогноз свидетельствует о необоснованности пассивной, консервативной тактики лечения пациентов с НМК вне зависимости от характера основного заболевания.

Симптоматика и диагностика МН

Клинические проявления МН неспецифичны и сводятся к комплексу симптомов, связанных с развитием ЛГ и признаков недостаточности кровообращения в системе большого круга.

Типичны жалобы на одышку, сердцебиение, усталость. Кровохарканье гораздо менее характерно, чем при митральном стенозе, и появляется, как правило, в поздней стадии заболевания. Тогда же присоединяются и застойные явления в системе большого круга кровообращения: увеличение печени, сопровождающееся тяжестью и болями в правом подреберье, отеки голеней, в запущенных случаях – асцит.

Основными диагностическими процедурами являются тщательная рентгеноскопия грудной клетки, эхокардиография (ЭхоКГ) и доплеровское исследование сердца.

Типичным для МН можно считать расширение границ сердца влево со смещением верхушечного толчка наружу от левой среднеключичной линии. Пальпаторно, особенно в случаях органической РНМК и при отрыве хорд, удается прощупать систолическое дрожание передней грудной стенки.

При аускультации сердца характерна триада признаков: ослабление I тона над верхушкой вплоть до полного его исчезновения, наличие систолического шума и появление отчетливого III тона. Акцент II тона над легочной артерией и его возможное расщепление свидетельствуют о присоединившейся ЛП.

Громкость I тона не коррелирует прямо со степенью МР, хотя исчезновение этого звукового феномена, как правило, связывают с полным отсутствием периода замкнутых клапанов, т.е. с весьма значительной НМК.

Систолический шум классически носит убывающий характер, хотя типичным для многих видов НМК (инфаркт папиллярных мышц, отрыв хорд и т.п.) можно считать голосистолический шум. Наилучшей точкой выслушивания является верхушка сердца. Систолический шум несколько ослабевает к основанию грудины и, наоборот, проводится в левую подмышечную впадину. При относительной МН и нежном характере шума помогает поворот больного на левый бок. В этом положении аускультативная картина становится более отчетливой и шум, проводящийся в подмышечную область, более громким. При разрыве хорд, некрозе или отрыве папиллярных мышц шум приобретает грубый характер, нередко сравнимый с морским гулом. В более редких случаях систолический шум может иррадиировать и к основанию сердца, что затрудняет правильную диагностику.

III тон при МН, как правило, связывают с окончанием периода быстрого наполнения ЛЖ в диастолу и резким напряжением стенок ЛЖ, натяжением хорд и напряжением створок МК.

Электрокардиограмма. При выраженной НМК выявляются признаки гипертрофии ЛП и ЛЖ: увеличенная амплитуда зубцов комплекса QRS в соответствующих отведениях, более часто – в сочетании с измененной конечной частью желудочкового комплекса (уплощение, инверсия зубца T, снижение сегмента ST) в тех же отведениях. В случае развития легочной гипертензии отмечаются признаки гипертрофии правого желудочка (ПЖ) и правого предсердия.

Фонокардиограмма. При записи с верхушки сердца амплитуда I тона значительно уменьшена. Интервал Q – I тон увеличивается до 0,07–0,08 с вследствие повышения давления в ЛП и некоторого запаздывания захлопывания створок МК. Систолический шум записывается сразу после I тона и занимает всю систолу или большую ее часть. Чем сильнее выражена недостаточность клапана, тем больше амплитуда шума.

Рентгенологическое исследование и компьютерная томография грудной клетки:

- дилатация ЛП и ЛЖ;
- сглаженность талии сердца с митральной конфигурацией талии сердца;
- выемка в контуре или смещение пищевода;
- кальцинаты МК.

Магнитно-резонансная томография сердца:

- прямое определение систолической струи регургитации в правое предсердие (турбулентный поток);
- функция ЛЖ (конечно-диастолический объем, фракция выброса – ФВ) и фракция регургитации могут быть количественно оценены при сравнении с ударным объемом ПЖ и ЛЖ.

ЭхоКГ специфических признаков нарушения движения створок клапана не выявляет. Основные признаки МН:

- дилатация левых отделов сердца;
- избыточная экскурсия межжелудочковой перегородки;
- разнонаправленное движение митральных створок во время диастолы;
- отсутствие диастолического смыкания створок МК;
- признаки фиброза (кальциноза) передней створки;
- увеличение полости ПЖ.

Допплер-ЭхоКГ. Позволяет определить эффективный регургитирующий объем, фракцию регургитации и многие другие параметры, характеризующие состояние ЛП и ЛЖ.

Критерии оценки степени МР по распространению струи в ЛП:

- 1-я (+) – систолический регургитантный поток в области, подлежащей МК;

- 2-я (++) – систолический регургитантный поток распространяется на 1/3 полости ЛП;
- 3-я (+++) – систолический регургитантный поток распространяется на 1/2 полости ЛП;
- 4-я (+++++) – систолический регургитантный поток распространяется больше чем на половину полости ЛП.

Критерии оценки степени МР по процентному соотношению площади струи и площади ЛП. Во время исследования рассчитывают процентное соотношение площади струи МР и площади ЛП. По полученному результату оценивают степень регургитации: 1-я – менее 20% (незначительная); 2-я – 20–40% (умеренная); 3-я – 40–80% (значительная); 4-я – более 80% (тяжелая).

Критерии оценки степени МР по площади струи:

- 1-я – 1–4 см²;
- 2-я – 4–7 см²;
- 3-я – 7–10 см²;
- 4-я – более 10 см².

Катетеризация полостей сердца позволяет выявить важные диагностические признаки. Давление в легочной артерии, как правило, повышено. На кривой легочно-капиллярного давления видна типичная картина НМК: увеличение волны V более 15 мм рт. ст. с быстрым и крутым падением после нее. Это является признаком регургитации крови через отверстие МК.

Коронарокардиография – метод, при котором в собственные сосуды сердца и полости сердца вводится контраст (красящее вещество), что позволяет получить их точное изображение, а также оценить движение тока крови. Проводится при планировании оперативного лечения порока или подозрении на сопутствующую ИБС.

При вентрикулографии можно наблюдать, как контрастное вещество во время систолы ЛЖ заполняет полость ЛП (интенсивность его контрастирования зависит от степени НМК).

Степень МН:

- 1+ (легкая) – рентгеноконтрастное вещество не заполняет все предсердие и полностью покидает его при каждом сокращении;
- 2+ (умеренная) – рентгеноконтрастное вещество слабо заполняет все предсердие и не покидает его за одно сокращение;
- 3+ (среднетяжелая) – рентгеноконтрастное вещество полностью заполняет ЛП за 2–3 сокращения, заполнение ЛП по плотности совпадает с ЛЖ;
- 4+ (тяжелая) – рентгеноконтрастное вещество полностью заполняет ЛП за одно сокращение, рентгеноконтрастное вещество достигает легочных вен.

Осложнения НМК:

- отек легких;
- фибрилляция предсердий;
- суправентрикулярная экстрасистолия;
- инфекционный эндокардит;
- сердечная недостаточность;
- кровохарканье;
- ЛП;
- тромбоемболии (ЛП, почек, мезентериальных сосудов, сосудов головного мозга).

Лечение НМК

Больной с НМК – это больной как хирургический, так и терапевтический. Поэтому усилия терапевта должны быть направлены не только на подготовку пациента к хирургическому вмешательству, но и на предотвращение прогрессирования МН и профилактику ее осложнений. Причем это касается больных не только с первичной, органической РНМК, но и с вторичной регургитацией, вызванной ДКМП или ИБС.

Острая митральная недостаточность

А. Медикаментозное лечение.

Снижение постнагрузки (если нет артериальной гипотонии) позволяет уменьшить острую МН. Нитропруссид натрия и нитроглицерин внутривенно уменьшают давление в ЛП и

увеличивают эффективный сердечный выброс. Если не планируется срочная операция, переходят на препараты для приема внутрь. Для повышения эффективного сердечного выброса и уменьшения фракции регургитации используют препараты, снижающие постнагрузку, – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и прямые вазодилаторы (гидралазин).

Б. Внутриаортальная баллонная контрпульсация.

При острой МН резкая объемная перегрузка ЛЖ, особенно когда он не увеличен и не гипертрофирован, может приводить к отеку легких и даже кардиогенному шоку. В этих случаях, особенно если МН вызвана разрывом сосочковой мышцы при инфаркте миокарда, для стабилизации гемодинамики перед хирургическим лечением можно прибегнуть к внутриаортальной баллонной контрпульсации.

В. Хирургическое лечение.

При острой тяжелой МН обычно требуется неотложное хирургическое вмешательство.

Хроническая МН

Пациенту с МН необходимо соблюдать общие принципы ведения здорового образа жизни, а также выполнять рекомендации врача, применяемые при многих кардиологических заболеваниях: исключить алкоголь, курение, жирные, жареные, острые блюда, ограничить объем потребляемой жидкости и соли; соблюдать режим труда и отдыха, чаще гулять на свежем воздухе.

Следует также отметить важность профилактических мер, которые помогут избежать или замедлить развитие МН. Профилактика особенно важна для пациентов с любыми кардиологическими патологиями и начальной НМК.

В перечень рекомендаций входят:

- своевременное лечение инфекций, в том числе тонзиллита, ангины и т.д.;
- лечение кариеса, пломбирование или удаление больных зубов;
- больным с ревматической МН показана вторичная профилактика рецидивов ревматической лихорадки (бензатин бензилпенициллин).

Профилактика инфекционного эндокардита включает в себя применение антибактериальных средств перед предстоящими медицинскими манипуляциями. В соответствии с последними рекомендациями Американского колледжа кардиологов и Американской ассоциации сердца от 2008 г. антибактериальная профилактика инфекционного эндокардита должна назначаться лишь пациентам, имеющим высокий риск развития данного осложнения (инфекционный эндокардит в анамнезе, врожденные пороки сердца «синего» типа, перенесенная реконструктивная операция и т.д.) [1]. Ежегодное наблюдение у кардиолога и ревматолога при ревматической МН.

Основные группы препаратов, применяемые при МН

- ИАПФ подавляют повышенную активность нейрогуморальных систем – уменьшение общего периферического сопротивления сосудов, артериального давления, пост- и преднагрузки на миокард, диастолического давления в ЛЖ, усиление выведения натрия и воды. Чаще всего в клинической практике используют периндоприл, эналаприл, лизиноприл, рамиприл. Начинают лечение с минимальных доз с постепенным увеличением до максимально эффективной терапевтической дозы у пациента.
- Антагонисты рецепторов ангиотензина II (лозартан, валсартан, термисартан) по спектру лечебных эффектов аналогичны ИАПФ. Препараты этой группы являются более совершенной альтернативой ИАПФ из-за несколько иного механизма действия (прямая, а не опосредованная блокада негативных эффектов ангиотензина II). К их преимуществам следует отнести более устойчивое терапевтическое действие: оно обусловлено отсутствием «эффекта ускользания»

(привыкания), присущего ИАПФ при длительном приеме. Кроме этого, «сартаны» не вызывают кашель, что особенно важно при лечении пациентов с хроническими заболеваниями дыхательной системы, пожилых больных. При сравнимой эффективности с ИАПФ «сартаны» отличаются лучшей переносимостью среди основных классов антигипертензивных препаратов, а также обладают выраженной органопротекцией, что делает их препаратами выбора для пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений.

- β -Адреноблокаторы (β -АБ) – механизм их действия сложен и многообразен. Они обладают отрицательным хронотропным эффектом, уменьшающим степень гипоксического повреждения миокарда, устраняют токсическое действие катехоламинов на миокард, улучшают диастолическую функцию сердца как во время ранней активной, так и пассивной фазы диастолического расслабления миокарда, увеличивают плотность β -адренорецепторов, улучшают медленный кальциевый ток, модулируют пострецепторное ингибирование G-белка. В последнее время доказана высокая эффективность применения селективных β -АБ (бисопролол, небиволол, метопролол), а также карведилола, обладающего также свойствами α -адреноблокатора, вазодилатора и антиоксиданта. При назначении β -АБ необходимо учитывать, что легкая или умеренная тахикардия способствует уменьшению МР, поскольку при увеличении частоты сердечных сокращений ЛЖ не успевает значительно наполниться кровью.
- Диуретики (мочегонные средства) применяются для устранения отеочного синдрома и улучшения клинической симптоматики у больных с ХСН. Диуретики уменьшают общий объем циркулирующей крови и вследствие этого – исключение объемной перегрузки сердца. Большинство диуретиков (кроме торасемида) не замедляют прогрессирования ХСН и не улучшают прогноза больных. Неправильная дегидратация может привести к нейрогормональной активации и как следствие – к прогрессированию заболевания [9]. Диуретики показаны при 2–3-й степени сердечной недостаточности. К диуретикам 1-го ряда (стартовым) относятся петлевые, тиазидоподобные либо тиазидные препараты: торасемид, фуросемид, индапамид, гипотиазид. Предпочтение следует отдавать торасемиду, тиазидным диуретикам (гидрохлоротиазид) или тиазидоподобным диуретикам (индапамид) и лишь при их недостаточной эффективности переходить к назначению петлевых диуретиков в высоких дозах (фуросемид, этакриновая кислота, буметанид, торасемид). Лечение необходимо начинать с малых доз (особенно у больных, не получавших ранее мочегонных препаратов), в последующем подбирая дозу по принципу *quantum satis* [9, 10]. При недостаточном эффекте от первого стартового диуретика дополнительно назначают диуретик 2-го ряда – калийсберегающий: верошпирон или триамтерен. При необходимости применения одновременно двух диуретиков рекомендуют комбинацию фуросемид + верошпирон либо комбинированный препарат – триампур (содержит триамтерен и гидрохлоротиазид). Первое сочетание обладает более сильным действием, а триампур действует слабее. Следует помнить, что калийсберегающие диуретики не следует использовать как стартовые при застойной сердечной недостаточности, а назначают в дополнение к препаратам 1-го ряда. Нарастание декомпенсации до IIБ–III степени может потребовать увеличения дозы уже назначенных диуретических препаратов либо добавления третьего – в этом случае еще одного из стартовых диуретиков.
- Нитраты используют для уменьшения притока крови к рязанутому правому предсердию. Например, нитроспрей под язык при приступах одышки или загрудинных болей, кардикет за 20 мин до физической нагрузки на ранних стадиях и ежедневно от одного до 5 раз в сутки на поздних стадиях (при выраженной одышке и частых эпизодах отека легких).

- **Метаболическая терапия.** В кардиологической практике широко применяются препараты с метаболическим действием: ингибиторы карнитин-пальмитоилтрансферазы I и/или II (этомоксир, перексирин), блокаторы позднего натриевого тока (ранолазин) и ингибиторы длительнопочечной 3-кетотацил-КоА-тиолазы (триметазидин), неотон (фосфокреатин), тиотриазолин, L-карнитин, милдронат, Кардионат, мексикор, кварцетин, кардонат. Данные препараты устраняют нарушения клеточного метаболизма, ионного гомеостаза и функций мембран кардиомиоцитов, предупреждая развитие необратимых процессов в миокарде. И на сегодняшний день метаболическая терапия полноправно заняла ведущее место в схемах лечения сердечно-сосудистой патологии, войдя в международные рекомендации [11].
- **Дезагреганты и антикоагулянты** используют для профилактики тромбозов. Как известно, наличие поражения МК может быть одной из причин развития тромбозов на створках клапана. Перегрузка и развитие атриомегалии также нередко сопровождаются развитием тромбозов в полости ЛП. Эти факты, особенно при наличии МА, повышают риск развития тромбозов, что требует адекватной реакции терапевта. По данным крупных популяционных исследований частота инсультов у больных с МА составляет порядка 0,3–4,1%. При этом лишь наличие МА повышает риск мозгового инсульта в 2,3–6,9 раза по сравнению с таковым у больных с синусовым ритмом [7].
- При наличии МА применяются антиаритмические препараты, способствующие восстановлению правильного ритма (при пароксизмальной форме), – поляризующая смесь внутривенно, амиодарон, новокаинамид внутривенно. При нестабильной гемодинамике, пароксизме МА применяют кардиоверсию. При постоянной тахиформе мерцания предсердий назначаются сердечные гликозиды (дигоксин), β-АБ, антагонисты кальция (дигидропиридиновые). По нашим данным, при тахикардической форме МА наряду с β-АБ целесообразно использовать антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем).

Хирургическое лечение

При среднетяжелой и тяжелой МН и наличии жалоб в большинстве случаев показана плановая операция, решение о ее проведении следует принимать индивидуально. Учитывают возраст, возможность пластики клапана, сопутствующие заболевания, функцию ЛЖ и вероятность того, что операция поможет устранить жалобы или улучшить прогноз. При тяжелой МН и наличии жалоб операция показана при первичном поражении клапана (пролапс, ревматизм, врожденные пороки). Если МН вызвана систолической дисфункцией ЛЖ в результате ИБС или ДКМП, то сначала проводят активное медикаментозное лечение, направленное на снижение постнагрузки; к операции прибегают лишь при неэффективности этой терапии. Если при ишемической МН проводится коронарное шунтирование, то одновременно с этим, если возможно, делают пластику МК. При тяжелой МН, вызванной ДКМП, и наличии жалоб, не поддающихся медикаментозному лечению, пластика МК может улучшить самочувствие, однако данных о ее влиянии на прогноз у этих больных пока нет.

Более сложная ситуация возникает при тяжелой, но бессимптомной или почти бессимптомной МН. Здесь основная задача – не пропустить тот момент, когда разовьется необратимая систолическая дисфункция ЛЖ. Выжидательная тактика до появления жалоб опасна возникновением тяжелой систолической дисфункции ЛЖ, что сильно ухудшает прогноз. После пластики МК смертность ниже, а сократимость ЛЖ выше, чем после протезирования, поэтому, если пластика выполнена, операцию лучше не откладывать. Если же пластика клапана все равно невозможна, то оправданны выжидательная тактика и более поздняя операция.

Сроки операции

Для оценки риска дисфункции ЛЖ, сердечной недостаточности и смерти после операции по поводу тяжелой, но бес-

симптомной МН используют ряд клинических, ЭхоКГ- и гемодинамических показателей. Решение о сроках операции принимают индивидуально: учитывают клинические данные, результаты ЭхоКГ и катетеризации сердца, операционный риск и выполнимость пластики клапана.

Обычно при бессимптомной МН учитывают следующие показатели:

1. Размеры и систолическая функция ЛЖ. При тяжелой первичной МН и нормальной сократимости ЛЖ ФВ должна быть повышенной. Показано, что при ФВ ЛЖ < 60% прогноз после операции ухудшается, повышается риск стойкой систолической дисфункции. Выживаемость после оперативного вмешательства снижается при конечно-систолическом размере ЛЖ > 4,5 см, поэтому операцию следует проводить раньше.

2. Переносимость физической нагрузки, размеры ЛЖ и его систолическая функция на максимуме нагрузки. Способность ЛЖ справляться с нагрузкой позволяет судить о резерве его сократимости. Скрытую дисфункцию ЛЖ можно выявить с помощью стресс-ЭхоКГ. Было показано, что если при стресс-ЭхоКГ ФВ ЛЖ не растет, а конечно-систолический объем не уменьшается, то риск систолической дисфункции после операции повышен, причем прогностическое значение этих признаков выше, чем ФВ ЛЖ в покое. При тяжелой бессимптомной МН стресс-ЭхоКГ нужно повторять каждые полгода, и, если конечно-систолический объем ЛЖ на максимуме нагрузки не уменьшается, а ФВ не растет, рекомендуется операция.

3. Тяжесть МН, наличие «моляющей» створки. Чем тяжелее МН, тем сильнее объемная перегрузка ЛЖ и тем вероятнее развитие его систолической дисфункции. Следует помнить, что МР может занимать не всю систолу. Иногда при кажущейся тяжелой МН ЛЖ почти не увеличен из-за того, что МР происходит только в конце систолы. Чем тяжелее МН, тем весомее показания к операции. Если тяжесть МН вызывает сомнения, проводят чреспищеводную ЭхоКГ и количественно оценивают МР, как это описано выше. МН, вызванная «моляющей» створкой, обычно, хотя и не всегда, тяжелая. Данные ретроспективного наблюдения показывают, что при «моляющей» створке раннее хирургическое лечение даже в отсутствие жалоб улучшает долгосрочный прогноз.

4. Давление в легочной артерии и давление заклинивания легочной артерии. Давление в легочной артерии выше 55 мм рт. ст. в покое или выше 60 мм рт. ст. при физической нагрузке в отсутствие других причин ЛГ обычно указывает на тяжелую МН и неблагоприятный прогноз, служит показанием к операции. Оценить давление в легочной артерии можно неинвазивно по скорости трикуспидальной регургитации при ЭхоКГ.

5. МА и трепетание предсердий при тяжелой МН служат показанием к операции. Одновременно с ней на клапане может быть проведена лабиринтная операция, особенно при частых пароксизмах или постоянной МА.

6. Возраст и сопутствующая патология. Прогноз после операции ухудшается после 75 лет, при ИБС и почечной недостаточности. При ишемической МН прогноз хуже, чем при первичной МН.

Виды операций

1. Пластические (т.е. нормализация кровотока через левое предсердно-желудочковое отверстие с сохранением собственного МК) выполняют при МН клапана 2–3-й степени и отсутствии выраженных изменений его створок. Данные виды операции проводят под наркозом на открытом сердце с применением экстракорпорального кровообращения, в некоторых случаях на закрытом сердце без искусственного кровообращения.

Преимущества пластической операции:

- высокий процент выживаемости пациентов;
- меньшая частота осложнений, инфекционных и тромбозов;
- нет необходимости пожизненного приема антиагрегантов и антикоагулянтов.

А. Аннулопластика при помощи опорного кольца.

Аннулопластика – хирургическая операция, которая заключается в уменьшении размеров расширенного атрио-вентрикулярного отверстия. Показания для аннулопластики – МН с выраженной дилатацией сердца. Проводится при сохраненной подвижности клапанного аппарата и отсутствии кальциноза.

В результате оперативного вмешательства обеспечивается более полное смыкание створок, уменьшается диаметр митрального отверстия, нормализуется внутрисердечный кровоток.

Б. Реконструктивная хирургия клапанов сердца методом шовной пластики.

В настоящее время существует несколько различных видов реконструктивных хирургических операций на клапанах сердца с использованием техники шовной пластики, направленных на улучшение функции сердечной мышцы.

Среди них – шивание створок клапана при их расщеплении, укорочение нитей, соединяющих створки клапана и миокард, при их значительном удлинении.

Хирургические операции методом шовной пластики проводятся только при отсутствии выраженной кальцификации и фиброза подлежащего реконструкции клапана сердца.

Небольшие очаги кальциноза не являются противопоказанием для данной операции, они аккуратно иссекаются, полученный при этом дефект закрывают лоскутом перикарда или ушивают.

В. Parietalная резекция для восстановления клапанов сердца.

Операция проводится при тяжелом пролапсе МК, в основном на задней створке, так как она наиболее часто пролабирует при дегенерации клапана.

Хирургическое вмешательство заключается в резекции провисающей створки вместе с разорванными или удлинёнными хордами.

Образовавшийся промежуток закрывается швами, митральное кольцо после резекции укрепляется кольцом.

2. Протезирование МК выполняют только при грубых изменениях его створок или подклапанных структур, а также в случае неэффективности ранее проведенной пластики клапана.

Операция по протезированию МК проводится под общим наркозом, чаще всего на открытом сердце. Средняя продолжительность хирургического вмешательства – около 6 ч.

Виды протезов:

- биологические протезы, изготовленные из аорты (т.е. самого крупного сосуда) – применяют у детей и женщин, которые планируют беременность. Биологические клапаны через 10–15 лет нуждаются в замене, так как они подвержены износу, кальцинозу [12, 13];

- механические клапаны (изготовленные из специальных медицинских сплавов металлов) применяют во всех остальных случаях. Механические протезы МК более прочные, не нуждаются в замене, их недостатки – повышают уровень протромбина в крови и провоцируют образование тромбов.

Хирургическое лечение противопоказано при наличии необратимых сопутствующих заболеваний (неизбежно приводящих к смерти в ближайшее время), а также при тяжелой сердечной недостаточности, не поддающейся медикаментозному лечению. Летальность при плановых операциях: протезирование МК – 2–7%, пластика митрального клапана – 1–4% [8].

Послеоперационное ведение

После проведения оперативного вмешательства на МН пациенты проводят в стационаре несколько дней. В дальнейшем они нуждаются в амбулаторном наблюдении, занятиях лечебной гимнастикой, а также в приеме рекомендованных препаратов. Так, при имплантации механического протеза

больным необходим постоянный прием препаратов из группы непрямых антикоагулянтов. После имплантации биологического протеза терапию антикоагулянтами проводят 1–3 мес.

После пластики клапана антикоагулянтная терапия не проводится. Как правило, через 6 мес после операции при условии соблюдения рекомендаций и назначений лечащего врача пациент может вернуться к нормальному образу жизни.

Осложнения в постоперационный период:

- тромбоемболия артерий внутренних органов;
- инфекционный эндокардит;
- атриовентрикулярная блокада;

- паравальвулярные фистулы (прорезывание части швов, удерживающих искусственный клапан сердца, с появлением тока крови позади клапана);
- тромбоз протеза;
- разрушение биологического протеза с необходимостью в повторной операции;
- кальциноз биологического протеза.

Таким образом, при выборе тактики лечения МН необходимо учитывать этиологию, клинические проявления, степень МР, ФВ ЛЖ, возраст и сопутствующую патологию. Лечение должно быть направлено на предотвращение прогрессирования МН, осложнений, уменьшение клинических проявлений и улучшение прогноза.

Литература/References

1. Шостак Н.А., Клименко А.А., Аничков Д.А., Новиков И.В. Митральные пороки сердца и легочная гипертензия в практике ревматолога и терапевта (Лекция №2. Митральная недостаточность. Современные вопросы диагностики и лечения). РМЖ. 2009; 8: 514. / Shostak N.A., Klimenko A.A., Anichkov D.A., Novikov I.V. Mitral'nye poroki serdtsa i legochnaia gipertenzia v praktike revmatologa i terapevta (Lektsiia №2. Mitral'naia nedostatochnost'. Sovremennye voprosy diagnostiki i lecheniia). RMZh. 2009; 8: 514. [in Russian]
2. Внутренние болезни. Под ред. Г.И.Бурчинского. 4-е изд., перераб. и доп. К.: Вища школа. Головное изд-во, 2000. / Vnutrennie bolezni. Pod. red. G.I.Burchinskogo. 4-e izd., pererab. i dop. K.: Vishcha shkola. Golovnoe izd-vo, 2000. [in Russian]
3. Akins CW. Results With Mechanical Cardiac Valvular Prostheses. Ann Thorac Surg 1995; 60: 836–44.
4. Arounlangsy P, Sawabe M, Izumiyama N, Koike M. Histopathogenesis of Early-stage Mitral Annular Calcification. J Med Dent Sci 2004; 51: 35–44.
5. Pomerance A. Pathological and clinical study of calcification of the mitral valve ring. J Clin Path 1970; 23: 354–61.
6. Чипигина Н.С., Урвачева Г.М., Шостак Н.А. и др. Кальциноз кольца митрального клапана у пожилых больных. Клинико-эхокардиографическая характеристика. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011. Вып. №6; 7. / Chipigina N.S., Urvacheva G.M., Shostak N.A. i dr. Kal'tsinoz kol'tsa mitral'nogo klapana u pozhilykh bol'nykh. Kliniko-ekhocardiograficheskaia kharakteristika. Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii. 2011. Vyp. №6; 7. [in Russian]
7. Мареев В.Ю., Даниелян М.О. Недостаточность митрального клапана в практике терапевта. РМЖ. 1999; 15: 706. / Mareev V.Iu., Danielian M.O. Nedostatochnost' mitral'nogo klapana v praktike terapevta. RMZh. 1999; 15: 706. [in Russian]
8. Конколь К.И., Дедуль В.И. Пороки сердца: диагностика, лечение, показания к хирургической коррекции, оценки состояния протеза. Учебное пособие. Гродно, 2000. / Konkol' K.I., Dedul' V.I. Poroki serdtsa: diagnostika, lechenie, pokazaniia k khirurgicheskoi korrektsii, otsenki sostoianiia proteza. Uchebnoe posobie. Grodno, 2000. [in Russian]
9. Жиров И.В. Место петлевых диуретиков в современных стандартах лечения ХСН. РМЖ. 2012; 25: 1298. / Zhirov I.V. Mesto petlevykh diuretikov v sovremennykh standartakh lecheniia KhSN. RMZh. 2012; 25: 1298. [in Russian]
10. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр), 2009. Сердечная недостаточность. 2010; 11 (1): 57. / Natsional'nye rekomendatsii VNOK i OSSN po diagnostike i lecheniiu KhSN (tretii peresmotr), 2009. Serdechnaia nedostatochnost'. 2010; 11 (1): 57. [in Russian]
11. Lee L, Horowitz J, Frenneaux M. Metabolic manipulation in ischaemic heart disease, a novel approach to treatment. Eur Heart J 2004; 25: 634–41.
12. Мухарьямов М.Н., Джорджия Р.К. Современное состояние проблемы хирургического лечения митральной недостаточности. Казанский мед. журн. 2011; 92 (1). / Mukhariamov M.N., Dzhordzhik R.K. Sovremennoe sostoianie problemy khirurgicheskogo lecheniia mitral'noi nedostatochnosti. Kazanskii med. zhurn. 2011; 92 (1). [in Russian]
13. Byrne JG, Phillips BJ, Cohn LH. Reoperative Valve Surgery. Card Surg Adult 2003; 2: 1047–56.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Черепанова Евгения Викторовна – ординатор каф. терапии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского»

Гуревич Михаил Александрович – д-р мед. наук, проф. каф. терапии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского». E-mail: magurevich@mail.ru

Влияние антигипертензивной и СИПАП-терапии на маркеры воспалительного ответа и эндотелиальной функции у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна тяжелой степени в сочетании с артериальной гипертензией

Е.М.Елфимова[✉], А.В.Рвачева, М.И.Трипотень, О.В.Погорелова, Т.В.Балахонова, К.А.Зыков, 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 – оценить влияние антигипертензивной (АГТ) и СИПАП-терапии на маркеры воспалительного ответа и эндотелиальной функции у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) тяжелой степени в сочетании с артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. В исследование были включены 43 пациента мужского пола с СОАС тяжелой степени (индекс апноэ/гипопноэ 52,4 [46,1; 58,6] соб./ч) и АГ (систолическое артериальное давление – АД 144,0 [142,0; 156,0] мм рт. ст., диастолическое АД 90,9 [88,3; 93,5] мм рт. ст.). Пациентам проводился ступенчатый подбор АГТ ингибитором ангиотензин-превращающего фермента, антагонистом кальция, тиазидоподобным диуретиком до достижения целевых значений АД по методу Короткова. Пациенты, достигшие целевого уровня АД (АД ≤ 140/90 мм рт. ст.), были рандомизированы в группу продолжения приема АГТ (1-я группа, n=23) и группу, в которой к АГТ подбирались эффективная СИПАП-терапия (2-я группа, n=22). Исходно, при достижении целевых цифр АД на фоне АГТ (2-й визит) и через 3 мес терапии (АГТ или АГТ+СИПАП) – 3-й визит, проводились иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови, определение панели цитокинов (интерлейкин – ИЛ-1β, ИЛ-6, фактор некроза опухоли α, ИЛ-2Ra, sCD40L) и молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1) в сыворотке крови, оценка уровня тромбоксана B₂, 6-кетопроستاглилина (6-кето-PGF1α) и эндотелина-1. Пациентам осуществлялась оценка потокзависимой вазодилатации плечевой артерии в ходе пробы с реактивной гиперемией по D.Celermajer.

Результаты. На фоне комбинированной АГТ целевого уровня клинического АД достигли 95% пациентов. На фоне достижения целевых цифр АД у пациентов с АГ в сочетании с СОАС тяжелой степени было выявлено достоверное снижение уровня ИЛ-1β -0,16 [-0,5; 0], p=0,000 и количества CD50+ клеток (лимфоцитов, несущих молекулу межклеточной адгезии – ICAM-3): с 2158,5 [1884,7; 2432,3] до 1949,6 [1740,9; 2158,3], p=0,050. Достоверных изменений в вазомоторной функции эндотелия на фоне АГТ зафиксировано не было. На фоне комбинации АГТ и СИПАП-терапии выявлено достоверное снижение уровня фибриногена (-0,3 [-0,4; -0,1], p=0,002) и гомоцистеина: Δ -2,03 [-3,8; -0,2], p=0,03.

Заключение. Комбинация АГТ и СИПАП-терапии у пациентов с СОАС тяжелой степени и АГ позволяет не только достичь целевых значений АД, но и приводит к снижению маркеров активности воспалительного процесса и уменьшению проявлений эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: СИПАП, артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, синдром обструктивного апноэ сна, маркеры воспаления, эндотелиальная дисфункция.

[✉]eelfimova@gmail.com

Для цитирования: Елфимова Е.М., Рвачева А.В., Трипотень М.И. и др. Влияние антигипертензивной и СИПАП-терапии на маркеры воспалительного ответа и эндотелиальной функции у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна тяжелой степени в сочетании с артериальной гипертензией. Системные гипертензии. 2017; 14 (1): 37–40.

The effect of antihypertensive therapy and CPAP therapy on inflammatory and endothelial dysfunction markers levels in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome in association with arterial hypertension

[Original article]

Е.М.Елфимова[✉], А.В.Рвачева, М.И.Трипотень, О.В.Погорелова, Т.В.Балахонова, К.А.Зыков, А.Ю.Литвин

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

[✉]eelfimova@gmail.com

For citation: Elifimova E.M., Rvacheva A.V., Tripoten M.I. et al. The effect of antihypertensive therapy and CPAP therapy on inflammatory and endothelial dysfunction markers levels in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome in association with arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2017; 14 (1): 37–40.

Abstract

Objective. To evaluate the effect of antihypertensive therapy (AHT) and CPAP therapy on inflammatory and endothelial dysfunction markers levels in patients with severe obstructive sleep apnea (OSA) syndrome in association with arterial hypertension (AH).

Materials and methods. The study included 43 male patients with severe OSA syndrome (Apnea-Hypopnea Index 52.4 [46.1; 58.6]) and AH (systolic blood pressure 144.0 [142.0; 156.0] mm Hg, diastolic blood pressure 90.9 [88.3; 93.5] mm Hg). Treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium antagonists, and thiazide-like diuretics was performed till target BP level measured with Korotkoff method was achieved. The patients who had reached target BP level (BP ≤ 140/90 mm Hg) were randomized into two groups: group 1 included 23 patients who continued taking the AHT, group 2 included 22 patients who continued taking the AHT to which CPAP therapy was added. Peripheral blood lymphocyte immunophenotyping, cytokine panel test (IL-1β, IL-6, tumor necrosis factor α, IL-2Ra, sCD40L), adhesion molecule analysis (ICAM-1, VCAM-1), thromboxane B₂, 6-keto-prostaglandin F1 alpha (6-keto-PGF1α), and endothelin-1 levels in blood serum were evaluated at admission, after target BP level achievement (2nd visit) and after 3 months of AHT or AHT+CPAP therapy (3rd visit). Flow-mediated dilation of brachial artery was assessed using reactive hyperemia test by D.Celermajer.

Results. Against the background of combined AHT the target BP level was achieved by 95% of patients. After target BP level achievement a significant decrease of IL-1β -0.16 [-0.5; 0], p=0.000 level and number of CD50+ cells (lymphocytes with inter-cellular adhesion molecule ICAM-3) from 2158.5 [1884.7; 2432.3] to 1949.6 [1740.9; 2158.3], p=0.050 were observed in patients with severe OSA associated with AH. There were no significant changes in vascular endothelial function observed in patients taking only AHT. Significant decrease of fibrinogen (-0.3 [-0.4; -0.1], p=0.002) and homocystein (-2.03 [-3.8; -0.2], p=0.03) levels was observed in patients taking both AHT and CPAP therapy.

Conclusion. The combination of AHT and CPAP therapy in patients with severe OSA and AH not only allows reaching the target BP level but also leads to inflammatory and endothelial dysfunction markers levels decrease.

Key words: CPAP, arterial hypertension, antihypertensive therapy, obstructive sleep apnea syndrome, inflammatory markers, endothelial dysfunction.

Введение

По данным последних популяционных исследований синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) является очень распространенным заболеванием, которое встречается до 50% у мужчин и 23% у женщин, при учете индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ) > 15 соб./ч [1, 2].

В настоящее время СОАС рассматривается как независимый фактор риска артериальной гипертензии (АГ), а также как одна из ведущих причин формирования патологического суточного профиля артериального давления (АД) [3, 4]. Среди пациентов с СОАС встречаемость АГ составляет до 50%, что практически вдвое чаще, чем в обычной популяции [5].

В литературе есть данные о наличии эпидемиологических ассоциаций между СОАС и сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые не вызывают сомнений [6, 7]. Однако патофизиологические связи между СОАС и сердечно-сосудистыми заболеваниями до настоящего момента окончательно не идентифицированы. Основными механизмами, которые в настоящее время рассматриваются в качестве ведущих причин формирования сердечно-сосудистых осложнений, являются: высокий симпатический сосудистый тонус, могущий приводить к формированию повышенного системного сосудистого сопротивления [8, 9], нарушение вазодилатирующей способности сосудов [10, 11], оксидативный стресс и системное воспаление [12, 13]. Оксидативный стресс и воспаление являются теми фундаментальными механизмами, которые также лежат в основе формирования и прогрессирования атеросклероза [14].

Интермиттирующая гипоксия, обусловленная эпизодами апноэ и гипопноэ, инициирует развитие оксидативного стресса. Активные формы кислорода и состояние оксидативного стресса считаются мощными инициаторами воспалительного ответа, что может формироваться путем активации ядерного фактора κВ (NF-κB), который уже приводит к повышению экспрессии молекул адгезии и воспалительных цитокинов [15].

Все перечисленные механизмы также являются неотъемлемой частью патологического каскада, характерного для ожирения, АГ, сахарного диабета типа 2 [16, 17].

В ряде исследований выявлена связь между уровнем АД и воспалительными маркерами [18, 19]. Такие связи запускают сложный каскад межклеточных взаимодействий, кульминацией которого становится формирование эндотелиальной дисфункции, одного из первых этапов появления атеросклероза.

Таким образом, представляется интересным оценить состояние воспалительного ответа у больных СОАС тяжелой степени и АГ на фоне антигипертензивной терапии (АГТ), а также при добавлении патогенетической СИПАП-терапии (от англ. Constant Positive Airway Pressure, CPAP).

Материалы и методы

В исследование были включены 43 пациента мужского пола с СОАС тяжелой степени и АГ. Критериями исключения были: сахарный диабет типа 2, ишемическая болезнь сердца, хронические обструктивные болезни легких, подагра и любые другие заболевания, которые могут оказывать дополнительное влияние на изучаемые параметры. В момент включения больные не принимали постоянной АГТ, гиполипидемической и антиагрегантной терапии. Клиническая характеристика включенных пациентов представлена в табл. 1.

Пациентам осуществлялся ступенчатый подбор АГТ ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), антагонистом кальция (АК), тиазидоподобным диуретиком до достижения целевых значений АД по методу Короткова. Больные, которые не достигали целевых цифр АД, исключались из исследования. Пациенты, которые достигли целевого уровня АД (АД ≤ 140/90 мм рт. ст.), были рандомизированы в группу продолжения приема АГТ (1-я группа, n=23) и группу, в которой к АГТ подбирались эффективная СИПАП-терапия (2-я группа, n=22).

СИПАП-терапия осуществлялась с применением аппарата с автоматическим режимом подбора лечебного давления. Критерием эффективности СИПАП-терапии считались снижение

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Значение
Возраст, лет	42,8 [40; 45,6]
Индекс массы тела, кг/м ²	35,8 [34,2; 37,4]
Клиническое САД, мм рт. ст.	144,0 [142,0; 156,0]
Клиническое ДАД, мм рт. ст.	90,9 [88,3; 93,5]
Частота сердечных сокращений, уд/мин	81,5 [78,1; 84,9]
ИАГ, соб./ч	52,4 [46,1; 58,6]
Индекс десатурации, соб./ч	51,0 [44,6; 57,4]
Мин SaO ₂	73,4 [69,9; 76,9]
ESS	8,8 [7,6; 10,1]

Примечание. САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД.

ИАГ < 5 соб./ч и использование СИПАП-аппарата более 5 ч за ночь и более 5 дней в неделю. Четыре пациента в группе СИПАП-терапии не соответствовали критериям эффективно использования.

Исходно, при достижении целевых цифр АД на фоне АГТ (2-й визит) и через 3 мес терапии (АГТ или АГТ+СИПАП) – 3-й визит проводился комплекс клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования.

Пациентам проводились оценка АД по методу Короткова и суточное мониторирование АД, биохимическое исследование крови, тест толерантности к глюкозе, параметры липидного обмена, микроальбуминурия, иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови методом проточной цитометрии с использованием моноклональных антител (Beckman Coulter, США) с двойной меткой – флуоресцеин-5-изотиоцианат/фикоэритрин (Beckman Coulter, США): CD3+, CD3+/CD4+, CD3+/CD8+, CD3-/CD(16+56), CD19+, CD3+/CD25+, HLA-DR+, CD50+, CD3+CD95+, гуморальные факторы иммунного ответа (количественное определение панели цитокинов: интерлейкин – ИЛ-1β, ИЛ-6, фактор некроза опухоли α – ФНО-α, ИЛ-2Rα), растворимой формы лиганда CD40 (sCD40L) и молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1) в сыворотке крови (Bio-Rad, США).

Оценка состояния эндотелия: лабораторная – тромбоспан В₂ (Assay Designs, США), 6-кетопростаглицин – 6-кето-PGF1α (Assay Designs, США), эндотелин-1 (Biomedica, Германия); инструментальная – потокзависимая вазодилатация (ПЗВД) плечевой артерии в ходе пробы с реактивной гиперемией по D.Celermaier в модификации Т.В.Балаховой и соавт. [20].

Статистическая обработка проводилась с использованием IBM SPSS Statistics. При нормальном распределении рассчитывались среднее арифметическое и 95% доверительный интервал (ДИ), между собой сравнение данных осуществлялось критерием Стьюдента для независимых выборок. При ненормальном распределении рассчитывались медиана и межквартильный интервал (Q25 и 75-й процентиля), с использованием критерия Манна–Уитни для сравнения. При сравнении нескольких групп сразу использовался критерий Краскела–Уоллиса. Для сравнения связанных выборок применяли критерии Стьюдента для связанных выборок и Вилкоксона при ненормальном распределении. Для качественных данных использовался критерий χ².

Результаты

На фоне комбинированной АГТ (ИАПФ+АК, тиазидоподобный диуретик при необходимости) целевого уровня клинического АД достигли 95% пациентов. На фоне комбинации ИАПФ+АК 65% достигли целевого АД, что потребовало назначения тиазидоподобного диуретика еще 35% пациентов.

У 2 больных целевых значений АД не удалось достичь, и они были исключены из исследования.

На фоне АГТ выявлено достоверное снижение АД как клинического, так и суточного. Динамика АД представлена в табл. 2.

Таблица 2. Динамика АД на фоне АГТ

	1-й визит	2-й визит	p
Клиническое САД, мм рт. ст.	144,0 (Q142,0–156,0)	130,9 (128,9–133,0)	<0,001
Клиническое ДАД, мм рт. ст.	90,9 (88,3–93,5)	79,2 (77,5–80,9)	<0,001
Среднее САД, мм рт. ст.	144,6 [141,6; 147,7]	127,2 [125,9; 128,6]	<0,001
Среднее ДАД, мм рт. ст.	87,8 [84,7; 91,0]	77,2 [75,6; 78,9]	<0,001

При оценке маркеров воспаления на фоне достижения целевых цифр АД у пациентов с АГ в сочетании с СОАС тяжелой степени были выявлены достоверное снижение уровня ИЛ-1 β , а также тенденция к снижению уровня высокочувствительного С-реактивного белка – вЧСРБ ($p=0,06$) и ФНО- α ($p=0,07$). По другим изучаемым воспалительным маркерам достоверных изменений выявлено не было. Маркеры воспалительного процесса на фоне АГТ представлены в табл. 3.

При оценке клеточного иммунитета на фоне эффективной АГТ было зафиксировано достоверное снижение в количестве CD50+ клеток (лимфоцитов, несущих молекулу межклеточной адгезии – ICAM-3): с 2158,5 [1884,7; 2432,3] до 1949,6 [1740,9; 2158,3], $p=0,050$. По остальным показателям статистически достоверных изменений выявлено не было.

При исследовании вазомоторной функции эндотелия на фоне АГТ не было зафиксировано достоверных изменений ни при исследовании гуморальных маркеров, ни при оценке инструментальными методиками. Данные представлены в табл. 4. Далее пациенты, достигшие целевых цифр АД, были рандомизированы в группу продолжения приема АГТ (1-я группа) и группу, в которой к АГТ подбиралась эффективная СИПАП-терапия (2-я группа).

На фоне 3-месячной АГТ и СИПАП-терапии пациентам с хорошей приверженностью лечению были проведены повторное исследование воспалительных маркеров и оценка эндотелиальной функции.

На фоне комбинации АГТ и СИПАП-терапии выявлено достоверное снижение уровня фибриногена (-0,3 [-0,4; -0,1], $p=0,002$), отмечалась тенденция к снижению уровня вЧСРБ (-0,4 [Q -0,9; 0,0], $p=0,056$). Остальные воспалительные маркеры оставались без изменений (табл. 5).

При оценке клеточного иммунного статуса достоверной динамики на фоне эффективных СИПАП и АГТ выявлено не было.

ПЗВД достоверно не изменилась ни у пациентов, продолжавших только прием АГТ, ни у пациентов, которые вместе с АГТ использовали СИПАП-терапию: 1,1 [-0,0; 2,3], $p=0,058$ и 0,2 [-1,6; 2,1], $p=0,752$ соответственно.

Достоверной динамики в уровне гуморальных маркеров эндотелиальной функции в группе пациентов на фоне эффективной СИПАП и АГТ через 3 мес также выявлено не было: эндотелин-1, фмоль/мл - Δ 0,0 [-0,8; 1,0], $p=0,67$; тромбосан В₂, пг/мл - Δ 95,6 [-62,9; 254,2], $p=0,57$; 6-кето-PGF1 α , пг/мл - Δ 36,7 [Q -9,5; 483,5], $p=0,77$. Однако на фоне СИПАП-терапии в дополнение к АГТ отмечается достоверное снижение уровня гомоцистеина: Δ -2,03 [-3,8; -0,2], $p=0,03$.

Обсуждение

СОАС в комбинации с ожирением и АГ влияет на целый спектр патофизиологических механизмов, которые запускают и поддерживают системное воспаление, оксидативный стресс, симпатическую гиперактивацию, что приводит к формированию эндотелиальной дисфункции.

В нашем исследовании при оценке влияния АГТ и СИПАП-терапии на маркеры воспаления у пациентов с АГ, ожирением и СОАС тяжелой степени мы выявили достоверное снижение уровня ИЛ-1 β и тенденцию к снижению уровня вЧСРБ на фоне АГТ. А дополнительное назначение СИПАП-терапии пациентам, уже достигшим целевых цифр АД, приводило к снижению уровня фибриногена, и мы зафиксировали тенденцию к уменьшению уровня вЧСРБ.

Таблица 3. Изменения воспалительных маркеров на фоне АГТ

	Δ	p
вЧСРБ, мг/дл	-0,1 (-0,9–0,0)	0,06
Фибриноген, г/л	0,0 (-0,1–0,1)	0,94
sCD40L, пг/мл	-23,6 (-264,2–216,8)	0,83
ИЛ-1 β , пг/мл	-0,16 [-0,5; 0]	0,00
ИЛ-2R α , пг/мл	-6,3 [-19,8; 9,2]	0,28
ИЛ-6, пг/мл	-0,2 [-0,4; 0,2]	0,16
ФНО- α , пг/мл	-2,8 [-10,5; -1,9]	0,07
ICAM, нг/мл	-7,7 [-158,2; 38,6]	0,24
VCAM, нг/мл	2,9 [-106,7; 50,2]	0,63

Таблица 4. Оценка вазомоторной функции эндотелия на фоне АГТ

	Δ	p
ПЗВД, %	-0,08 [-1,4; 1,3]	0,91
Эндотелин-1, фмоль/мл	-0,0 [-0,2; 0,1]	0,43
Тромбосан В ₂ , пг/мл	-34,2 [-163,6; 95,1]	0,59
6-кето-PGF1 α , пг/мл	-5,5 [-59,6; 51,9]	0,73
Гомоцистеин	-0,1 [-1,2; 0,9]	0,75

Примечание. Здесь и в табл. 5: значения представлены в виде медианы [Q25; 75] – 25 и 75-й процентиль или среднее арифметическое [95% ДИ].

Таблица 5. Изменения воспалительных маркеров на фоне АГТ и СИПАП-терапии

Показатель	Величина снижения, Δ	p
вЧСРБ	-0,4 [Q -0,9; 0,0]	0,06
Фибриноген	-0,3 [-0,4; -0,1]	0,00
sCD40L	-72,7 [Q -469,9; 61,7]	0,32
ИЛ-1 β	-0,7 [-0,0; 0,2]	0,25
ИЛ-2R α	-18,8 [-4,5; 34,1]	0,20
ИЛ-6	-0,4 [Q -0,4; 0,6]	0,44
ФНО- α	-3,9 [-0,2; 5,2]	0,50
ICAM, нг/мл	-11,9 [Q -46,3; 17,4]	0,62
VCAM, нг/мл	3,3 [Q -35,9; 127,2]	0,25

На фоне эффективной СИПАП-терапии происходит устранение нарушений дыхания во время сна и эпизодов гипоксии/реоксигенации, тем самым элиминируется инициирующее звено патофизиологического каскада, запускающего воспалительный ответ.

В исследовании K.Chin и соавт. [21] на фоне эффективной СИПАП-терапии было также выявлено достоверное снижение уровня фибриногена. В рамках нашего исследования мы обнаружили только тенденцию к снижению уровня вЧСРБ как на фоне АГТ, так и на фоне эффективной СИПАП-терапии без до-

стижения статистической значимости. Полученные результаты могут быть связаны с коротким периодом наблюдения, так как в работах S.Wu и соавт., L.Sun и соавт. достоверная динамика была зафиксирована при длительности наблюдения более 6 мес [22, 23].

Также в нашей работе мы включали пациентов молодого и среднего возраста, без сахарного диабета, ишемической болезни сердца, хронических обструктивных болезней легких, подагры, которые могут приводить к активации воспалительного ответа. Таким образом, исходный средний уровень вчСРБ в нашей работе был ниже по сравнению с другими исследованиями [24].

В клеточном иммунном статусе изменения были выявлены только на этапе достижения целевых цифр АД на фоне АГТ, тогда как добавление СИПАП-терапии не приводило к каким-либо изменениям. У пациентов, достигших АД <140/90 мм рт. ст., было зафиксировано снижение уровня экспрессии молекулы межклеточной адгезии (ICAM-3) CD50+ через 1 мес приема АГТ. Молекулы адгезии участвуют в патологическом каскаде формирования поражения эндотелия и формирования атеросклеротической бляшки, являясь участниками I этапа экстравазации лейкоцитов. Таким образом, снижение экспрессии молекул клеточной адгезии лейкоцитами крови может приводить к меньшей активности рекрутинга Т-лимфоцитов, макрофагов и нейтрофилов в очаг хронического воспаления [25].

В нашем исследовании мы не выявили достоверного влияния АГТ или СИПАП-терапии на показатели, отражающие эндотелиальную дисфункцию (эндотелин-1, тромбоксан В₂, 6-кето-PGF1 α и ПЗВД) у пациентов с СОАС тяжелой степени с ожирением и АГ, что согласуется с данными ряда авторов [26–28].

Однако мы продемонстрировали достоверное снижение уровня гомоцистеина на фоне комбинации АГТ и СИПАП-терапии, что соотносится с результатами D.Monneret и соавт. [29], P.Steieropoulos и соавт. [30].

Можно предположить, что в нашей работе отсутствие выраженной динамики гуморальных маркеров эндотелиальной функции может быть связано, во-первых, с относительно нормальными значениями показателей (отсутствие достоверных отличий по сравнению с группой контроля), во-вторых, с коротким периодом наблюдения. Однако отсутствие динамики изучаемых маркеров на фоне терапии может также свидетельствовать о приоритете других механизмов, оказывающих влияние на сосудистый тонус, например нарушении метаболизма оксида азота или гиперактивации симпатической нервной системы, что является характерной чертой для всех изучаемых состояний [31, 32].

Таким образом, назначение комбинации СИПАП и АГТ у пациентов с СОАС тяжелой степени и АГ позволяет не только достичь целевых значений АД, но и приводит к снижению маркеров активности воспалительного процесса и уменьшению проявлений эндотелиальной дисфункции.

Литература/References

1. Arnardottir ES, Bjornsdottir E, Olafsdottir KA et al. Obstructive sleep apnoea in the general population: highly prevalent but minimal symptoms. *Eur Respir J* 2016; 47: 194–202.
2. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the Hypno Laus study. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 310–8.
3. 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.
4. Seif F, Patel SR, Wallia HK et al. Obstructive sleep apnea and diurnal nondipping hemodynamic indices in patients at increased cardiovascular risk. *J Hypertens* 2014; 32: 267–75.
5. Cutler JA, Sorlie PD, Wolz M et al. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in United States adults between 1988–1994 and 1999–2004. *Hypertension* 2008; 52: 818–27.
6. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365: 1046–53.
7. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005; 353: 2034–41.
8. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Montano N et al. Contribution of tonic chemoreflex activation to sympathetic activity and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 97: 943–5.
9. Carlson JT, Hedner J, Elam M et al. Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1993; 103: 1763–8.
10. Imadojemu VA, Gleeson K, Quraishi SA et al. Impaired vasodilator responses in obstructive sleep apnea are improved with continuous positive airway pressure therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 950–3.
11. Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2000; 102: 2607–10.
12. Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA* 2003; 290: 1906–14.
13. Jelic S, Padeletti M, Kawut SM et al. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation* 2008; 117: 2270–8.
14. Libby P. Inflammation in Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2012; 32: 2045–51.
15. Lavie L. Intermittent hypoxia: the culprit of oxidative stress, vascular inflammation and dyslipidemia in obstructive sleep apnea. *Expert Rev Respir Med* 2008; 2: 75–84.
16. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; 444: 860–7.
17. Meigs JB, Larson MG, Fox CS et al. Association of oxidative stress, insulin resistance, and diabetes risk phenotypes: the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care* 2007; 30: 2529–35.
18. Sung KC et al. High sensitivity C-reactive protein as an independent risk factor for esee.
19. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000; 148: 209–14.
20. Балахонова Т.В. Ультразвуковое исследование артерий у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2002. / Balakhonova T.V. Ul'trazvukovoe issledovanie arterii u patsientov s serdечно-sosudistymi zabolevaniyami. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 2002. [in Russian]
21. Chin K, Ohi M, Kita H et al. Effects of NCPAP therapy on fibrinogen levels in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153 (6 Pt. 1): 1972–6.
22. Wu SQ, Liao QC, Xu XX et al. Effect of CPAP therapy on C-reactive protein and cognitive impairment in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Sleep Breath* 2016.
23. Sun L, Chen R, Wang J et al. Association between inflammation and cognitive function and effects of continuous positive airway pressure treatment in obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2014; 94 (44): 3483–7.
24. Маркин А.В., Цеймах И.Я., Нагайцев В.М. Оценка выраженности системного воспаления у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна. Медицина и образование в Сибири. 2013; 6. / Markin A.V., Tseimakh I.A., Nagaitsev V.M. Otsenka vyrazhennosti sistemnogo vospaleniia u patsientov s sindromom obstruktivnogo apnoe sna. Meditsina i obrazovanie v Sibiri. 2013; 6. [in Russian]
25. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420 (6917): 868–74.
26. Diefenbach K, Kretschmer K, Bauer S et al. Endothelin-1 Gene Variant Lys198. Asn and Plasma Endothelin Level in Obstructive Sleep Apnea. *Cardiology* 2009; 112: 62–8.
27. Mejza F, Kania A, Nastalek P et al. Systemic prostacyclin and thromboxane production in obstructive sleep apnea. *Adv Med Sci* 2016; 61 (1): 154–9. DOI: 10.1016/j.advm.2015.12.001.
28. Simpson PJ, Hoyos CM, Celemajer D et al. Effects of continuous positive airway pressure on endothelial function and circulating progenitor cells in obstructive sleep apnoea: a randomised sham-controlled study. *Int J Cardiol* 2013; 168 (3): 2042–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.01.166.
29. Monneret D, Tamisier R, Ducros V et al. Glucose tolerance and cardiovascular risk biomarkers in non-diabetic non-obese obstructive sleep apnea patients: Effects of long-term continuous positive airway pressure. *Respir Med* 2016; 112: 119–25. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.01.015.
30. Steieropoulos P, Tsara V, Nena E et al. Effect of continuous positive airway pressure treatment on serum cardiovascular risk factors in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 2007; 132 (3): 843–51.
31. Hijmering ML, Stroes ES, Olijhoek J et al. Sympathetic activation markedly reduces endothelium-dependent, flow-mediated vasodilation. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39 (4): 683–8.
32. Thijssen DHJ, Atkinson CL, Ono K et al. Sympathetic nervous system activation, arterial shear rate, and flow-mediated dilation. *J Appl Physiol* 2014; 116 (10): 1300–7. DOI: 10.1152/japphysiol.00110.2014.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Рвачева Анна Валерьевна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. иммунопатологии сердечно-сосудистых заболеваний ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Трипотень Мария Ильинична – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. новых методов диагностики ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Погорелова Ольга Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. новых методов диагностики ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Балахонова Татьяна Валентиновна – д-р мед. наук, проф. отд. новых методов диагностики ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Зыков Кирилл Алексеевич – д-р мед. наук, проф., рук. лаб. иммунопатологии сердечно-сосудистых заболеваний ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Литвин Александр Юрьевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр., рук. лаб. апноэ сна отд. гипертонии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Баллонная ангиопластика как альтернатива тромбэндартерэктомии при проксимальном типе поражения легочной артерии у больной с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (клинический случай)

Н.М.Данилов[✉], Ю.Г.Матчин, С.Ю.Яровой, А.Ю.Демченкова, И.Е.Чазова

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

Методом «номер один» в лечении хронической тромбоэмболической легочной гипертензии, безусловно, является операция тромбэндартерэктомии. Несмотря на высокую эффективность хирургического лечения, в целом ряде случаев оно сопряжено с высоким риском осложнений. Основной причиной невозможности хирургической коррекции является дистальный тип поражения легочных артерий, когда в качестве альтернативы рассматривается лекарственная терапия или поэтапная баллонная ангиопластика. Может ли ангиопластика легочных артерий применяться у пациентов с проксимальным типом поражения легочного сосудистого русла? На этот вопрос отвечает разбор настоящего клинического случая.

Ключевые слова: ангиопластика легочных артерий, тромбэндартерэктомия, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия.

[✉]ndanilov1@gmail.com

Для цитирования: Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Яровой С.Ю. и др. Баллонная ангиопластика как альтернатива тромбэндартерэктомии при проксимальном типе поражения легочной артерии у больной с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (клинический случай). Системные гипертензии. 2017; 14 (1): 41–44.

Balloon angioplasty as an alternative to thromboendarterectomy for proximal pulmonary artery obstruction in a patient with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a case report

[Short survey]

N.M.Danilov[✉], Yu.G.Matchin, S.Yu.Iarovoi, A.Yu.Demchenkova, I.E.Chazova

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

[✉]ndanilov1@gmail.com

For citation: Danilov N.M., Matchin Yu.G., Iarovoi S.Yu. et al. Balloon angioplasty as an alternative to thromboendarterectomy for proximal pulmonary artery obstruction in a patient with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a case report. Systemic Hypertension. 2017; 14 (1): 41–44.

Abstract

Thromboendarterectomy is undoubtedly the most widely used method in chronic thromboembolic hypertension treatment. Although surgical treatment is highly effective, it is often associated with high risk of complications. One of the main reasons for impossibility of surgery performance is distal pulmonary artery obstruction. In this case medical therapy or staged balloon angioplasty is considered the treatment of choice. This case report discusses if pulmonary artery angioplasty can be used in patients with proximal pulmonary artery obstruction.

Key words: pulmonary artery angioplasty, thromboendarterectomy, chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

Хирургическая тромбэндартерэктомия является методом выбора в лечении хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) [1]. Билатеральная тромбэндартерэктомия позволяет существенно улучшить функциональный статус и гемодинамические показатели у больных ХТЭЛГ вплоть до полного выздоровления пациента. Несмотря на то что оперативное вмешательство проводится в условиях искусственного кровообращения и глубокой гипотермии, в хирургических отделениях, обладающих передовым опытом, оно сопровождается достаточно низким риском развития серьезных осложнений [2]. Тем не менее у целого ряда больных ХТЭЛГ хирургическое лечение невозможно вследствие тяжелого состояния пациентов, наличия сопутствующей патологии или дистального типа поражения легочных артерий (ЛА). Так, по данным международного регистра, среди общего числа больных ХТЭЛГ 37% случаев было признано неоперабельными [3].

В 2001 г. появился [4], а с 2012 г. получил широкое распространение новый метод коррекции поражения легочного сосудистого русла при ХТЭЛГ – баллонная ангиопластика ЛА [5, 6]. Детальная разработка методики поэтапной ангиопластики специалистами из Японии и ее внедрение в практику ряда крупных центров позволили добиться высокой эффек-

тивности вмешательства при минимальном количестве осложнений [7]. В настоящий момент баллонная ангиопластика ЛА включена в перечень мероприятий, отраженных в международных и российских рекомендациях, посвященных лечению ХТЭЛГ [8, 9]. Ангиопластика ЛА в подавляющем большинстве случаев выполняется при дистальном варианте поражения (сегментарные артерии и более дистальные участки), что соответствует типам 3 и 4, согласно общепринятой классификации уровня эмболии ЛА [10]. Остается неясным – возможно ли рассматривать ангиопластику в качестве альтернативы хирургическому вмешательству у больных с высоким риском оперативного лечения при наличии проксимального типа поражения ЛА?

Клинический случай

Больная И. 40 лет поступила в ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России с жалобами на одышку при незначительной физической нагрузке и в покое, выраженную слабость и отеки нижних конечностей. Из анамнеза известно, что год назад после травмы больная перенесла острую тромбоэмболию ЛА. Из сопутствующих заболеваний: хроническая анемия на фоне рецидивирующего маточного кровотечения (уровень гемогло-

Рис. 1. Ангиопластика проксимального поражения левой ЛА: а – окклюзия нижнедолевой ветви; б – дилатация устья нижнедолевой ветви баллоном 6х20 мм; в – восстановленный кровоток в нижней доле левого легкого.

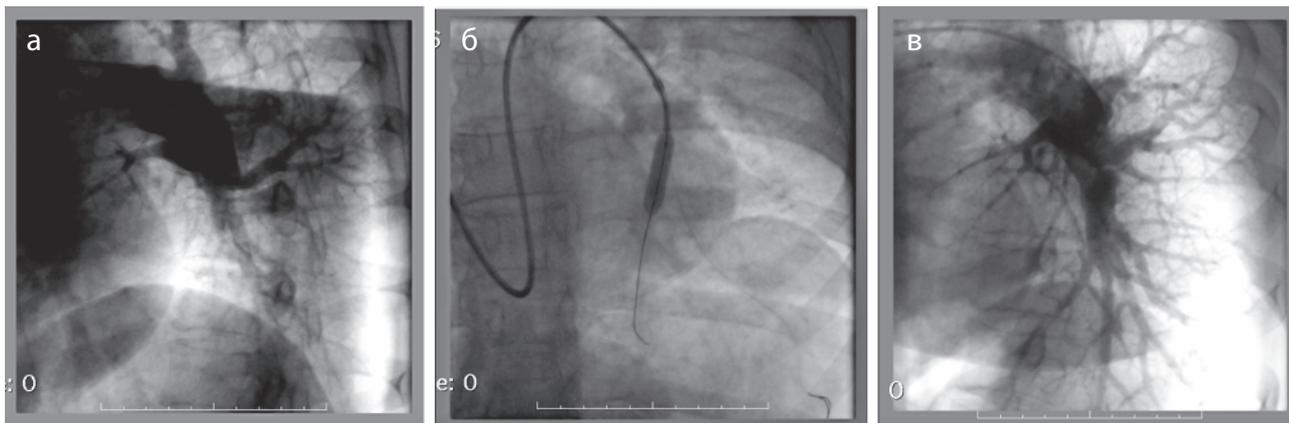


Рис. 2. Субтракционная перфузионная мультиспиральная КТ-ангиопульмонография: а – нижнедолевая артерия правого легкого до ангиопластики (на нижнем снимке стрелкой указан выраженный дефект перфузии в зоне поражения); б – результат ангиопластики (на нижнем снимке – улучшение перфузии после восстановления кровотока).

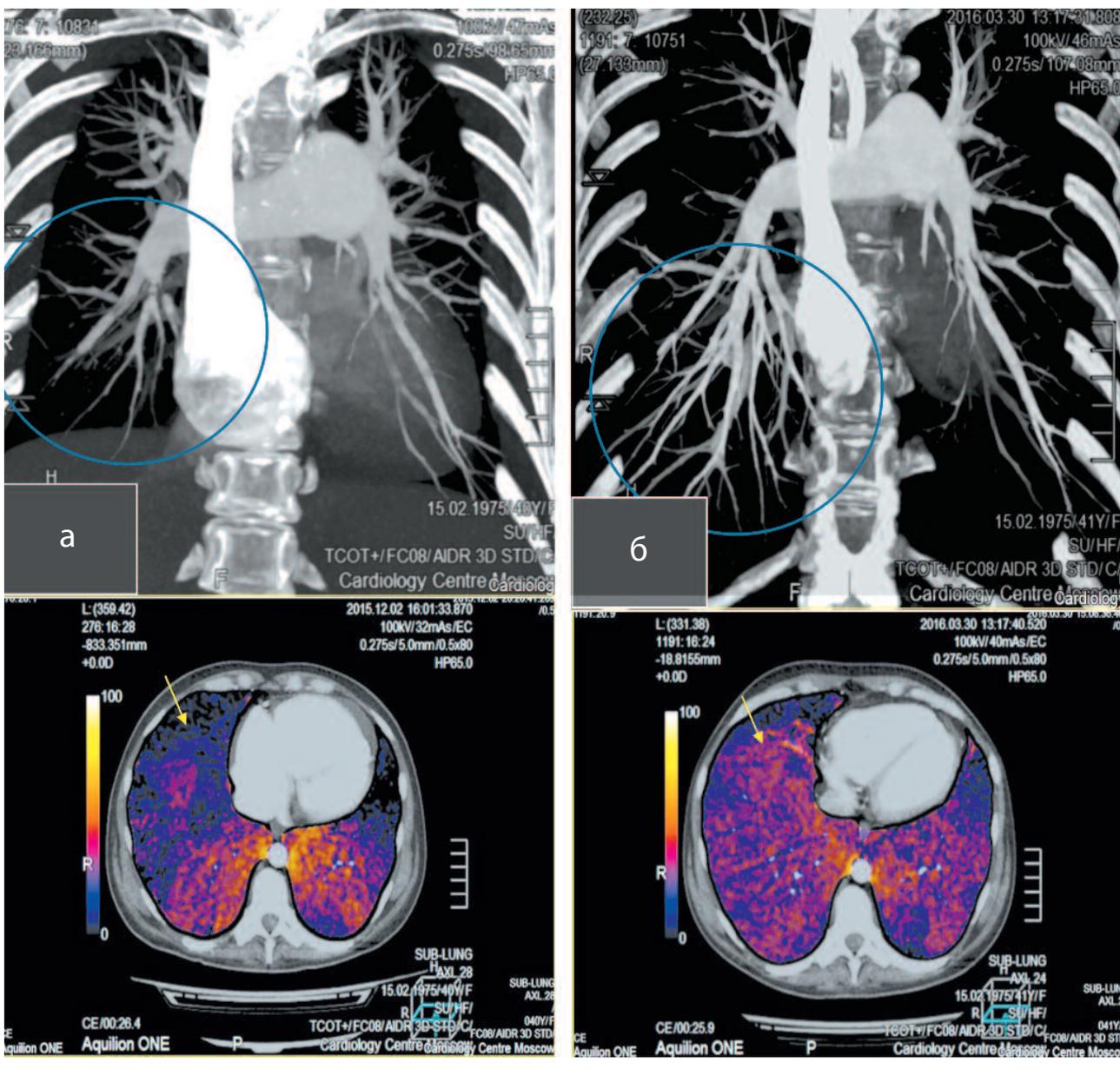
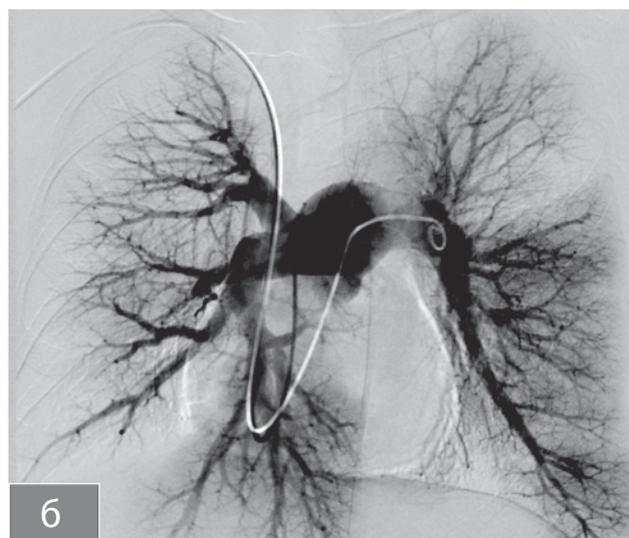
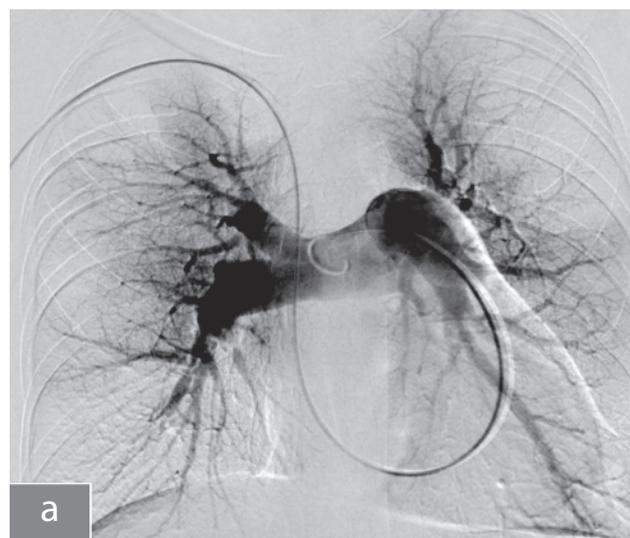


Рис. 3. Обзорная ангиопульмонография: а – до серии ангиопластик ЛА; б – после серии ангиопластик ЛА.



Динамика показателей основных клиничко-лабораторных и инструментальных исследований после серии ангиопластик ЛА		
Показатель	Исходные данные	После серии ангиопластик
NT-proBNP, пг/мл	720	19
Тест 6-минутной ходьбы, м	235	624
Площадь ПП, см ²	28	19
Диаметр ЛА, мм	35	33
Недостаточность ТК, степень	3	1
Индекс массы миокарда ПЖ, г/м ²	59,9	52,0
СрдЛА, мм рт. ст.	50	23
Давление ПП, мм рт. ст.	9	3
ЛСС, дин×с×см ⁻⁵	818	280
SvO ₂ , %	50	62

бина 60–70 г/дл), наличие которой существенно лимитировало возможность назначения адекватных доз антикоагулянтов.

При обследовании обращали на себя внимание: увеличение правых отделов сердца и признаки высокой легочной гипертензии по данным рентгенографии органов грудной клетки (коэффициент Мура 42%, увеличение кардиоторакального индекса до 52%) и эхокардиографии – ЭхоКГ (парадоксальное движение межжелудочковой перегородки, площадь правого предсердия – ПП – 28 см², размер правого желудочка – ПЖ апиально до 58 мм, толщина передней стенки ПЖ – 6 мм, ствол ЛА – 35 мм, недостаточность трикуспидального клапана – ТК 3-й степени). Данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца также демонстрировали признаки выраженного увеличения размеров и массы миокарда ПЖ: индекс массы миокарда ПЖ – 59,9 г/м², индекс конечно-диастолического объема ПЖ – 133,9 мл/м², индекс конечно-систолического объема ПЖ – 78 мл/м². Отмечались объективные признаки правожелудочковой сердечной недостаточности: выпот в полости перикарда (ЭхоКГ), фракция выброса ПЖ – 42% (МРТ сердца). При определении уровня NT-proBNP было отмечено его повышение до 720 пг/мл. Пройденная дистанция в тесте 6-минутной ходьбы при поступлении составила 235 м.

Пациентке была выполнена субтракционная КТ-ангиопульмонография: подтверждено обширное двустороннее тромбоемболическое поражение ветвей ЛА как дистального, так и проксимального типа. При катетеризации правых отделов

сердца: среднее давление в ЛА (СрдЛА) – 50 мм рт. ст., среднее давление в ПП – 9 мм рт. ст., легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) – 818 дин×с×см⁻⁵. Показатель сатурации смешанной венозной крови (SvO₂) – 50%. При инвазивной ангиопульмонографии выявлены последствия эмболии большинства ветвей ЛА с преимущественно проксимальным поражением нижнедолевых артерий обоих легких (тип 2).

По результатам проведенного обследования был поставлен диагноз: ХТЭЛГ. Функциональный класс IV (Всемирная организация здравоохранения). Легочное сердце: недостаточность ТК 3-й степени. Миома матки. Хроническая постгеморрагическая анемия тяжелой степени. По результатам консилиума мультидисциплинарной комиссии было принято решение о проведении ангиопластики ветвей ЛА в связи с высоким риском периоперационных осложнений при тромбэндартерэктомии на фоне тяжелой анемии и выраженных явлений сердечной недостаточности.

В течение 4 мес пациентке было выполнено 4 этапа баллонной ангиопластики ЛА. Относительно большие интервалы между этапами были обусловлены необходимостью коррекции анемии. Перед вмешательством проводилась стандартная медикаментозная подготовка: преднизолон 1 мг/кг массы тела накануне вечером, парацетамол 500 мг утром. Непосредственно перед процедурой было назначено противокашлевое средство бутамират.

Ангиопластика выполнялась в условиях рентгеноперационной кубитальным доступом под местной анестезией. В ЛА после установки длинного интродьюсера диаметром 6F по проводнику проводился многоцелевой направляющий катетер МРА 6F или правый направляющий катетер JR 4,0 6F до позиции селективной катетеризации заранее выбранной ветви. После проведения проводника дистальнее пораженного сегмента последовательно выполнялось несколько дилатаций баллонами разного диаметра (от 2 до 6 мм) в зависимости от должного диаметра сосуда (рис. 1). Во избежание развития реперфузионного отека легких в течение 4 ч после процедуры в условиях палаты интенсивного наблюдения пациентке проводилась СРАР-терапия (Constant Positive Airway Pressure – режим искусственной вентиляции легких постоянным положительным давлением) и форсированный диурез. Всего за 4 этапа была выполнена дилатация и восстановлен кровоток в правой и левой нижнедолевых артериях и их сегментарных ветвях (C₇–C₁₀ справа и C₆–C₁₀ слева). Критериями непосредственной эффективности процедуры являлись: признаки восстановления преплеуральной перфузии и появление оттока по легочным венам при контрольном контрастировании вос-

становленного сегмента. Осложнений во время вмешательства и в послеоперационном периоде не отмечалось.

При повторном обследовании через 2 мес после последней ангиопластики отмечались выраженное уменьшение правых отделов сердца, регрессия признаков легочной гипертензии и правожелудочковой сердечной недостаточности: при рентгенографии органов грудной клетки – уменьшение коэффициента Мура до 37%, кардиоторакального индекса – до 46%; при ЭхоКГ – уменьшение площади ПП до 19 см², размеров ПЖ – 42 мм, ствола ЛА – 33 мм, недостаточности ТК – до 1-й степени, отсутствие выпота в полости перикарда; при МРТ сердца: индекс массы миокарда ПЖ 52,0 г/м², индекс конечно-диастолического объема 119,7 мл/м², индекс конечно-систолического объема 64,7 мл/м². NT-proBNP снизился до 19 пг/мл, пройденная дистанция в тесте 6-минутной ходьбы увеличилась до 624 м. При контрольной катетеризации правых отделов сердца СрДЛА составило 23 мм рт. ст., среднее давление в ПП – 3 мм рт. ст., ЛСС снизилось до 280 дин×с×см⁻⁵, SvO₂ повысилась

до 62% (см. таблицу). По данным субтракционной КТ-ангиопульмографии (рис. 2) и инвазивной ангиопульмографии (рис. 3) определялись признаки значительного улучшения кровоснабжения преимущественно нижних долей обоих легких, снижение степени выраженности «мозаичной» перфузии.

Заключение

Представленный клинический случай наглядно демонстрирует возможность выполнения ангиопластики ЛА при ХТЭЛГ с проксимальным типом поражения легочного сосудистого дерева. Высокая эффективность и безопасность эндоваскулярной методики позволяют рассматривать ее в качестве альтернативы хирургическому лечению не только при дистальном типе поражения ЛА, но и при проксимальном типе, сопровождающемся высоким риском периоперационных осложнений при тромбэндартерэктомии на фоне сопутствующих заболеваний или тяжелого состояния больного.

Литература/References

- Madani MM, Auger WR, Pretorius V et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 97–103.
- Mayer E, Jenkins D, Lindner J et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 702–10.
- Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011; 124 (18): 1973–81.
- Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE et al. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 103: 10–3.
- Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2012; 76: 485–8.
- Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Мартынюк Т.В. и др. Транслюминальная баллонная ангиопластика легочных артерий у больных с неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (первый опыт в России). *Consilium Medicum*. 2015; 17 (10): 61–6. / Danilov N.M., Matchin Yu.G., Martynuk T.V. et al. Transluminal balloon angioplasty of pulmonary arteries in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (first experience in Russia). *Consilium Medicum*. 2015; 17 (10): 61–6. [in Russian]
- Inami T, Kataoka M, Shimura N et al. Pulmonary edema predictive scoring index (PEPSI), a new index to predict risk of reperfusion pulmonary edema and improvement of hemodynamics in percutaneous transluminal pulmonary angioplasty. *JACC Cardiovasc Interv* 2013; 6: 725–36.
- Galie N, Humbert M, Vachiery JL et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2015; 37 (1): 67–119.
- Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Акчурин Р.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. *Евразийский кардиол. журн.* 2016; 2: 7–27. / Chazova I.E., Martynuk T.V., Akchurin R.S. i dr. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu khronicheskoi tromboembolicheskoi legochnoi gipertenzii. *Evrziskii kardiolog. zhurn.* 2016; 2: 7–27. [in Russian]
- Thistlethwaite PA, Mo M, Madani MM et al. Operative classification of thromboembolic disease determines outcome after pulmonary endarterectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002, 124 (6): 1203–11.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

Яровой Сергей Юрьевич – ординатор отд. гипертонии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Демченкова Анна Юрьевна – аспирант отд. томографии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

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

Возможности фиксированной комбинации высокоселективного β-адреноблокатора бисопролола и антагониста кальция амлодипина (Конкор® АМ) в лечении артериальной гипертензии у больных с метаболическими нарушениями

Ю.В.Жернакова[✉], Т.В.Мартынюк, О.А.Архипова, М.О.Азимова, 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

Актуальность. Использование многокомпонентной терапии для лечения артериальной гипертензии (АГ) у пациентов высокого и очень высокого риска диктует необходимость поиска новых эффективных и безопасных комбинаций. При этом приоритет должен отдаваться фиксированным комбинациям. Помимо эффективности важной составляющей антигипертензивной терапии должны быть ее органопротективные свойства.

Цель – изучение антигипертензивной эффективности новой фиксированной комбинации высокоселективного β-адреноблокатора бисопролола и антагониста кальция амлодипина (Конкор® АМ), ее влияния на кардиометаболические факторы риска и выраженность поражения органов-мишеней у больных АГ 1–2-й степени с метаболическими нарушениями.

Материалы и методы. В исследование были включены 30 пациентов (средний возраст 47,20±0,22 года), из них 13 мужчин и 17 женщин с АГ 1–2-й степени и метаболическим синдромом (МС). Всем пациентам проводилась оценка клинического артериального давления (АД), определялся уровень общего холестерина (ХС), ХС липопротеидов высокой плотности, ХС липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, креатинина, уровень глюкозы в ходе теста толерантности к углеводам, проводилось суточное мониторирование АД, оценивались центральное систолическое давление в аорте (ЦДАс), скорость пульсовой волны на каротидно-феморальном сегменте (СПВ_ф) и определялась толщина комплекса интима-медиа исходно и через 6 мес. терапии.

Результаты. При лечении Конкором АМ 88% пациентов достигли целевого уровня АД с достоверным снижением частоты сердечных сокращений (с 74,95±2,20 до 68,81±1,13 уд/мин) и ЦДАс (со 151,7 до 132,6 мм рт. ст.). Терапия Конкором АМ у больных АГ с МС сопровождалась снижением ригидности артериальной стенки, оцененной по СПВ_ф (с 14,21±0,45 до 12,1±0,23 м/с, p<0,05).

Выводы: Показана эффективность применения фиксированной комбинации высокоселективного β-адреноблокатора бисопролола и антагониста кальция амлодипина (Конкор® АМ) при лечении АГ у пациентов с МС. Для оценки эффективности терапии на более многочисленной когорте пациентов требуется проведение дальнейших исследований.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, антигипертензивная терапия, комбинированная терапия, органы-мишени.

[✉]juli001@mail.ru

Для цитирования: Жернакова Ю.В., Мартынюк Т.В., Архипова О.А. и др. Возможности фиксированной комбинации высокоселективного β-адреноблокатора бисопролола и антагониста кальция амлодипина (Конкор® АМ) в лечении артериальной гипертензии у больных с метаболическими нарушениями. Системные гипертензии. 2017; 14 (1): 45–50.

Fixed combination of highly selective β-adrenoblocker bisoprolol and calcium antagonist amlodipine (Concor® AM) for arterial hypertension treatment in metabolic disorder patients

[Original article]

Yu.V.Zhernakova[✉], T.V.Martyniuk, O.A.Arhipova, M.O.Azimova, 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 Cherepkovskaia, d. 15a

[✉]juli001@mail.ru

For citation: Zhernakova Yu.V., Martyniuk T.V., Arhipova O.A. et al. Fixed combination of highly selective β-adrenoblocker bisoprolol and calcium antagonist amlodipine (Concor® AM) for arterial hypertension treatment in metabolic disorder patients. Systemic Hypertension. 2017; 14 (1): 45–50.

Abstract

Introduction. Combination therapy is widely used in treatment of patients with arterial hypertension (AH) of high and very high cardiovascular risk. Fixed combinations (FC) of medications are preferable and it is important to develop new effective and safe ones. Organ-protective effects are also significant.

Objective. To study antihypertensive effectiveness of new FC of highly selective β-adrenoblocker bisoprolol and calcium antagonist amlodipine (Concor® AM), its influence on cardiometabolic risk factors and target lesions in metabolic disorder patients with AH of stages 1 or 2.

Materials and methods. The study included 30 patients (13 male, 17 female, mean age 47.20±0.22 years) with AH of stages 1 or 2 and metabolic syndrome (MS). All patients underwent clinical assessment of blood pressure (BP); levels of serum cholesterol (SCL), high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL), triglyceride, creatinine, and glucose in oral glucose tolerance test; 24-hour blood pressure monitoring; central systolic blood pressure (CSBP); carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV), and intima-media complex thickness which were determined initially and after 6 months of therapy with FC.

Results. The target level of BP was reached by 88% patients after treatment with Concor® AM. Significant deceleration of heart rate (from 74.95±2.20 to 68.81±1.13 bpm) and CSBP (from 151.7 to 132.6 mm Hg) were observed. Treatment with Concor® AM led to artery stiffness decrease evaluated by cfPWV decrease (from 14.21±0.45 to 12.1±0.23 m/s, p<0.05).

Conclusion. FC of highly selective β-adrenoblocker bisoprolol and calcium antagonist amlodipine (Concor® AM) was shown effective for AH treatment in patients with MS. Future research is recommended to investigate the effectiveness of FC therapy in a larger cohort of patients.

Key words: arterial hypertension, metabolic syndrome, antihypertensive therapy, combined therapy.

До определенного времени стандартная медикаментозная терапия артериальной гипертензии (АГ) была основана на монотерапии с постепенным повышением доз препаратов до достижения желаемого клинического эффекта. Хотя такая стратегия была эффективна, она часто сопровож-

далась дозозависимыми неблагоприятными реакциями. Более того, после определенного уровня дальнейшее повышение дозы приводило лишь к слабому усилению эффекта и к сильному повышению частоты дозозависимых побочных эффектов [1]. На заре становления терапии с применением комбина-

ции препаратов она использовалась для лечения тяжелых пациентов с высокой степенью АГ и большим количеством коморбидных состояний, для этого применялись высокодозовые свободные комбинации. Национальные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению АГ, разработанные экспертами Всероссийского научного общества кардиологов, уже в 2001 г. предусматривали использование эффективных комбинаций низких и средних доз антигипертензивных препаратов (АГП) для максимального снижения артериального давления (АД). При недостаточной эффективности одного препарата рекомендовалось не повышать его дозу, а добавлять второй препарат в низкой дозе. В современных рекомендациях по диагностике и лечению АГ (2013 г.) особое внимание уделено комбинированной терапии как важнейшему компоненту успеха в предотвращении сердечно-сосудистых осложнений [2]. Уровень АД не является определяющим критерием начала комбинированной терапии. Пациенты с высоким и очень высоким риском независимо от уровня АД должны получать комбинацию двух препаратов в низкой дозе на старте лечения, у этой категории пациентов комбинированная терапия АГ является философией лечения.

На настоящий момент индивидуальная тактика ведения пациента определяется суммарным сердечно-сосудистым риском (ССР). У лиц с высоким и очень высоким суммарным ССР независимо от степени повышения АД антигипертензивная терапия (АГТ) назначается незамедлительно. Что касается пациентов с низким и умеренным риском, многочисленными рандомизированными контролируемые исследованиями показано, что монотерапия эффективно снижает АД лишь у ограниченного числа больных АГ. Исследования показывают, что эффективность монотерапии составляет не более 55%, и это относится ко всем классам АГП. Метаанализ 354 исследований продемонстрировал, что монотерапия стандартными дозами всех классов АГП приводила лишь к умеренному снижению систолического АД (САД) от 8,5 до 10,3 мм рт. ст. и диастолического АД (ДАД) от 4,4 до 5,9 мм рт. ст. [1]. Повышение АД является следствием взаимодействия множества факторов, специфическую причину редко удается идентифицировать. Многофакторный патогенез АГ и сложное взаимодействие факторов, регулирующих уровень АД, являются причиной того, что часто не удается нормализовать АД, избирательно воздействуя на один механизм. Более того, воздействие лекарств на любой компонент регуляции АД приводит к компенсаторному ответу и активации контррегуляторных механизмов, которые уменьшают выраженность снижения АД, даже если воздействие было направлено на доминирующее патофизиологическое звено. Как следствие – ограниченная способность снижать АД присуща всем классам АГП, применяющихся в виде монотерапии. Большинству пациентов для контроля АД требуется комбинация как минимум из двух препаратов. Это особенно актуально для больных АГ 1 и 2-й степени, большинство из которых могут не испытывать симптомов повышения АД и не мотивированы к лечению.

Комбинированная терапия имеет ряд преимуществ перед монотерапией: для достижения терапевтических целей могут быть использованы более низкие дозы каждого препарата, что приводит к меньшему числу нежелательных явлений, увеличивая при этом приверженность пациента лечению. Кроме того, использование нескольких препаратов с различными механизмами действия увеличивает шансы на успех в достижении целевых значений АД, и, что не менее важно, оказывает более выраженный органопротективный эффект. Метаанализ 42 независимых исследований показал, что добавление второго класса АГП к тиазидному диуретику, β-адреноблокатору (β-АБ), ингибитору ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокатору кальциевых каналов (БКК) привело к удвоению среднего снижения САД по сравнению с плацебо [3]. Это же исследование показало, что добавление препарата из другого класса привело к более выраженному (в 5 раз) снижению САД по сравнению с удвоением дозы исходного

препарата. Это справедливо для всех изученных классов лекарственных препаратов (ЛП) [3]. Нахождение аддитивных эффектов различных классов АГП было дополнительно подтверждено метаанализом 50 исследований (119 плацебо-контролируемых сравнений), сравнивающих комбинированную терапию двумя препаратами с соответствующей монотерапией. Этот анализ еще раз показал, что эффективность всех тестируемых комбинаций ЛП была аддитивной, причем использование одного препарата в половинной дозе приводило к уменьшению САД и ДАД на 6,7 и 3,7 мм рт. ст. соответственно, но в случае приема обоих препаратов в половинной дозе снижение уровня АД увеличилось до 13,3 и 7,3 мм рт. ст. для САД и ДАД соответственно.

Однако с увеличением количества принимаемых препаратов приверженность пациента терапии имеет тенденцию к снижению. Считается, что в среднем пациент не склонен принимать более трех таблеток одновременно. Недавние данные свидетельствуют о том, что комбинированные препараты с фиксированной дозой могут быть более эффективными, поскольку повышают приверженность терапии [4].

Улучшение переносимости лечения является ключевым элементом рационального комбинирования ЛП. Это достигается в тех случаях, когда фармакологические эффекты одного препарата нейтрализуют нежелательные эффекты другого. Выраженность взаимного усиления снижения АД зависит от того, насколько отчетливо действие каждого компонента в отношении прессорного механизма, на который он направлен, и от того, насколько различаются точки приложения действия препаратов, используемых в комбинации. Практически у всех рациональных комбинаций имеются фиксированные аналоги, которые также обладают рядом преимуществ. Если в одной таблетке содержатся два или более АГП, то для таких форм характерны простота назначения и титрования дозы, повышение приверженности пациентов лечению, потенцирование антигипертензивного эффекта, увеличение процента ответивших на терапию, уменьшение частоты побочных эффектов, стоимости лечения, исключение возможности нерациональных комбинаций.

Все существующие на сегодняшний день рекомендации по АГ (российские, европейские, американские и т.д.) выделяют препараты, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, – ИАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) как приоритетные для лечения АГ у пациентов с метаболическим синдромом (МС) и сахарным диабетом (СД) [5]. Это обусловлено не только их высокой антигипертензивной активностью, но и способностью лучше других классов препаратов предотвращать поражение органов-мишеней у данной категории больных.

К рациональным комбинациям препаратов у больных АГ с метаболическими нарушениями относят: комбинации ИАПФ или БРА с БКК, ИАПФ или БРА с диуретиком, ИАПФ или БРА с агонистом I₂-имидазолиновых рецепторов, ИАПФ или БРА с селективным β-АБ [2]. Следует отметить, что у данных пациентов из всех перечисленных комбинаций наиболее предпочтительными являются комбинации ИАПФ или БРА с антагонистами кальция (АК), так как они обладают наиболее выраженным положительным влиянием на состояние углеводного и липидного обменов у данной категории больных. Однако многие пациенты требуют комбинации из трех и более препаратов. В этом случае предпочтение следует отдавать фиксированным комбинациям. В этом свете представляет интерес новая фиксированная комбинация высокоселективного β-АБ бисопролола и АК амлодипина (Конкор® АМ).

Обосновывая преимущества фиксированной комбинации, прежде всего делают акцент на индивидуальные характеристики этих классов препаратов. β-АБ (без внутренней симпатомиметической активности) снижают расход энергии в сердце и уменьшают АД посредством нескольких механизмов, которые все еще полностью не понятны [6]. Эффективное снижение уровня ренина в плазме сопровождается уменьшением минут-

ного выброса, что в основном обусловлено замедлением сердечного ритма. Общее периферическое сопротивление сосудов имеет тенденцию к начальному увеличению, однако снижается примерно до уровней, которые были до лечения или меньше при длительной терапии. То же самое справедливо для сердечного выброса, который возвращается к уровням до лечения на фоне длительной терапии. Группа БКК включает дигидропиридины (например, амлодипин, фелодипин и нифедипин) и недигидропиридины (например, дилтиазем и верапамил). Дигидропиридиновые препараты действуют путем расширения артерий, тогда как недигидропиридиновые препараты в меньшей степени расширяют артерии, но снижают частоту сердечных сокращений (ЧСС) и снижают сократимость [7]. Дигидропиридиновые АК также снижают расходы энергии в сердце. Их антигипертензивный эффект связан с периферической вазодилатацией и последующим уменьшением сопротивления периферических сосудов [7].

Комбинация препаратов этих классов является одной из предпочтительных антигипертензивных комбинаций, рекомендуемых в руководстве Европейского общества по АГ и Европейского общества кардиологов (2013 г.) [8]. Недавние обзоры литературы согласуются с данными о том, что фиксированная комбинация дигидропиридинового АК и β -АБ приводит к дополнительному снижению АД [9]. Кроме того, такая комбинация лучше переносится. Тем не менее недигидропиридиновые АК, такие как верапамил или дилтиазем, не рекомендуется назначать в комбинации с β -АБ, поскольку их сочетанное отрицательное инотропное действие может привести к блокаде проводимости или брадикардии. Бисопролол и амлодипин обладают комплементарными механизмами действия, которые усиливают антигипертензивную эффективность и улучшают переносимость лечения. Считается, что эти препараты противодействуют развитию побочных эффектов друг друга. В то время как β -АБ предотвращают опосредованное барорецепторным рефлексом увеличение ЧСС, наблюдаемое у некоторых пациентов во время блокады поступления кальция в клетки, вызванная дигидропиридиновым АК вазодилатация может ослабить нежелательное воздействие β -АБ на периферические сосуды [9].

Фармакокинетические характеристики бисопролола и амлодипина хорошо совместимы и обеспечивают 24-часовое антигипертензивное действие. Оба препарата действуют длительно, поскольку их периоды полувыведения из плазмы пролонгированы: 10–12 ч для бисопролола и 35–50 ч для амлодипина. Это позволяет назначать препараты всего 1 раз в сутки. Таким образом, имеются убедительные доводы в пользу комбинирования бисопролола и амлодипина в составе фиксированной комбинации с приемом 1 раз в сутки у пациентов с АГ.

Эффективность фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина в низких дозах (5 и 5 мг) изучалась у 749 пациентов с АГ на протяжении 4-недельного периода [10]. В результате было выявлено снижение как САД, так и ДАД: через 4 нед среднее САД снизилось с 171,7 до 134,3 мм рт. ст., а среднее ДАД снизилось с 103,9 до 83,4 мм рт. ст. Целевой уровень АД (140/90 мм рт. ст.) был достигнут у 82,5% пациентов. Фиксированная комбинация продемонстрировала хорошую переносимость. Наиболее частым нежелательным явлением был отек стоп, наблюдавшийся у 8% пациентов. В целом 90% больных оценили переносимость препарата как хорошую и отличную. В другом исследовании изучали эффективность и переносимость фиксированной комбинации бисопролола 2,5 мг и амлодипина 5 мг у 106 пациентов с АГ в течение 8 нед [11]. За этот период среднее САД снизилось с 163,4 до 130,6 мм рт. ст., среднее ДАД – с 101,9 до 80,3 мм рт. ст. Все отмечавшиеся нежелательные явления были легкими и не потребовали госпитализации или отмены терапии. Исследователи оценили общую переносимость как хорошую или отличную более чем у 95% пациентов.

В связи с появлением новой фиксированной комбинации высокоселективного β -АБ бисопролола и АК амлодипина

(Конкор® АМ) было инициировано исследование по оценке его эффективности и переносимости у больных АГ с метаболическими нарушениями.

Целью программы являлось изучение антигипертензивной эффективности терапии новой фиксированной комбинации высокоселективного β -АБ бисопролола и АК амлодипина (Конкор® АМ), ее влияния на кардиометаболические факторы риска и выраженность поражения органов-мишеней у больных АГ 1–2-й степени с метаболическими нарушениями.

Критерии включения:

1. Возраст 18 лет и старше.
2. АГ 1–2-й степени.
3. Наличие абдоминального ожирения и/или нарушений углеводного обмена (нарушенная гликемия натощак, нарушенная толерантность к глюкозе) и/или липидного обмена (повышение холестерина – ХС липопротеидов низкой плотности – ЛПНП, триглицеридов (ТГ) или снижение ХС липопротеидов высокой плотности – ЛПВП) и/или гиперурикемии.

Критерии исключения:

1. Выраженная брадикардия менее 50 уд/мин.
2. Нарушения проводимости сердца (атриовентрикулярная блокада 2–3-й степени).
3. СД.
4. Ишемическая болезнь сердца.
5. Непереносимость ЛП, включенных в исследование.
6. Тяжелая недостаточность функции печени.
7. Почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин).
8. Беременность и кормление грудью.
9. Онкологические заболевания.
10. Участие в других программах.

Дизайн исследования

Открытое исследование в параллельных группах пациентов с АГ 1–2-й степени и МС. Исследование состояло из трех фаз: вводной (1 нед), фазы подбора (титрования) дозы препарата (4 нед) и фазы активного лечения и наблюдения (20 нед). Продолжительность исследования, таким образом, составила 24 нед.

На 1-м визите всем пациентам проводилось измерение АД и проводилось необходимое обследование с целью определения соответствия критериям включения/исключения.

Через неделю (на 2-м визите) у всех пациентов, включенных в исследование, проводилась оценка клинического состояния и контроль АД (методом суточного мониторинга АД – СМАД), определялось центральное давление в аорте (ЦДА) методом апланационной тонометрии. У пациентов, включенных в исследование, осуществлялся забор крови для определения уровня общего ХС (ОХС), ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, проводился пероральный глюкозотолерантный тест, эхокардиография (ЭхоКГ) для определения исходной массы миокарда левого желудочка – ЛЖ (ММЛЖ), оценивалась жесткость сосудистой стенки путем определения скорости пульсовой волны на каротидно-феморальном сегменте (СПВ_{кф}) методом апланационной тонометрии и определялась толщина комплекса интима–медиа (ТИМ), а также наличие атеросклеротических бляшек.

На старте лечения всем пациентам, включенным в исследование, назначалась фиксированная комбинация лекарственных средств, содержащая 5 мг бисопролола и 5 мг амлодипина.

В течение 4 нед проводилось титрование дозы препарата при выполнении самоконтроля АД. Титрование заканчивалось до 3-го визита, т.е. к моменту обследования больные находились на «стабильной» терапии не менее 7 дней.

Через 4 нед (на 4-м визите) всем пациентам проводилась оценка клинического состояния и контроль АД.

Общая продолжительность участия каждого пациента на активном этапе исследования составила около 20 нед. После завершения всеми пациентами фазы активного лечения проводился анализ антигипертензивной эффективности (СМАД и определение ЦДА), переносимости терапии (опрос) фикси-

рованной комбинацией β-АБ бисопролола и АК амлодипина (Конкор® АМ) у больных АГ 1–2-й степени с метаболическими нарушениями. Проводилась оценка влияния этой комбинации на метаболические показатели (тощаковая, постпрандиальная гликемия, ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ – биохимический анализ крови) и состояние органов-мишеней (индекс массы миокарда ЛЖ – ИММЛЖ, ТИМ, СПВ_{кф}).

Если при включении в исследование пациент получал терапию по поводу нарушений липидного обмена (статины, фибраты) или препараты для коррекции углеводного обмена (метформин), то эта терапия оставалась неизменной до конца исследования.

Методы исследования

Использовались следующие методы исследования: антропометрические, окружность талии (показатель абдоминального ожирения) определяли при помощи сантиметровой ленты, накладываемой циркулярно под краем реберной дуги. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле Кетле: ИМТ равен отношению массы тела (кг) к росту (м), возведенному в квадрат. Для определения лабораторных показателей, предусмотренных протоколом исследования, были использованы лаборатории ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» (РКНПК) Минздрава России, которые пользовались стандартизованными нормативами лабораторных показателей и стандартными методами. Показатели – ХС, ТГ, глюкозу, калий, натрий определяли в пробах венозной крови, взятой натощак, т.е. не ранее чем через 12 ч после последнего приема пищи. Проведение перорального теста толерантности к глюкозе начинали не позднее 10:00. После забора пробы венозной крови для определения уровня глюкозы натощак пациент принимал внутрь 75 г дегидратированной глюкозы, разведенной в 200 мл воды, после чего через 2 ч осуществляли следующий забор крови для определения постпрандиального уровня глюкозы. Регистрация электрокардиографии в 12 отведениях проводилась по стандартной методике.

Критерием диагностики гипергликемии натощак был уровень глюкозы в плазме крови натощак 6,1 ммоль/л и более; нарушение толерантности к углеводам диагностировали при уровне глюкозы в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой в пределах 7,8 и более и 11,1 ммоль/л и менее; диагноз СД устанавливался при значениях глюкозы плазмы натощак 7,0 ммоль/л и более при повторных измерениях, если глюкоза плазмы через 2 ч после нагрузки глюкозой или через 2 ч после приема пищи (постпрандиальная гликемия) регистрировалась на уровне 11,1 ммоль/л и более, либо при случайном определении гликемии в любое время дня вне зависимости от времени приема пищи 11,1 ммоль/л и более.

Определение показателей суточного профиля АД методом СМАД проводили с помощью неинвазивного портативного монитора АВРМ-04 (Meditech, Венгрия). Измерения проводили через 30 мин днем и в ночное время с оценкой показателей среднесуточных значений САД и ДАД, индекса времени (ИВ), суточного индекса вариабельности САД и ДАД в разные периоды суток. Обработку данных производили по специальным программам, созданным в отделе новых методов диагностики и лечения Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова РКНПК.

Показатели центрального давления измерялись при аппланационной тонометрии прибором SphygmoCor (Atcor, Австралия) автоматически с помощью анализа пульсовой волны [12]. Определялось время до первого (Т1) и второго (Т2) систолических пиков волны. Давление на первом пике/изломе (Р1) принималось за давление выброса, дальнейший прирост до второго пика (ΔР) означал отраженное давление, их сумма (максимальное давление во время систолы) – систолическое ЦДА (ЦДАс).

ЭхоКГ выполнялась на приборе SystemFive (GE, США). Определялись следующие показатели: конечно-диастолический размер, конечно-систолический размер ЛЖ, толщина межже-

лудочковой перегородки, толщина задней стенки ЛЖ в диастолу. ММЛЖ рассчитывалась в двумерном режиме по формуле «площадь–длина».

ИММЛЖ определяли как соотношение показателей массы миокарда к площади поверхности тела (ППТ). У пациентов с избыточной массой тела ППТ определяли с использованием модифицированной формулы:

для мужчин ППТ идеал = 0,197 × рост + 0,95;

для женщин ППТ идеал = 0,216 × рост + 0,83.

Гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ) диагностировалась в тех случаях, когда соответствующая индексированная ММЛЖ превосходила пороговые значения: для индексации на ППТ более 102 г/м² для мужчин и более 88 г/м² для женщин согласно рекомендации American Society of Echocardiography (ASE) 2005 г.

Ультразвуковое исследование сонных артерий выполнялось в положении больного лежа, на аппарате Acuson 128 XP/10 (США) с линейным датчиком 7 мГц при незначительном отклонении головы пациента в противоположную сторону. Измерения проводились в В-режиме в продольном сечении по дальней стенке артерии на расстоянии от 1,0 до 1,5 см проксимальнее бифуркации общей сонной артерии (ОСА). За норму принимали показатель ТИМ ОСА менее 0,9 мм. Также анализировали показатели ТИМ для мужчин и женщин в соответствии с рекомендациями ASE по каротидному ультразвуку от 2008 г. При анализе учитывались следующие границы нормальной величины ТИМ:

- для мужчин до 40 лет – 0,7 мм, от 40 до 50 лет – 0,8 мм, старше 50 лет – 0,9 мм;
- для женщин до 45 лет – 0,7 мм, от 45 до 60 лет – 0,8 мм, старше 60 лет – 0,9 мм.

У всех пациентов изучалась жесткость магистральных сосудов посредством оценки скорости пульсовой волны (СПВ). СПВ измерялась классическим каротидно-фemorальным методом (СПВ_{кф}). Стандартная сфигмография выполнялась на приборе SphygmoCor (Atcor, Австралия) по описанной ранее методике [13]. Данные о сонно-бедренной СПВ передавались в e-CoreLab через веб-портал.

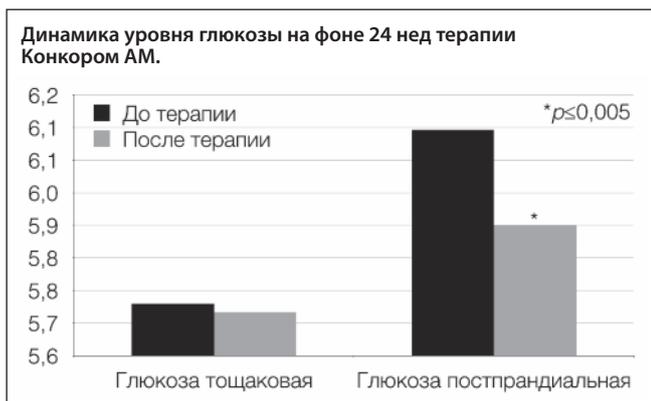
Критериями МС согласно рекомендациям Российского медицинского общества по артериальной гипертонии 2013 г. являлись: основной признак – центральный (абдоминальный) тип ожирения – окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин. Дополнительные критерии: АГ (АД ≥ 140/90 мм рт. ст.), повышение уровня ТГ (≥ 1,7 ммоль/л), снижение уровня ХС ЛПВП (менее 1,0 ммоль/л у мужчин, менее 1,2 ммоль/л у женщин), повышение уровня ХС ЛПНП более 3,0 ммоль/л, гипергликемия натощак, нарушение толерантности к глюкозе. Наличие у пациента абдоминального ожирения и двух из дополнительных критериев является основанием для диагностирования у него МС [14].

При обработке результатов использовался пакет прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). При нормальном распределении для анализа применяли параметрический t-критерий Стьюдента. Результаты представлены в виде М ± SD. Для каждого признака (из числа включенных в анализ) проводили попарное сравнение заданных групп пациентов (реализаций) с выявлением достоверных различий между ними.

Результаты исследования

Таким образом, в исследование были включены 30 пациентов с АГ 1–2-й степени и МС в возрасте от 25 до 67 лет. Средний возраст пациентов составил 47,20 ± 0,22 года, из них мужчин 43,3%, женщин – 56,7%, клиническое САД и ДАД составило 155,2 ± 5,2 мм рт. ст. и 95,3 ± 1,7 мм рт. ст. соответственно. У всех пациентов было ожирение по абдоминальному типу, ИМТ составлял 32,34 ± 1,9 кг/м², ОТ – 104,7 ± 4,2 см (см. таблицу). Все пациенты имели те или иные факторы риска: табакокурение – 15,5%, семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний – 28,3%, гиперлипидемию – 67,1%, гипергликемию натощак – 17,2%, нарушение толерантности к углеводам – 33%, абдоминальное ожирение имели все пациенты. Пораже-

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование		
Всего больных, n	30	
	абс.	%
Мужчины	13	43,3
Женщины	17	56,7
Возраст, годы	47,20±0,22	
Масса тела, кг	92,9±1,87	
ИМТ, кг/м ²	32,34±1,9	
ОТ, см	104,7±4,2	
САД, мм рт. ст.	155,2±5,2	
ДАД, мм рт. ст.	95,3±1,7	



ние органов-мишеней в виде ГЛЖ встречалось у 30%, поражения брахиоцефальных сосудов – у 14,3%.

До начала исследования 73,2% пациентов уже принимали АГТ, включающую практически все классы АГП, однако целевого уровня достигнуто не было, и 26,8% пациентов никогда регулярно не лечились. Наряду с АГП 12,7% пациентов принимали статины. На протяжении всего исследования дозы сопутствующей терапии не менялись.

К окончанию исследования 47,2% пациентов принимали 5 мг амлодипина и 5 мг бисопролола, 27,7% – 5 мг амлодипина и 10 мг бисопролола, 15,1% – 10 мг амлодипина и 5 мг бисопролола и 10% принимали 10 мг амлодипина и 10 мг бисопролола. К 4-й неделе лечения целевого уровня АД – как САД, так и ДАД – достигли 84% пациентов из числа всех включенных в исследование. Кроме того, целевого уровня только САД достигли еще 9,3% и только ДАД – 10,5% больных. В среднем САД снизилось со 155,2±5,2 до 126,81±4,19 мм рт. ст. ($p < 0,0001$) и ДАД с 95,3±1,7 до 79,29±1,13 мм рт. ст. ($p < 0,0001$); см. рисунок. Также достоверно снизилась ЧСС с 74,95±2,20 до 68,81±1,13 уд/мин ($p < 0,01$). На фоне терапии Конкором АМ произошло снижение ИВ как САД, так и ДАД до нормальных значений с 43,28±4,25 до 14,82±4,50% ($p < 0,001$) и с 37,47±5,90 до 13,59±3,68% ($p < 0,01$) соответственно, что свидетельствует о высокой антигипертензивной эффективности препарата. На терапии Конкором АМ показатели ЦДАс снизились со 151,7 до 132,6 мм рт. ст. ($p < 0,01$).

На фоне терапии Конкором АМ уровень глюкозы, измеренной натощак, до и после терапии существенно не менялся и составил 5,57±0,09 ммоль/л и 5,62±0,10 ммоль/л соответственно. Постпрандиальный же уровень глюкозы снизился статистически значимо и составил до лечения 6,12±0,34 ммоль/л, после – 5,81±0,35 ммоль/л ($p < 0,05$); см. рисунок.

Показатели липидного обмена у больных АГ с МС на фоне приема Конкора АМ существенно не изменились. Уровень ОХС до лечения составил 6,65±0,25 ммоль/л, после – 6,30±0,40 ммоль/л, ТГ до лечения – 3,48±0,66 ммоль/л, после – 2,94±0,63 ммоль/л, ХС ЛПВП до лечения – 1,35±0,06 ммоль/л, после – 1,35±0,04 ммоль/л и ХС ЛПНП до лечения – 3,26±0,23 ммоль/л, после – 3,45 ммоль/л, т.е. на липидный спектр Конкор[®] АМ влияния не оказал.

Масса тела пациентов на фоне терапии Конкором АМ за время лечения снизилась с 92,9±1,87 кг до 89,4±1,81 кг; однако эти изменения были статистически незначимыми. ИМТ и ОТ также достоверно не менялись.

Немаловажной задачей исследования явилась оценка влияния терапии Конкором АМ на состояние органов-мишеней. На фоне лечения АГ Конкором АМ достоверных изменений ИММЛЖ не зарегистрировано, при этом надо отметить, что больше 1/2 включенных в исследование пациентов исходно не имели признаков ГЛЖ. Уменьшение ригидности артерий на фоне терапии Конкором АМ нашло отражение в уменьшении СПВ_{сф}, которая исходно была выше нормальных значений и снизилась статистически значимо с 14,21±0,45 до 12,1±0,23 м/с ($p < 0,05$). Достоверных изменений ТИМ на фоне лечения препаратом Конкор[®] АМ также не отмечалось, хотя имелась тенденция к его уменьшению.

На фоне применения Конкора АМ не было отмечено существенной динамики показателей креатинина, аспаратамино-трансферазы и аланинаминотрансферазы. Абсолютное большинство больных отметили хорошую переносимость препарата и отсутствие нежелательных явлений при его назначении. На фоне приема Конкора АМ, содержащего 10 мг амлодипина и 5 мг бисопролола, у 15% пациентов отмечались отеки на нижних конечностях, которые в незначительном проценте случаев потребовали уменьшения дозы амлодипина.

Таким образом, Конкор[®] АМ показал себя как эффективное антигипертензивное средство, приводящее к значимому снижению как периферического, так и центрального давления у пациентов с АГ и МС. Применение данного препарата сопровождалось хорошим ангиопротективным эффектом – жесткость магистральных артерий снижалась уже в первые 6 мес лечения. Препарат уменьшает ЧСС, улучшая как субъективно, так и объективно качество жизни больных АГ с метаболическими нарушениями, при этом демонстрируя хорошую переносимость.

Выводы

1. Лечение Конкором АМ у больных АГ с МС сопровождалось хорошим антигипертензивным эффектом со снижением САД и ДАД до целевых значений у 88% пациентов, а также уменьшением центрального давления в аорте.
2. На фоне терапии Конкором АМ у больных АГ с МС наблюдалось значимое улучшение показателей суточного профиля АД: ИВ, вариабельности АД.
3. Терапия Конкором АМ у больных АГ с МС сопровождалась улучшением показателей углеводного обмена: отмечалось достоверное снижение постпрандиального уровня глюкозы.
4. Лечение Конкором АМ у больных АГ с МС привело к снижению ригидности артериальной стенки, оцененной по СПВ_{сф}.
5. Терапия Конкором АМ у больных АГ с МС сопровождалась хорошей переносимостью, количество нежелательных явлений максимально составило 2,8%.
6. У больных АГ с МС наблюдалась высокая приверженность терапии Конкором АМ – 98%. При этом отмечалась хорошая оценка проводимого лечения, как врачами, так и пациентами.

Литература/References

1. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003; 326: 1427–34.
2. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. *Кардиол. вестн.* 2015; 1: 5–30. / Chazova I.E., Oshchepkova E.V., Zhernakova Iu.V. Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertonii. *Kardiolog. vestn.* 2015; 1: 5–30. [in Russian]
3. Wald DS, Law M, Morris JK et al. Combination Therapy Versus Monotherapy in Reducing Blood Pressure: Meta-analysis on 11,000 Participants from 42 Trials. *Am J Med* 2009; 122 (3): 290–300.
4. Rosenthal T, Gavras I. Fixed-dose combinations as first-line treatment for hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 2006; 48: 416–25.

5. Ryden L, Grant PG, Anker SD et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013; 34 (39): 3035–87. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs108
6. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. Руководство для практикующих врачей. Под общ. ред. Е.И.Чазова, Ю.А.Карпова. 2-е изд. М.: Литтерра, 2014. / Ratsional'naia farmakoterapiia serdechno-sosudistykh zabolevanii. Rukovodstvo dlia praktikuiushchikh vrachei. Pod obshch. red. E.I.Chazova, Iu.A.Karpova. 2-e izd. M.: Litterra, 2014. [in Russian]
7. Murdoch D, Heel RC. Amlodipine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in cardiovascular disease. *Drugs* 1991; 41: 478–505.
8. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281–357.
9. Shirure PA, Tadvil NA, Bajait CS et al. Comparative effect of fixed dose combination of Amlodipine + Bisoprolol versus Amlodipine and Bisoprolol alone on blood pressure in stage-2 essential hypertensive patients. *Int J Med Res Health Sci* 2012; 1 (1): 13–9.
10. Czarnecka D, Koch EM, Gottwald-Hostalek U. Benefits of a fixed-dose combination of bisoprolol and amlodipine in the treatment of hypertension in daily practice: results of more than 4000 patients. *Curr Med Res Opin* 2015; 31 (5): 875–81.
11. Rana R, Patil A. Efficacy and safety of bisoprolol plus amlodipine fixed dose combination in essential hypertension. *Indian Pract* 2008; 61: 225–34.
12. Mehta S, Shah M, Shah A et al. Efficacy and tolerability of a fixed dose combination of amlodipine and bisoprolol in essential hypertension. *Indian Pract* 2005; 58: 751–9.
13. Chen CH, Nevo E, Fetits B et al. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. *Circulation* 1997; 95 (7): 1827–36.
14. Asmar R, Benetos A, Topouchian J et al. Assessment of Arterial Distensibility by Automatic Pulse Wave Velocity Measurement (Validation and Clinical Application Studies). *Hypertension* 1995; 26 (3): 485–90.
15. Жернакова Ю.В., Недогода С.В., Чазова Ю.В. и др. Рекомендации по ведению больных с метаболическими нарушениями. *Кардиол. вестн.* 2014; 1: 4–57.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Жернакова Юлия Валерьевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. координации и мониторинга научных программ ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК.
E-mail: juli001@mail.ru

Мартынюк Тамила Витальевна – д-р мед. наук, рук. лаб. легочной гипертензии и заболеваний сердца ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

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

Азимова Марина Олеговна – клин. ординатор отд. гипертоний ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Рогоза Анатолий Николаевич – д-р мед. 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. гипертонии, дир. ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК, и.о. ген. дир. ФГБУ РКНПК.
E-mail: c34h@yandex.ru

Блокатор рецепторов ангиотензина телмисартан: эффективность, безопасность и актуальность клинического применения

М.Л.Максимов¹, О.В.Дралова²

¹ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России. 127051, Россия, Москва, Петровский б-р, д. 8;

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

Блокатор рецепторов ангиотензина II телмисартан является современным и эффективным антигипертензивным препаратом, который имеет ряд преимуществ по сравнению с другими препаратами группы блокаторов рецепторов ангиотензина. Длительный период полувыведения сохраняет его действие значимым более 24 ч, что особо важно для контроля артериального давления в опасные утренние часы. Телмисартан выводится почками менее 2%, что делает его применение безопасным у больных с почечной патологией. Высокая антигипертензивная эффективность препарата сочетается с его отличной переносимостью. Телмисартан обладает наибольшим сродством к PPAR γ -рецепторам, что особенно важно при выборе гипотензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и нарушением обмена веществ, инсулинорезистентностью, метаболическими нарушениями. Проведено значительное количество исследований, показывающих эффективность лечения телмисартаном пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом, метаболическим синдромом, нефропатией. В статье представлены результаты исследования терапевтической эквивалентности препарата телмисартана – Телмиста® (производитель АО «КРКА, д.д., Ново место», Словения). Он показал высокую биоэквивалентность референтному препарату и зарегистрирован по показаниям: АГ и снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов в возрасте 55 лет и старше с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты собственных наблюдений показывают сопоставимую гипотензивную эффективность референтного препарата и Телмиста и хорошую переносимость по результатам анкетирования пациентов.

Ключевые слова: телмисартан, Телмиста, блокаторы рецепторов ангиотензина, антагонисты рецепторов ангиотензина II, сартаны, эффективность, безопасность, взаимозаменяемость, терапевтическая эквивалентность, биоэквивалентность, артериальная гипертензия, гипотензивная терапия, ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

✉maksim_maksimov@mail.ru

Для цитирования: Максимов М.Л., Дралова О.В. Блокатор рецепторов ангиотензина телмисартан: эффективность, безопасность и актуальность клинического применения. Системные гипертензии. 2017; 14 (1): 51–57.

Angiotensin receptor blocker telmisartan: efficacy, safety and relevance of clinical application

[Review]

M.L.Maksimov¹, O.V.Dralova²

¹Scientific Center for Expertise of Pharmaceuticals for Medical Use of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127051, Russian Federation, Moscow, Petrovskii b-r, d. 8;

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

✉maksim_maksimov@mail.ru

For citation: Maksimov M.L., Dralova O.V. Angiotensin receptor blocker telmisartan: efficacy, safety and relevance of clinical application. Systemic Hypertension. 2017; 14 (1): 51–57.

Abstract

Angiotensin receptor blocker telmisartan is a modern and effective antihypertensive drug which has advantages in comparison with other drugs of the group of angiotensin receptor blockers. Long half-life retains its effect is significant more than 24 hours, which is especially important for blood pressure control in the dangerous morning hours. Telmisartan is excreted by the kidneys less than 2%, making its use safe in patients with renal pathology. High antihypertensive efficacy combined with its excellent tolerability. Telmisartan has the greatest affinity to PPAR γ -receptors, which is especially important when selecting antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension and metabolic disorders, insulin resistance, metabolic disorders. A considerable number of studies showing the effectiveness of treatment with telmisartan in patients with cardiovascular disease, diabetes, metabolic syndrome, nephropathy. The article presents the results of a study of therapeutic equivalence of generic drug is telmisartan, which showed a high bioequivalence to original brand-name formulation and was according to the indications: hypertension and decrease cardiovascular morbidity and mortality in patients aged 55 years and older with a high risk of cardiovascular disease. The results of our observations show comparable antihypertensive efficacy of the original and generic products and well tolerated by the results of questioning of patients.

Key words: telmisartan, angiotensin receptor blockers, angiotensin II receptor antagonists, efficiency, safety, interchangeability, therapeutic equivalence, bioequivalence, arterial hypertension, antihypertensive therapy, renin-angiotensin-aldosterone system.

Артериальная гипертензия (АГ) занимает лидирующие позиции среди заболеваний сердечно-сосудистой системы и, несмотря на обилие имеющихся в арсенале практического врача антигипертензивных лекарственных средств, остается актуальной проблемой современной кардиологии. АГ названа главной неинфекционной пандемией XXI в. и является одним из важнейших и модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО), таких как инсульт, инфаркт миокарда (ИМ), сердечная и почечная недостаточность, определяющим прогноз заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний среди населения России. На сегодняшний день доказана и не вызывает сомнений польза от снижения артериального давления (АД) [1–4].

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) имеет исключительное значение в регуляции многих параметров сердечно-сосудистой системы и функции почек, включая поддержание АД и водно-солевого обмена. РААС представляет собой систему ферментов и гормонов, своеобразный каскад, за-

пускающийся выработкой ренина в почках в ответ на снижение перфузии юкстагломерулярного аппарата и другие стимулирующие факторы. Физиологическая роль РААС заключается в сохранении баланса сердечно-сосудистой системы путем регулирования уровня АД и электролитного баланса. Длительная активация РААС приводит к вазоконстрикции, повышению общего периферического сопротивления сосудов, гипоперфузии органов и тканей (в том числе уменьшению скорости почечной фильтрации и почечного кровотока), задержке жидкости, увеличению объема циркулирующей крови, повышению чувствительности миокарда к токсическому влиянию катехоламинов, ремоделированию миокарда и сосудов, развитию миокардиального и периваскулярного фиброза. РААС играет центральную роль в возникновении АГ и выступает в качестве неперемного участника сердечно-сосудистого континуума, начиная с этапа воздействия факторов риска и завершая финальной стадией сердечно-сосудистого заболевания, сердечной недостаточности, хронической болезни почек [5–10].

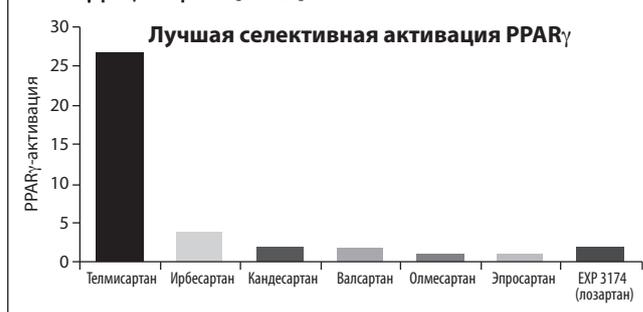
Главное звено РААС – ангиотензин II – имеет большое значение в повреждении органов-мишеней при АГ, способствуя вазоконстрикции, гипертрофии, фиброзу и ремоделированию артериальных сосудов и миокарда, развитию эндотелиальной дисфункции, атеросклероза и других ассоциированных с АГ нарушений. Прессорный механизм действия ангиотензина II на сосуды обусловлен воздействием на ангиотензиновые рецепторы 1-го типа, приводя к каскаду физиологических реакций, включающих вазоконстрикцию, задержку натрия и жидкости, увеличение симпатической активности, снижение тонуса блуждающего нерва, клеточную пролиферацию и положительный инотропный эффект [7–13].

В настоящее время для коррекции активности РААС используют следующие группы препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), β -адреноблокаторы, диуретики и прямые ингибиторы ренина. Впервые синтезированные в 1971 г. БРА сегодня – один из современных и наиболее динамично развивающихся классов антигипертензивных препаратов. В основе механизма их действия – подавление активности ангиотензина II. БРА селективно предотвращают стимуляцию рецепторов АГ₁, с которыми связано большинство отрицательных эффектов ангиотензина II. В повседневной клинической практике используются такие сартаны, как лозартан, валсартан, телмисартан, азилсартан и некоторые другие. При этом степень сродства к рецепторам ангиотензина II 1-го типа у препаратов данной группы различна и в порядке убывания выглядит так: телмисартан → олмесартан → кандесартан → эпросартан → EXP 3174 → валсартан → лозартан [3, 4, 7, 14, 15].

Телмисартан – мощный, длительно действующий БРА, который избирательно и необратимо блокирует АГ₁-рецепторы, не оказывая влияния на другие рецепторные системы, участвующие в регуляции кровообращения. Высокая липофильность в сочетании с большим объемом распределения дают телмисартану преимущество в способности к проникновению в ткани и клетки, а длительный период полувыведения обеспечивает устойчивый контроль АД в течение суток при однократном приеме в дозе от 40 до 80 мг. Биодоступность телмисартана равна 50%. Среднее значение видимого объема распределения в равновесной концентрации – около 500 л. Связь с белками плазмы крови – 99,5%, в основном с альбумином и α_1 -гликопротеином. Метаболизируется путем конъюгирования с глюкуроновой кислотой. Метаболиты фармакологически неактивны. Период полувыведения – более 20 ч. Выводится через кишечник в неизменном виде, выведение почками – менее 2%. Это свойство делает его применение безопасным у больных с почечной патологией. Высокая антигипертензивная эффективность препарата сочетается с его отличной переносимостью [14–20].

Одним из новых и перспективных аспектов действия телмисартана следует считать недавно выявленную способность этого препарата взаимодействовать с γ -рецепторами, активируемыми пролифератором пероксисом (PPAR γ) – универсальными мультилигандными триггерами транскрипции ДНК и регуляции внутриклеточных процессов обмена веществ и энергии, расположенными в клеточном ядре. Эффекты стимуляции PPAR γ -рецепторов многочисленны и разнообразны. Наиболее изученным из них является влияние на чувствительность к инсулину, которое активно применяется в лечении сахарного диабета (СД) типа 2 с преобладающей инсулинорезистентностью. Предполагают также, что вместе с другими подтипами PPAR γ -рецепторов они участвуют в регуляции экспрессии молекул клеточной адгезии на мембране эндотелиоцитов, влияя на способность к тромбообразованию и формированию клеточного воспалительного ответа в стенке сосуда. Продукция провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α , интерлейкин-6 и интерлейкин-1 β , также находится в сфере отрицательной регуляции PPAR γ -рецепторов. Помимо этого активация PPAR γ -рецепторов способна модулировать процессы оксидативного стресса путем повыше-

Рис. 1. Способность БРА взаимодействовать с PPAR γ -рецепторами [19–23].



ния экспрессии противостоящих ему факторов – таких как CuZn-супероксиддисмутаза. Еще одно известное свойство стимуляции PPAR γ -рецепторов – способность снижать концентрацию матриксных металлопротеиназ макрофагов – компонентов, ответственных за дестабилизацию атеросклеротической бляшки, а также образование и накопление конечных продуктов гликирования. Следует подчеркнуть, что сродство телмисартана к этим структурам примерно в 10–30 раз сильнее, чем у других БРА (рис. 1). Благодаря этому телмисартан может быть отнесен к так называемым селективным модуляторам PPAR γ -рецепторов [19–23].

Согласно результатам крупного исследования глобальных конечных точек при продолжении монотерапии телмисартаном и в комбинации с рамиприлом (Ongoing Telmisartan Alopeandin Combination with Ramipril Global Endpoint Trial – ONTARGET), в котором проводилось прямое сравнение влияния на прогноз лечения ИАПФ рамиприлом и БРА, телмисартан статистически значимо не уступает рамиприлу по частоте основных сердечно-сосудистых событий (ССС), инсультов и по общей смертности. В исследовании принимали участие 25 620 пациентов в возрасте 55 лет и старше, время наблюдения 5,5 года. Из-за большого числа пациентов и длительности исследования ONTARGET достигнут наибольший коэффициент пациенто-лет, который был когда-либо получен в исследовании на БРА, – 150 тыс. пациенто-лет. Важным отличием телмисартана была его отличная переносимость, превосходящая таковую в группе монотерапии рамиприлом и особенно при назначении комбинации ИАПФ и БРА. Исследование ONTARGET также показало, что комбинированная терапия достоверно не снижает частоту первичной конечной точки по сравнению с монотерапией рамиприлом, но чаще приводит к развитию нежелательных явлений. Исследование ONTARGET имеет важнейшее практическое значение, так как его результаты показали, что для лечения больных высокого сердечно-сосудистого риска есть реальная альтернатива ИАПФ рамиприлу – БРА телмисартан [24–26].

Возможности телмисартана в лечении сердечно-сосудистых заболеваний также были показаны в исследовании TRANSCEND (Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease) – рандомизированном двойном слепом многоцентровом международном исследовании эффективности телмисартана и плацебо на фоне предшествующей терапии на прогноз у пациентов с высоким риском ССО, которые не переносят лечение ИАПФ [5926 пациентов, которые получали в добавление к гипотензивной терапии 80 мг телмисартана в день (n=2954) или плацебо (n=2972), наблюдение 5,5 лет]. Непереносимость ИАПФ проявлялась в виде кашля (88,2%), симптомной гипотонии (4,1%), ангионевротического отека или анафилаксии (1,3%), нарушения функции почек (1,0%) и других причин (8,3%). В исследовании оценивалась комбинированная сердечно-сосудистая конечная точка, включавшая ССС, ИМ, острые нарушения мозгового кровообращения, госпитализацию по поводу хронической сердечной недостаточности (ХСН). Кроме того, оценивались вторичные конечные точки: частота новых

случаев ХСН, процедур реваскуляризации, новых (впервые диагностированных) случаев СД, фибрилляции предсердий, гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), онкологические заболевания, приступы стенокардии с госпитализацией и динамикой на электрокардиограмме, все госпитализации, связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями, и общая смертность. В результате исследования риск развития ССС, ИМ, мозгового инсульта или госпитализации по поводу ХСН был несколько меньше в группе телмисартана. Однако при исключении из комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки госпитализации по поводу ХСН было доказано, что лечение телмисартаном в течение 5 лет позволило достоверно более эффективно предупреждать развитие смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, ИМ и мозгового инсульта. При анализе вторичной сердечно-сосудистой конечной точки выявлена способность телмисартана эффективно предотвращать развитие новых случаев ГЛЖ. Пациенты группы телмисартана достоверно реже нуждались в госпитализации вследствие сердечно-сосудистых заболеваний. Макрососудистые (ССС, ИМ, мозговой инсульт) и микрососудистые осложнения (лазерная терапия ретинопатии, увеличение креатинина плазмы крови в 2 раза, новые случаи микроальбуминурии или диализа) развивались на фоне лечения телмисартаном значительно реже (у 17,7% больных vs 19,8% больных на стандартной терапии плюс плацебо; $p=0,049$). У меньшего числа пациентов, лечившихся телмисартаном, по сравнению с группой на стандартной терапии плюс плацебо, наблюдались все макро- и микрососудистые осложнения, включая микроальбуминурию (25,1% vs 29,0%; $p=0,001$). Через 5,5 лет наблюдения выявлено, что пациенты достоверно реже прерывали лечение телмисартаном по сравнению с группой на стандартной терапии плюс плацебо ($p=0,05$) [24, 27].

В другом крупном исследовании PROfESS оценивались нейтропротекторные эффекты антитромбоцитарных препаратов и телмисартана у 20 332 пациентов, перенесших ишемический инсульт. Больные были случайным образом распределены на 2 группы:

1) 25 мг ацетилсалициловой кислоты и 200 мг пролонгированного дипиридамола 2 раза в день или 75 мг клопидогрела 1 раз в день;

2) 80 мг телмисартана или плацебо 1 раз в день.

Было показано, что телмисартан безопасен и хорошо переносим у пациентов с инсультом. Инвалидность вследствие повторного инсульта и когнитивных нарушений у пациентов с ишемическим инсультом не отличалась между двумя группами применения антитромбоцитарных препаратов и группой, получающей телмисартан [28].

Был проведен метаанализ исследований TRANSCEND и PROfESS, который показал, что терапия телмисартаном приводит к достоверному снижению риска развития ИМ, инсульта и ССС по сравнению с плацебо у всех пациентов с высоким и очень высоким риском ССО независимо от исходной величины АД. Преимущество телмисартана проявляется уже через 6 мес терапии и только увеличивается с каждым годом. Терапия телмисартаном действительно предотвращает риск развития ИМ, мозгового инсульта, ССС и госпитализации по поводу ХСН по сравнению с плацебо ($p=0,026$). При этом выраженный эффект появляется уже через 6 мес лечения. Больные, получавшие телмисартан, достоверно реже госпитализировались по сердечно-сосудистым причинам – на 15% ($p=0,028$). Телмисартан продемонстрировал хорошую толерантность у больных с непереносимостью ИАПФ. Таким образом, лечение телмисартаном сокращает относительный риск развития ИМ, мозгового инсульта и ССС на 13% ($p=0,048$); эффективно предотвращает развитие ГЛЖ, уменьшает вероятность развития всех макро- и микрососудистых осложнений, снижает вероятность госпитализации из-за сердечно-сосудистых заболеваний; отлично переносится пациентами, имевшими на фоне лечения ИАПФ кашель или ангионевротический отек [24, 27–29].

Существующие объединенные рекомендации Европейских обществ гипертонии и кардиологов (ESH/ESC 2013) рекомендуют использование БРА для начальной и поддерживающей гипотензивной терапии в виде монотерапии или в определенных комбинациях с другими препаратами (класс рекомендации I, уровень доказательности А). Американские коллеги (ACCF/AHA 2011) рекомендуют назначение БРА в качестве терапии 1-й линии у пожилых пациентов, страдающих СД, а также пациентам, не переносящим ИАПФ. Согласно Национальным рекомендациям по диагностике и лечению АД показания к назначению БРА существенно расширились за последние годы: к ранее существующим показаниям (кашель при приеме ИАПФ, диабетическая нефропатия, протеинурия и пр.) присоединились ишемическая болезнь сердца, ССО, дисфункция левого желудочка, недиабетическая нефропатия. Более того, отечественные эксперты рекомендуют назначение телмисартана даже при высоком нормальном АД пациентам с высоким и очень высоким риском развития ССО [3, 4, 30–33].

С участием телмисартана проведено значительное число исследований, направленных на изучение влияния терапии телмисартаном у пациентов с СД, метаболическим синдромом, нефропатией [19, 24, 31–33]. В клиническом исследовании M.Luknag и соавт. изучался эффект от применения телмисартана у 50 пациентов с метаболическим синдромом и АД в возрасте 55 ± 12 лет, перенесших пересадку сердца. Суточная доза препарата составила 80 мг, лечение длилось 20 ± 5 нед. Обнаружено достоверное снижение уровней глюкозы натощак (с 6,7 до 5,6 ммоль/л, $p<0,02$), иммунореактивного инсулина (с 8,8 до 8,5 ЕД/л), индекса НОМА (с 7,3 до 5,8 ммоль/л × мкЕД/л) и С-пептида (с 4,0 до 3,3 нг/мл, $p<0,02$). Влияния телмисартана на ожирение, уровень липидов плазмы и системное воспаление не отмечено [34].

Показано, что телмисартан снижал уровень триглицеридов (ТГ) у лиц с АД. G.Derosa и соавт. в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании изучали влияние применения телмисартана (1 раз в день в дозе 40 мг) и эпросартана (суточная доза – 600 мг) на метаболизм глюкозы и липидный профиль у 119 пациентов с мягкой эссенциальной гипертензией (уровень диастолического АД – ДАД 91–104 мм рт. ст.) и СД типа 2. В группе пациентов, получавших телмисартан, через 6 мес лечения наблюдалось достоверное снижение уровня общего холестерина (ХС) плазмы. Через 12 мес отмечалось достоверное снижение плазменных уровней общего ХС ($p<0,01$), ХС липопротеидов низкой плотности – ЛПНП ($p<0,01$) и ТГ ($p<0,05$) по сравнению с исходными. Влияния эпросартана на липидный профиль не отмечено. Снижение уровня липидов в группе телмисартана было достоверно больше, чем в группе эпросартана ($p<0,05$) [35].

В исследовании D.Chujo и соавт. отмечался эффект от приема телмисартана больными АД (из них 14 – с метаболическим синдромом) в течение 24 нед: достоверно снижалось количество висцерального жира (с $103,1\pm 7,9$ до $93,3\pm 8,4$ см², $p<0,01$), повышались уровни адипонектина плазмы (с $8,27\pm 0,76$ до $9,13\pm 0,81$ мкг/мл, $p<0,05$) и ХС ЛПВП ($p<0,05$). Авторы сделали вывод, что применение БРА может предупреждать развитие атеросклероза путем снижения уровня висцерального жира и воспаления сосудов, а также повышения уровня плазменного адипонектина, особенно у пациентов с метаболическим синдромом [36].

В исследовании С.Н.Бибик и соавт. пациенты были рандомизированы на 2 группы: больные 1-й группы ($n=26$) получали телмисартан (80 мг 1 раз в сутки), 2-й группы ($n=26$) – кандесартан (16 мг 1 раз в сутки). Оба режима лечения были связаны со значительным снижением общего ХС и ХС ЛПНП по сравнению с базовыми показателями. Терапия в течение 24 нед с использованием телмисартана (60%, $p<0,01$) и, в меньшей степени, кандесартана приводила к увеличению секреции адипонектина. При этом содержание лептина повышалось при применении кандесартана ($p<0,05$) и снижалось при примене-

нии телмисартана. Только у пациентов из 1-й группы наблюдалось значительное снижение уровня глюкозы ($p < 0,05$) и гликозилированного гемоглобина ($p < 0,05$) натощак [37].

В 2013 г. группа японских ученых во главе с Н.Такаси опубликовала данные первого в истории метаанализа, посвященного изучению телмисартана в контексте его использования при метаболическом синдроме. Из 31 исследования, представленного научными базами MEDLINE, EMBASE и Cochrane Central Register of Controlled Trials, авторами было выбрано 10, которые удовлетворяли основным критериям включения (пациенты с метаболическим синдромом, терапия телмисартаном, конечная оценка параметров метаболизма). Системный анализ продемонстрировал уменьшение уровня глюкозы крови, гликозилированного гемоглобина (-0,26; 95% доверительный интервал – ДИ от -0,44 до -0,08; $p = 0,005$), значительное повышение секреции адипонектина (0,75; 95% ДИ 0,40–1,09; $p < 0,0001$) среди пациентов с метаболическим синдромом, получавших телмисартан, по сравнению с контрольной группой, не принимавшей БРА [38].

Нефропротективная активность телмисартана была отмечена в 5-летнем международном рандомизированном исследовании DETAIL (Diabetics Exposed to Telmisartan And Enalapril; A.Barnet и соавт., 2004), в котором впервые была поставлена задача сравнить нефропротективную активность препарата из группы БРА телмисартана (в дозе 80 мг/сут) и препарата из группы ИАПФ эналаприла (в дозе 20 мг/сут) у больных СД типа 2 с микроальбуминурией или протеинурией. Это исследование также являлось первым, в котором динамическая оценка прогрессирования почечной патологии проводилась на основании прямого измерения скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Величина снижения СКФ через 5 лет была сходной в обеих группах наблюдения: на 17 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ в группе больных, получавших телмисартан, и на 15 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ у получавших эналаприл. При этом темп снижения СКФ в обеих группах к 3-му году наблюдения уменьшился до 2–3 мл/мин в год и оставался таковым до конца исследования. Результаты исследования DETAIL показали, что у больных СД типа 2 с диабетической нефропатией применение телмисартана в дозе 80 мг/сут не уступает по эффективности нефропротекции ИАПФ эналаприлом в дозе 20 мг/сут. Более того, переносимость телмисартана была выше, чем эналаприла: значимо реже развивались побочные явления и кашель. Также отмечено достоверное и сопоставимое в обеих группах снижение сердечно-сосудистой смертности [39, 40]. Выводом этого и нескольких других исследований по изучению эффективности применения БРА телмисартана у больных СД с поражением почек стало утверждение, что этот препарат отличается высокая нефропротективная активность, не уступающая таковой ИАПФ. При этом по ряду параметров: длительности действия, высокой липофильности, отсутствию эффекта кумуляции при патологии почек, отличной переносимости и минимальному спектру побочных явлений – телмисартан превосходит многие препараты со сходным механизмом действия, что ставит его в ранг препаратов 1-го ряда для лечения АГ и диабетической нефропатии [31–46].

В 2017 г. на российском фармацевтическом рынке появился новый препарат телмисартана – Телмиста® (производитель АО «КРКА, д.д., Ново место», Словения). Препарат показал высокую биоэквивалентность референтному препарату и зарегистрирован по показаниям: АГ и снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов в возрасте 55 лет и старше с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. В инструкции по применению препарата отмечено, что у пациентов, страдающих АГ, телмисартан снижает систолическое АД (САД) и ДАД, не оказывая влияния на частоту сердечных сокращений. Телмисартан в дозе 80 мг полностью блокирует гипертензивное действие ангиотензина II. Начало гипотензивного действия отмечается в течение 3 ч после первого приема телмисартана. Действие препарата сохраняется в

Рис. 2. Динамика АД в группах сравнения эквивалентна: снижение САД на 32 мм рт. ст., ДАД – на 16 мм рт. ст. [47].

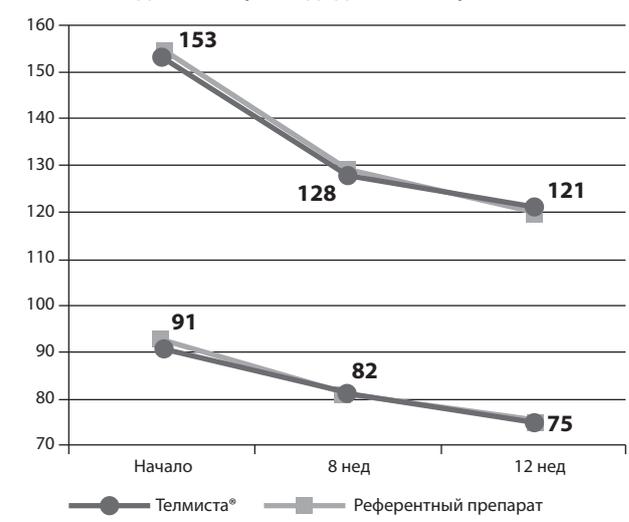
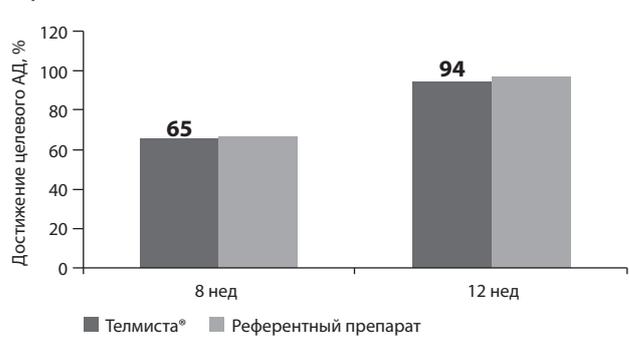


Рис. 3. Достижение целевых значений АД в группах: 9 из 10 пациентов достигли целевого АД к 12-й неделе терапии [47].



течение 24 ч и остается значимым до 48 ч. Выраженный гипотензивный эффект обычно развивается через 4–8 нед после регулярного приема [17].

В 2016 г. были представлены результаты терапевтической эквивалентности препарата Телмиста® [47]. В сравнительное рандомизированное открытое контролируемое пострегистрационное клиническое исследование были включены 69 пациентов. С целью оценки эффективности терапии в обеих группах были проанализированы доля пациентов, достигших целевого АД через 8 и 12 нед после начала терапии, результаты частоты гипертонических кризов через 8 и 12 нед после начала терапии, оценка качества жизни пациента по анкете ВКНЦ в модификации ИГМА (2000 г.). Анализ частоты гипертонических кризов проводился по ретроспективному анализу контрольных листов обращения в службу скорой медицинской помощи. Доля пациентов, достигших целевого АД, рассчитывалась как процент пациентов, достигших целевого АД, в каждой группе. В качестве целевого уровня АД было принято считать уровень САД менее 140 мм рт. ст. и/или ДАД менее 90 мм рт. ст.

Достоверных различий между группами по среднему уровню САД, ДАД и частоте сердечных сокращений как на исходном уровне, так и в результате лечения не было получено ($p > 0,05$); рис. 2. Процент (доля) пациентов, достигших целевого АД через 8 нед после начала терапии, между группами статистически также значимо не различался ($p > 0,05$); рис. 3. Частота гипертонических кризов через 8 нед после начала терапии в 1-й группе выявлялась у 2 пациентов, а во 2-й группе – у 3, что не имело достоверных различий между группами ($p > 0,05$). В 1-й группе через 12 нед терапии у 32 (94,1%) пациентов было

достигнуто целевое АД, причем по уровню САД – у 33 (97,1%) пациентов, а по уровню ДАД – у 32 (94,1%) пациентов. Во 2-й группе через 12 нед терапии у 34 (97,1%) пациентов было достигнуто целевое АД; причем по уровню САД целевые значения были достигнуты у 34 (97,1%) пациентов, а по уровню ДАД – у 35 (100%).

Таким образом, процент (доля) пациентов, достигших целевого АД через 12 нед после начала терапии, между группами статистически значимо не различался ($p>0,05$). Через 12 нед после начала терапии в обеих группах гипертонических кризов не было. Следовательно, отсутствие значимых различий по частоте гипертонических кризов в группах через 8 и 12 нед после начала терапии, отсутствие различий ($p>0,05$) по проценту (доле) пациентов, достигших целевого АД через 8 и 12 нед после начала терапии, позволяют говорить о сопоставимой эффективности обоих препаратов.

Анкетирование показало, что лекарственная терапия Телмистой и референтным препаратом в течение 12 нед приводит к достоверному улучшению качества жизни пациентов с АГ. При этом статистически значимых различий между группами на всех визитах не было ($p>0,05$). Пациентов, прекративших терапию по причинам, связанным с безопасностью терапии, не было. Приверженность терапии препаратом Телмиста® составила 99%. Все пациенты успешно завершили исследование. По результатам исследования показателей АД и анкетирования качества жизни можно говорить о сопоставимой эффективности лекарственных препаратов телмисартана – Телмиста® и референтного препарата.

Заключение

БРА телмисартан является современным и эффективным антигипертензивным препаратом, который имеет ряд преимуществ по сравнению с другими препаратами группы БРА. Длительный период полувыведения (более 20 ч) сохраняет действие препарата значимым до 48 ч, что особо важно для контроля АД в опасные утренние часы. Телмисартан выводится через кишечник в неизменном виде, выведение почками составляет менее 2%, что делает препарат безопасным для пациентов с нефропатией и СД. Телмисартан метаболизируется путем конъюгирования с глюкуроновой кислотой, без участия цитохрома P450, а следовательно, минимален риск лекарственных взаимодействий у пациентов с сопутствующими заболеваниями. Телмисартан обладает наибольшим сродством к PPAR γ -рецепторам, что особенно важно при выборе гипотензивной терапии у пациентов с АГ и нарушением обмена веществ, инсулинорезистентностью, метаболическими нарушениями.

Телмиста® (телмисартан, производство КРКА, Словения) – качественный гипотензивный препарат, который может с успехом применяться у пациентов с АГ и для сердечно-сосудистой профилактики, снижения риска ССО у больных с проявлениями атеротромботических, сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца, инсульт, периферические заболевания сосудов в анамнезе) и у пациентов с СД типа 2 с подтвержденным поражением органов-мишеней. Сравнительное исследование Телмисты с референтным препаратом доказало сопоставимую клиническую эффективность и переносимость по более доступной цене.

Литература/References

- Шальнова С.А. Мониторинг показателей сердечно-сосудистого здоровья населения России. Значение для практики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010; 6: 83–7. / Shal'nova S.A. Monitoring pokazatelei serdечно-sosudistogo zdorov'ia naseleniia Rossii. Znachenie dlia praktiki. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2010; 6: 83–7. [in Russian]
- Шальнова С.А., Деев А.Д., Баланова Ю.А. и др. Лечение гипертонии у пациентов высокого риска. Монотерапия или комбинация? Лечащий врач. 2016; 7: 17–23. / Shal'nova S.A., Deev A.D., Balanova Iu.A. i dr. Lechenie gipertonii u patients vysokogo riska. Monoterapiia ili kombinatsiia? Lechashchii vrach. 2016; 7: 17–23. [in Russian]
- 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial Hypertension. J Hypertension 2013; 31 (7): 1281–357.
- Диагностика и лечение артериальной гипертонии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные гипертонии. 2010; 7 (3): 5–26 / Recommendations for the management of arterial hypertension Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation. Systemic Hypertension. 2010; 7 (3): 5–26 [in Russian]
- Остроумова О.Д., Зыкова А.А., Максимов М.Л. Нефропротекция у больных с метаболическим синдромом: подходы к назначению антигипертензивных препаратов. Системные гипертонии. 2016; 13 (2): 77–83. / Ostrooumova O.D., Zyкова A.A., Maksimov M.L. Nephroprotective in patients with metabolic syndrome: approaches to the appointment of antihypertensive drugs. Systemic Hypertension 2016; 13 (2): 77–83. [in Russian]
- Максимов М.Л., Дралова О.В., Ермолаева А.С. Современный ингибитор ангиотензинпревращающего фермента зофеноприл в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиология. 2014; 10: 4–8. / Maksimov M.L., Dralova O.V., Ermolaeva A.S. Sovremennyy inhibitor angiotenzinprevrashchaishego fermenta zofenopril v pervichnoi i vtorichnoi profilaktike serdечно-sosudistykh zabolevanii. Kardiologiya. 2014; 10: 4–8. [in Russian]
- Максимов М.Л. Клинико-фармакологические подходы к регуляции активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных артериальной гипертонией и хронической болезнью почек. Дис. ... д-ра мед. наук. М.: ГОУВПО «Московская медицинская академия», 2011. / Maksimov M.L. Kliniko-farmakologicheskie podkhody k regulatsii aktivnosti renin-angiotenzin-al'dosteronovoi sistemy u bol'nykh arterial'noi gipertoniei i khronicheskoi bolezni'u pochek. Dis. ... d-ra med. nauk. M.: GOUVPO «Moskovskaia meditsinskaia akademiia», 2011. [in Russian]
- Griendling KK, Murphy TJ, Alexander RW. Molecular biology of the renin-angiotensin system. Circulation 1993; 87: 1816–28.
- Unger T. Blood pressure lowering and renin-angiotensin system blockade. J Hypertens 2003; 21 (Suppl. 6): S3–S7.
- Perazella MA, Setaro JF. Renin-angiotensinaldosterone system: fundamental aspects and clinical implications in renal and cardiovascular disorders. J Nucl Cardiol 2003; 10: 184–94.
- Kobori H, Navar LG, Nishiyama A. The Intrarenal Renin-Angiotensin System: From Physiology to the Pathobiology of Hypertension and Kidney Disease. Pharmacol Rev 2007; 59: 251–87.
- Gasparo M, Catt KJ, Inagami T et al. International Union of Pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors. Pharmacol Rev 2000; 52: 415–72.
- Goodfriend TL. Angiotensins: actions and receptors. In: Oparil S, Weber M. Hypertension. Philadelphia, Pennsylvania, US: W.B.Saunders Co, 2000: p. 11–3.
- Кукес В.Г. и др. Клиническая фармакология. Учебник. Под ред. В.Г.Кукеса, Д.А.Сычева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. / Kukes V.G. i dr. Klinicheskaia farmakologiya. Uchebnik. Pod red. V.G.Kukesa, D.A.Sycheva. M.: GEOTAR-Media, 2015. [in Russian]
- Клиническая фармакология: национальное руководство. Под ред. Ю.Б.Белосуова, В.Г.Кукеса и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. / Klinicheskaia farmakologiya: natsional'noe rukovodstvo. Pod red. Iu.B.Belousova, V.G.Kukesa i dr. M.: GEOTAR-Media, 2014. [in Russian]
- Харкевич Д.А. Фармакология. Учебник. 11-е изд., перераб., доп. и испр. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. / Kharkevich D.A. Farmakologiya. Uchebnik. 11-e izd., pererab., dop. i ispr. M.: GEOTAR-Media, 2015. [in Russian]
- Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Телмисартан. http://grls.rosminzdrav.ru/Instruksiia_po_primeneniiu_lekarstvennogo_preparata_dlia_meditsinskogo_primeneniia_Telmisartan. <http://grls.rosminzdrav.ru> [in Russian]
- Galzerano D, Capogrosso C, Di Michele S et al. New standards in hypertension and cardiovascular risk management: focus on telmisartan. Vascular Health and Risk Management 2010; 6: 113–33.
- Халимов Ю.Ш., Кадин С.В. Телмисартан и новые перспективы контроля артериального давления и нефропротекции у больных сахарным диабетом. Эффективная фармакотерапия. 2009; 8: 6–11. / Khalimov Iu.Sh., Kadin S.V. Telmisartan i novye perspektivy kontrolya arterial'nogo davleniia i nefroproteksii u bol'nykh sakharnym diabetom. Effektivnaia farmakoterapiia. 2009; 8: 6–11. [in Russian]
- Wienen W, Haeuel N, Van Meel J et al. Pharmacological characterization of the novel nonpeptide angiotensin II receptor antagonist. Br J Pharmacol 1993; 110 (1): 245–52.
- Calkin AC, Thomas MC. PPAR agonists and cardiovascular disease in diabetes. Hindawi Publishing Corporation PPAR Research. 2008; Vol.: Article ID 245410, 12.
- Benson SC, Pershad Singh H, Ho C et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR γ -modulating activity. Hypertension 2004; 43: 993–1002.
- Yamagishi S, Takeuchi M. Telmisartan is a promising cardiometabolic sartan due to its unique PPAR γ -inducing property. Med Hypotheses 2005; 64: 476–8.
- Павлова Т.В., Дупляков Д.В. Снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний – возможности терапии телмисартаном. Эффективная фармакотерапия. Кардиология и ангиология. 2010; 12: 42–7. / Pavlova T.V., Dupliakov D.V. Snizhenie serdечно-sosudistoi zabolevaemosti i smertnosti u patientsov s vysokim riskom serdечно-sosudistykh zabolevanii – vozmozhnosti terapii telmisartanom. Effektivnaia farmakoterapiia. Kardiologiya i angiologiya. 2010; 12: 42–7. [in Russian]
- Yusuf S, Teo K, Pogue J et al. ONTARGET Investigators Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008; 358 (15): 1547–59.
- Cowan BR, Young A et al. Left ventricular mass and volume with Telmisartan, Ramipril, or combination patients with previous atherosclerotic events or with diabetes mellitus (ONTARGET). Am J Cardiol 2009; 104 (11): 1484–9.
- Yusuf S, Teo K, Anderson C et al. TRANSCEND Investigators, Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients in tolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomized controlled trial. Lancet 2008; 372 (9644): 1174–83.
- Diener HC et al. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamol versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Stroke (PROFESS) trial: a double-blind, active and placebo-controlled study. Lancet Neurol 2008; 7 (10): 875–84.
- Diener HC. Preventing stroke: the PRO-FESS, ONTARGET, and TRANSCEND trial programs. J Hypertens 2009; 27 (Suppl. 5): S31–S36.
- Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ et al. ACCF/AHA 2011 Expert Consensus Document on Hypertension in the Elderly A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. Circulation. 2011; 123: 2434–506.
- Трубицына Н.П., Кацая Г.В., Гончаров Н.П. и др. Эффективность блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных сахарным диабетом 2-го типа с диабетической нефропатией. Consilium Medicum. 2007; 9 (9): 61–4. / Trubitsyna N.P., Katsaia G.V., Goncharov N.P. i dr. Effektivnost' blokady renin-angiotenzin-al'dosteronovoi sistemy u bol'nykh sakharnym diabetom 2-go tipa s diabeticheskoi nefropatiei. Consilium Medicum. 2007; 9 (9): 61–4. [in Russian]

32. Шестакова М.В., Чугунова Л.А., Шамхалова М.Ш. Телмисартан – новый нефропротектор при сахарном диабете: результаты международных и российского исследований. *Consilium Medicum*. 2006; 8 (9): 35–8. / Shestakova M.V., Chugunova L.A., Shamkhalova M.Sh. Telmisartan – novyi nefroprotektor pri sakharnom diabete: rezul'taty mezhdunarodnykh i rossiiskogo issledovaniy. *Consilium Medicum*. 2006; 8 (9): 35–8. [in Russian]
33. Недогода С.В., Саласюк А.С., Чалыби Т.А. и др. Влияние антагонистов рецепторов ангиотензина II на гипертрофию миокарда левого желудочка, сосудистую эластичность, показатели липидного и углеводного обмена при метаболическом синдроме. Системные гипертензии. 2013; 10 (2): 27–3. / Nedogoda S.V., Salasyuk A.S., Chalyabi T.A. et al. Effect of angiotensin II receptor antagonists on left ventricular hypertrophy, vascular elasticity, and lipid and carbohydrate metabolic parameters in metabolic syndrome. *Systemic Hypertension*. 2013; 10 (2): 27–3. [in Russian]
34. Luknar M, Goncalvesova E, Lesny P, Fabian J. Telmisartan and metabolic syndrome after heart transplantation. *Clin Transplant* 2010; 24 (1): 36–9.
35. Derosa G, Cicero AF, D'Angelo A et al. Telmisartan and irbesartan therapy in type 2 diabetic patients treated with rosiglitazone: effects on insulin-resistance, leptin and tumor necrosis factor-alpha. *Hypertens Res* 2006; 29 (11): 849–56.
36. Chujo D, Yagi K, Asano A et al. Telmisartan treatment decreases visceral fat accumulation and improves serum levels of adiponectin and vascular inflammation markers in Japanese hypertensive patients. *Hypertens Res* 2007; 30 (12): 1205–10. DOI: 10.1291/hyres.30.1205
37. Бибик В.Н., Соина К.Г., Клименко Н.Н. и др. Влияние телмисартана и кандесартана на показатели адипонектина и лептина у больных с ожирением, гипертонической болезнью и нарушением толерантности к глюкозе. Харьков, 2015. / Bibik V.N., Soina K.G., Klimenko N.N. i dr. Vliianie telmisartana i kandesartana na pokazateli adiponektina i leptina u bol'nykh s ozhireniem, gipertonicheskoi bolezni'iu i narusheniem tolerantnosti k gliukoze. Khar'kov, 2015. [in Russian]
38. Takagi H, Niwa M, Mizuno Y et al. A meta-analysis of randomized trials of telmisartan versus losartan for reduction of ambulatory blood pressure. *Hypertens Res* 2013; 36 (11): 959–66. DOI: 10.1038/hr.2013.78
39. Barnett AH, Bain SC, Bouter P et al. Angiotensin-Receptor Blockade versus Converting-Enzyme Inhibition in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2004; 351: 1952–61.
40. Barnett AH. Preventing renal complications in diabetic patients: the Diabetics Exposed to Telmisartan And enalapril (DETAIL) study. *Acta Diabetol* 2005; 42 (Suppl. 1): S42–9.
41. Burnier M. Telmisartan: a different angiotensin receptor blocker protecting a different population? *JIMR* 2009; 37 (6).
42. Maillard MP et al. In vitro and in vivo characterization of the activity of telmisartan: an insurmountable angiotensin II receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 320: 1089–95.
43. Kakuta H et al. Telmisartan has the strongest binding affinity to angiotensin II type 1 receptor: comparison with other angiotensin II type 1 receptor blockers. *Int J Clin Pharmacol Res* 2005; 25 (1): 41–6.
44. Burnier M, Maillard M. The comparative pharmacology of angiotensin II receptor antagonists. *Blood Press* 2001; 10 (Suppl. 1): 6–11.
45. Stangier J et al. Pharmacokinetics of orally and intravenously administered telmisartan in healthy young and elderly volunteers and hypertensive patients. *J Int Med Res* 2000; 28: 149–67.
46. Stangier J et al. Absorption, metabolism and excretion of intravenously and orally administered telmisartan in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2000; 40: 1312–22.
47. Пристром А.М., Самоходкина С.В., Рачок С.М. и др. Отчет сравнительного рандомизированного открытого контролируемого пострегистрационного клинического испытания эффективности и безопасности лекарственного средства Телмиста, таблетки 40 мг, 80 мг, заявитель КРКА, d.d., Словения, производства КРКА Polska, sp. z.o.o., Польша, применяемого у пациентов с артериальной гипертензией легкой и средней степени тяжести в сравнении с лекарственным средством Микардис, таблетки 40 мг, 80 мг, производства Boehringer. УЗ «1-я Городская Клиническая больница» г. Минска, кафедра кардиологии и ревматологии БелМАПО, Республика Беларусь. / Pristrom A.M., Samokhodkina S.V., Rachok S.M. i dr. Otchet sravnitel'nogo randomizirovanogo otkrytogo kontroliruемого postregistratsionnogo klinicheskogo ispytaniia effektivnosti i bezopasnosti lekarstvennogo sredstva Telmista, tabletki 40 mg, 80 mg, zaiavitel' KRKA, d.d., Sloveniia, proizvodstva KRKA Polska, sp. z.o.o., Pol'sha, primeniaемого u patsientov s arterial'noi gipertenziei legkoi i srednei stepeni tiazhesti v sravnenii s lekarstvennym sredstvom Mikardis, tabletki 40 mg, 80 mg, proizvodstva Boehringer. UZ «1-ia Gorodskaiia Klinicheskaiia Bol'nitsa» g. Minska, kafedra kardiologii i revmatologii BelMAPO, Respublika Belarus'. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Максимов Максим Леонидович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ НЦЭСМП. E-mail: maksim_maksimov@mail.ru

Дралова Ольга Викторовна – канд. мед. наук, доц. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Хроническая болезнь почек и сердечно-сосудистые осложнения: фокус на центральное артериальное давление

И.Т.Муркмилов¹, К.А.Айтбаев², И.С.Сабиров³, В.В.Фомин⁴, Ф.А.Юсупов⁵

¹Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К.Ахунбаева. 720020, Кыргызская Республика, Бишкек, ул. Ахунбаева, д. 92;

²Национальный центр кардиологии и терапии им. академика Мирсаида Миррахимова Министерства здравоохранения Кыргызской Республики. 720040, Кыргызская Республика, Бишкек, ул. Тоголок Молдо, д. 3;

³Кыргызско-российский славянский университет им. Б.Н.Ельцина Министерства образования и науки Кыргызской Республики. 720000, Кыргызская Республика, Бишкек, ул. Киевская, д. 44;

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

⁵Ошский государственный университет. 723500, Кыргызская Республика, Ош, ул. Ленина, д. 331

Цель обзора – представить данные литературы о роли центрального артериального давления и артериальной жесткости в прогрессировании сердечно-сосудистых осложнений и почечной дисфункции у больных хронической болезнью почек.

Основные положения. В настоящем обзоре обсуждаются патогенетические вопросы повреждающего эффекта повышения центрального артериального давления и артериальной жесткости на сосудистую стенку, развития артериосклероза, атеросклероза и дестабилизации атеросклеротической бляшки в сосудах почек. Все это является непосредственной причиной развития сердечно-сосудистых осложнений и при ренальной дисфункции при хронической болезни почек.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, клубочковая фильтрация, цереброваскулярная патология, эндотелиальная дисфункция.

✉murkamilov@mail.ru

Для цитирования: Муркмилов И.Т., Айтбаев К.А., Сабиров И.С. и др. Хроническая болезнь почек и сердечно-сосудистые осложнения: фокус на центральное артериальное давление. Системные гипертензии. 2017; 14 (1): 58–60.

Chronic kidney disease and cardiovascular events: a focus on central blood pressure

[Review]

I.T.Murkamilov¹, K.A.Aitbaev², I.S.Sabirov³, V.V.Fomin⁴, F.A.Yusupov⁵

¹Kyrgyz State Medical Academy named after I.K.Akhunbaeva. 720020, Kyrgyzstan, Bishkek, ul. Akhunbaeva, d. 92;

²National Center of Cardiology and Internal Medicine named after academician Mirsaid Mirrahimov. 720040, Kyrgyzstan, Bishkek, ul. Togolok Moldo, d. 3;

³Kyrgyz Russian Slavic University. 720000, Kyrgyzstan, Bishkek, ul. Kievskaya, d. 44;

⁴I.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;

⁵State University of Osh city. 723500, Kyrgyzstan, Osh, ul. Lenina, d. 331

✉murkamilov@mail.ru

For citation: Murkamilov I.T., Aitbaev K.A., Sabirov I.S. et al. Chronic kidney disease and cardiovascular events: a focus on central blood pressure. Systemic Hypertension. 2017; 14 (1): 58–60.

Abstract

The purpose of the review – to present the literature on the role of central arterial pressure (CAP) and arterial stiffness progression cardio-vascular complications (CVC) and renal dysfunction in patients with chronic kidney disease (CKD).

The main provisions. In this review we discuss the pathogenetic questions damaging effect of increasing CAP and arterial stiffness on the vascular wall, the development of arteriosclerosis, atherosclerosis and destabilization of atherosclerotic plaque in the blood vessels of the kidneys. All this is the direct cause of the CVC and renal dysfunction in CKD.

Key words: chronic kidney disease, glomerular filtration, cerebrovascular pathology, endothelial dysfunction.

Сердечно-сосудистые осложнения (ССО) как основная причина смерти пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), показывает ассоциацию ХБП с повышенным сердечно-сосудистым риском [1]. В этой связи, ранняя диагностика и профилактика сердечно-сосудистых нарушений при ХБП являются предметом интенсивного изучения у исследователей и клиницистов, так как показано, что коррекция кардиоваскулярных нарушений на начальной стадии ХБП заметно улучшает почечную функцию и одновременно сокращает риск смертности на этапе лечения гемодиализом [2, 3]. В этом направлении особый интерес вызывают исследования роли центрального артериального давления (ЦАД) и артериальной жесткости в прогрессировании ХБП. Таким образом, целью настоящего обзора явилось изучение роли ЦАД в прогрессировании ССО и почечной дисфункции у больных ХБП.

Важность такого, относительно нового маркера, как ЦАД, подчеркивалась неоднократно в последние годы: в 2013 г. – в рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ) [4], а в 2015 г. – в научных рекомендациях Американской ассоциации сердца для улучшения стандартизации сосудистых исследований по артериальной жесткости [5].

Таким образом, измерение ЦАД вызывает большой интерес в связи с тем, что оно может иметь иное значение для прогнозирования сердечно-сосудистых событий и наступления терминальной стадии почечной недостаточности, чем артериальное давление (АД), измеренное на руке [6–12].

Известно, что ЦАД, как правило, ниже, чем периферическое. Особенно выражена эта разница у людей молодой возрастной группы. С годами жизни эти показатели имеют тенденцию к выравниванию.

ЦАД – это давление в аорте и сонных артериях. В отличие от периферического АД, уровень центрального (аортального) давления модулируется эластическими характеристиками крупных артерий, а также структурно-функциональным состоянием артерий среднего калибра и микроциркуляторного русла и, таким образом, по мнению некоторых авторов, ЦАД является более информативным показателем, отражающим состояние всего сердечно-сосудистого русла [13]. Форма пульсовой волны складывается из давления приходящей волны, создаваемой сокращением желудочков, и отраженной волны [14]. Ее следует анализировать на центральном уровне, т.е. в восходящей аорте, так как она отражает истинную нагрузку,

приходящуюся на сердце, головной мозг, почки и крупные артерии. Феномен отраженной волны можно количественно оценить с помощью индекса усиления, который рассчитывается как разница между 1 и 2-м систолическими пиками, выраженная в процентах к пульсовому давлению, лучше с поправкой на частоту сердечных сокращений (ЧСС). Из-за различного наложения приходящей и отраженной волн давления в артериальном русле систолическое и пульсовое давление в аорте может отличаться от измеренного стандартным способом давления в плечевой артерии. В последние годы было разработано несколько методов измерения центрального систолического или пульсового давления по волне давления в плечевой артерии, включая метод аппланационной тонометрии и трансферной функции. Эти методы были критически проанализированы в согласительном экспертном документе [15]. Так, M.Safar и соавт. (2002 г.) показали, что у лиц с ХБП, находящихся на диализной терапии, отсутствие усиления центрального пульсового АД, является значимым предиктором смертности от всех причин [16].

Исследование Strong Heart Study подтверждает, что у пациентов с высоким риском ЦАД имеет преимущество над пульсовым давлением на плечевой артерии в качестве предиктора возникновения сердечно-сосудистых событий. Так, показатель ЦАД более 50 мм рт. ст. был независимым предиктором возникновения кардиоваскулярных событий [17]. Наконец, имеются данные о том, что снижение ЦАД, но не АД в плечевой артерии, ассоциируется с уменьшением массы гипертрофированного миокарда левого желудочка (ЛЖ) [18]. Следует отметить, что в данном наблюдательном исследовании были представлены пациенты с АГ и сахарным диабетом типа 2 (СД 2). Кроме того, результаты этого исследования показали, что ЦАД сохраняло свое прогностическое значение после поправки на возраст, пол и другие общеизвестные факторы риска (1,11, 95% доверительный интервал – ДИ 1,02–1,20; $p=0,013$). Примечательно, что вторым независимым предиктором сердечно-сосудистых исходов оказался индекс аортальной жесткости (1,06, 95% ДИ 1,00–1,11; $p=0,046$) [19].

Эпидемиологические исследования начала 2000-х гг. показали, что индекс центрального усиления и пульсовое давление, непосредственно измеренные путем тонометрии на сонной артерии, являются независимыми предикторами общей и сердечно-сосудистой смертности у больных с тяжелой почечной дисфункцией [16]. Недавно опубликованный метаанализ подтвердил эти результаты для нескольких популяций больных. Однако в большинстве исследований добавленная прогностическая ценность ЦАД, по сравнению с АД в плечевой артерии, оказалась либо пограничной, либо статистически незначимой [20].

Инвазивные исследования продемонстрировали, что АД в аорте, но не по данным сфигмоманометрии, является предиктором ишемической болезни сердца (ИБС) [21, 22]. Также имеются данные и о том, что не периферическое, а именно центральное пульсовое АД является независимым предиктором сердечно-сосудистых исходов у мужчин, страдающих ИБС [23]. Кроме того, получены данные о сходном циркадном ритме показателей ЦАД и ССО с пиками в ранние утренние часы и вечернее время [23]. Однако ряд вопросов, касающихся прогностического значения ЦАД, все еще остается открытым. Результаты исследования ANBP 2 (Australian National Blood Pressure study 2) не показали преимуществ показателей аппланационной тонометрии каротидных артерий по сравнению с пульсовым АД в плечевой артерии в отношении прогнозирования исходов у женщин [24]. В ряде исследований показано, что ЦАД является наиболее чувствительным индикатором повреждения органов-мишеней и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний не только у больных атеросклерозом [25], но и у здоровых лиц [26]. Так, по данным K.Wang и соавт. (2009 г.), у 1272 пациентов (с нормальным АД и ранее не лечившихся в связи с АГ) только показатель ЦАД являлся последовательным и независимым прогностическим факто-

ром кардиоваскулярной смертности после внесения поправок на различные традиционные факторы риска, включая массу миокарда ЛЖ и толщину комплекса интима–медиа сонных артерий [27].

Таким образом, в текущих рекомендациях, как и в предыдущих [28, 29], считается, что хотя измерение ЦАД и индекса усиления представляет большой интерес для развития механистических методов анализа в патофизиологии, фармакологии и терапии, прежде чем рекомендовать их рутинное клиническое применение, требуется дополнительное изучение. Именно ЦАД должно преодолевать ЛЖ для обеспечения физиологически необходимого притока крови к периферическим органам и тканям; выявлена прямая связь ЦАД с массой ЛЖ и состоянием его функции [30]. Центральное пульсовое АД (измеренное в каротидной артерии) является самостоятельным предиктором ремоделирования сосудов эластического типа, а увеличение диаметра сонной артерии и толщины ее интимо-медиаляльного слоя являются опутимыми маркерами сердечно-сосудистого риска [31]. Выявлена связь величины ЦАД в аорте со степенью гипертрофии сосудистой стенки и выраженностью атеросклероза в сонной артерии [32]. При этом ЦАД отражает нагрузку на ЛЖ и тесно коррелирует с индексом массы миокарда ЛЖ независимо от возраста и уровня среднего АД [33], а ЦАД в сонной артерии – с толщиной стенки ЛЖ [34]. Увеличение показателя ЦАД создает нагрузку на миокард ЛЖ и свидетельствует о существовании скрытой миокардиальной дисфункции.

Теперь необходимо вспомнить о том, что диастолическое давление в аорте определяет перфузию коронарных артерий. Таким образом, «ненужный» прирост давления в аорте во время сокращения ЛЖ приводит к его снижению в диастолу с неизбежным ухудшением кровоснабжения миокарда [7–9]. Это, в конечном итоге, может привести к развитию сердечной недостаточности, наслоение которой на ХБП служит дополнительным фактором снижения скорости клубочковой фильтрации.

В исследовании ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) выявлено, что уровень ЦАД на фоне лечения связан с ЧСС: чем меньше была ЧСС, тем больше – величина ЦАД. Кроме того, уменьшение ЧСС на 10 уд/мин, согласно исследованию ASCOT, способствует повышению ЦАД на 3 мм рт. ст. [35]. Следовательно, чрезмерное снижение ЧСС при ХБП, особенно в ночное время, увеличивает ЦАД и ухудшает азотовыделительную функцию почек.

Немаловажным аспектом в изучении ЦАД является также формирование давления в сосудах системы ренального и мозгового кровообращения, так как почки и головной мозг, в отличие от других органов, имеют низкое системное сопротивление сосудов [36]. Пульсовая волна «проникает» намного глубже в систему микроциркуляции ренального и церебрального кровообращения.

Увеличение величины ЦАД является весомым фактором повреждающего действия пульсовой волны на сосудистую стенку, развития артериосклероза, атеросклероза и дестабилизации атеросклеротической бляшки в сосудах почек и головного мозга. Все это является непосредственной причиной развития ССО и при ренальной дисфункции, что и определяет высокую смертность на этапе терапии гемодиализом. Кроме того, существует предположение о потенциальной связи новых показателей центральной гемодинамики с почечным кровотоком [37]. Таким образом, циркуляция в почечных клубочках находится под угрозой, когда приносящие артериолы не функционируют как защитный барьер. Как показано в ряде исследований *in vivo*, это оказывается наиболее актуальным для систолического АД, так как приносящие артериолы очень быстро отвечают сужением в ответ на повреждения, связанные с увеличением систолического АД [38–40]. При этом негативный ответ практически отсутствует, когда повышено только диастолическое АД [41]. Если учесть, что многие причины, приводящие к прогрессированию ХБП, такие как

СД и АГ, характеризуются необструктивным гиалинозом артериол и их расширением, то кажется вполне вероятным, что увеличение систолического АД приводит к увеличению скорости пульсовой волны, т.е. чем выше давление, тем больше жесткость артерий. Эта усиленная пульсация при «недостаточности» миогенных ответов сосудов передается в клубочек с каждым ударом сердца и с течением времени будет иметь негативные последствия для циркуляции крови в почечных клубочках [42].

Литература/References

- Colin D, Jonathan N, Richard P et al. Arterial stiffness in chronic kidney disease: causes and consequences. *Heart* 2010; 96: 817–823. DOI: 10.1136/hrt.2009.184879.
- Locatelli F, Pozzoni P, Tentori F et al. Epidemiology of cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2003; 18: (Suppl. 7): vii2–vii9. DOI: 10.1093/ndt/gfg1072.
- Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В. Национальные рекомендации: Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Евразийский журнал внутренней медицины. 2014; 4 (1): 202–57. / Moiseev V.S., Mukhin N.A., Smirnov A.V. Natsional'nye rekomendatsii: Serdechno-sosudisty risk i khronicheskaya bolezn' pochek: strategii kardio-nefroprotektcii. *Evrazijskii zhurnal vnutrennei meditsiny*. 2014; 4 (1): 202–57. [in Russian]
- The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2013 Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2013; 34 (28): 2159–219. DOI: 10.1093/eurheartj/ehf151.
- Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension* 2015; 66: 698–722. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000033.
- Васюк Ю.А., Иванова С.В., Сумин А.Н. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016; 2: 20–9. DOI: http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-4-19. / Vasjuk Yu.A., Ivanova S.V., Sumin A.N. et al. Soglasovannoe mnenie rossijskikh ekspertov po otsenke arterial'noi zhestkosti v klinicheskoi praktike. *Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika*. 2016; 2: 20–9. DOI: http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-4-19. [in Russian]
- Долженко М.Н. Как снизить сердечно-сосудистый риск: роль центрального аортального давления или «голый король»? Лики Украины. *Medicine of Ukraine*. 2016; 9: (205): 4–6. / Dolzhenko M.N. Kak sniziti 'serdechno-sosudisty risk': rol' tsentral'nogo aortal'nogo davleniia ili «golyi korol'»? *Liki Ukraini*. *Medicine of Ukraine*. 2016; 9: (205): 4–6. [in Russian]
- Конради А.О., Ротарь О.П., Малев Э.Г. и др. Динамика показателей сосудистой жесткости и центрального давления на фоне длительной антигипертензивной терапии. Артериальная гипертензия. 2011; 3: 20–9. / Konradi A.O., Rotar' O.P., Malev E.G. et al. Dinamika pokazatelei sosisodisty zhestkosti i tsentral'nogo davleniia na fone dlitel'noi antigipertenzivnoi terapii. *Arterial'naia gipertenzia*. 2011; 3: 20–9. [in Russian]
- Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Кобзев Р.Ю. Характеристики центральной пульсовой волны у молодых мужчин с разными фенотипами артериального давления. Кардиология. 2010; 2: 36–40. / Kobalava Zh.D., Kotovskaia Ju.V., Kobzev R.Yu. Kharakteristiki tsentral'noi pul'sovoi volny u molodykh muzhchin s raznymi fenotipami arterial'nogo davleniia. *Kardiologiya*. 2010; 2: 36–40. [in Russian]
- Моисеев В.С., Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д. Центральное артериальное давление: необходимый показатель для оценки сердечно-сосудистого риска и оценки эффективности антигипертензивной терапии? Кардиология. 2007; 9: 15–23. / Moiseev V.S., Kotovskaia Ju.V., Kobalava Zh.D. Tsentral'noe arterial'noe davlenie: neobkhodimyi pokazatel' dlia otsenki serdechno-sosudistogo riska i otsenki effektivnosti antigipertenzivnoi terapii? *Kardiologiya*. 2007; 9: 15–23. [in Russian]
- Чулков В.С., Верейна Н.К., Синицын С.П. и др. Оценка показателей центрального артериального давления и ригидности артерий у беременных с различными формами артериальной гипертензии. *Терапевт. арх.* 2014; 12: 15–9. / Chulkov V.S., Vereina N.K., Sinitsyn S.P. et al. Otsenka pokazatelei tsentral'nogo arterial'nogo davleniia i rigidnosti arterii u beremennykh s razlichnymi formami arterial'noi gipertenzii. *Terapevt. arkh.* 2014; 12: 15–9. [in Russian]
- Милиагин В.А. Центральное пульсовое давление – основная мишень при лечении артериальной гипертензии старшего возраста. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2014; 13 (3): 5–11. / Miliagin V.A. Tsentral'noe pul'sovoe davlenie – osnovnaia mishaen' pri lechenii arterial'noi gipertenzii starshogo vozrasta. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. 2014; 13 (3): 5–11. [in Russian]
- Chowienzyk P. Pulse wave analysis, What does the Numbers Mean? *Hypertension* 2011; 57: 1051–2. DOI: https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.171504.
- Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's blood flow in arteries; Theoretical, experimental and clinical principles. Fifth Edition. Oxford: Oxford University Press, 2005; p. 624.
- 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.
- Safar ME, Blacher J, Pannier B et al. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 2002; 39: 3: 735–8. PMID:11897754.
- Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P et al. EXPLOR Trialist Group. Amlodipine valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipineatenolol combination: the EXPLOR study. *Hypertension* 2010; 55: 1314–22. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.148999.
- London GM, Asmar RG, O'Rourke MF et al. Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 92–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.07.039.

Заключение

Резюмируя вышесказанное, необходимо отметить, что результаты многочисленных исследований подтверждают тот факт, что уровень ЦАД является фактором, серьезно влияющим на прогноз у пациентов с ХБП, и служит весомым аргументом для включения этого показателя в число тестируемых параметров при поиске средств, оказывающих тормозящее влияние на ренальную дисфункцию, а также предупреждающих развитие сердечно-сосудистых катастроф.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Муркамилов Илхом Торобекович – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии общей практики с курсом семейной медицины КГМА им. И.К.Ахунбаева. E-mail: murkamilov.i@amur.ru

Айтбаев Кубаныч Авенювич – д-р мед. наук, проф. НИИ молекулярной биологии и медицины НЦ кардиологии и терапии им. акад. Мирсаида Миррахимова

Сабиров Ибрагим Сомижонович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии №2 КРСУ им. Б.Н.Ельцина

Фомин Виктор Викторович – член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Юсупов Фураад Абдулахатович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. неврологии и психиатрии медицинского факультета ОшГУ

Дигидропиридиновые антагонисты кальция: осознанный выбор

О.Д.Остроумова^{1,2}, В.В.Викентьев¹, А.Г.Абросимов², Е.А.Смолярчук²

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

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

В статье приведены данные об особенностях фармакокинетики и фармакодинамики дигидропиридиновых антагонистов кальция. Рассмотрена доказательная база амлодипина в лечении артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности. Проведено сравнение эффективности, безопасности и особенностей применения в особых клинических ситуациях отдельных представителей класса дигидропиридиновых антагонистов кальция.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, стенокардия, атеросклероз, антагонисты кальция, амлодипин.

ostroumova.olga@mail.ru

Для цитирования: Остроумова О.Д., Викентьев В.В., Абросимов А.Г., Смолярчук Е.А. Дигидропиридиновые антагонисты кальция: осознанный выбор. Системные гипертензии. 2017; 14 (1): 61–68.

Dihydropyridine calcium antagonists: conscious choice

[Review]

O.D.Ostroumova^{1,2}, V.V.Vikentev¹, A.G.Abrosimov², E.A.Smoliarchuk²

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. Trubetskaia d. 8, str. 1

ostroumova.olga@mail.ru

For citation: Ostroumova O.D., Vikentev V.V., Abrosimov A.G., Smoliarchuk E.A. Dihydropyridine calcium antagonists: conscious choice. Systemic Hypertension. 2017; 14 (1): 61–68.

Abstract

This article contains information concerning the aspects of pharmacokinetics and pharmacodynamics of dihydropyridine calcium antagonists. The authors have discussed the evidence-based amlodipine treatment of arterial hypertension, ischemic heart disease and chronic heart failure. The authors present the comparison of the efficacy, safety and application characteristics of the different dihydropyridine calcium antagonists that can be used in specific clinical cases.

Key words: arterial hypertension, angina, atherosclerosis, calcium antagonists, amlodipine.

Дигидропиридиновые антагонисты кальция (АК) используются при лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с 1960-х годов, т.е. в течение более 50 лет, и в настоящее время они являются основными препаратами для лечения артериальной гипертензии (АГ), стабильной стенокардии, вазоспастической стенокардии [1–4]. С 1996 г. АК принято разделять на 3 поколения (табл. 1) на основании ряда фармакодинамических и фармакокинетических критериев, главными из которых являются [5, 6]:

1) продолжительность действия и, следовательно, частота приема доз. Продолжительность действия может быть обусловлена рядом факторов – периодом полувыведения из плазмы, скоростью связывания препарата с рецепторами, объемом распределения и др.;

2) частота и выраженность побочных эффектов, которые связаны с быстрой вазодилатацией. Это во многом зависит от времени, необходимого для достижения максимальной концентрации препарата в плазме крови, соотношения между максимальной и минимальной концентрациями и особенностями связывания с рецепторами.

В настоящее время безопасными для длительной терапии считают лишь АК II и III поколений, которые отличаются длительным действием, благодаря которому их можно принимать 1 раз в сутки [4, 6]. Наиболее перспективными представляются АК III поколения, к которому в 1996 г. Т. Тоуа-Ока и W.Nayler [5] отнесли лишь амлодипин, вазоселективный препарат со сверхдлительным действием (см. табл. 1). В последующие годы появились другие АК III поколения – лацидипин, лерканидипин и, по мнению некоторых специалистов, манидипин. Однако из дигидропиридиновых АК III поколения эталонный и самый назначаемый именно амлодипин [4, 6]. Это стало возможным потому, что в многочисленных рандомизированных исследованиях установлены высокая эффективность и безопасность амлодипина при различных ССЗ в сравнении с пла-

цебо или другими антигипертензивными (АГП) или антиангинальными препаратами (табл. 2). Среди АК III поколения наибольшее число исследований посвящено изучению амлодипина, причем спектр его клинического применения много шире, чем у лацидипина, лерканидипина и манидипина, которые используются в основном для длительной терапии АГ. Все крупные рандомизированные исследования, в том числе цитируемые в настоящей статье, были проведены на оригинальном амлодипине (Норваск, «Пфайзер»); см. табл. 2.

Амлодипин является препаратом 1-го ряда в лечении АГ. Согласно российским и европейским рекомендациям по лечению АГ амлодипин является препаратом 1-го выбора при сочетании АГ и стенокардии, АГ и атеросклероза периферических сосудов (сонных артерий и артерий нижних конечностей), АГ и дислипидемии, у пожилых больных и пациентов с изолированной систолической гипертензией, при наличии метаболического синдрома, сахарного диабета (СД), гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ) [1, 2].

Прежде всего амлодипин отличается мощным и стойким антигипертензивным эффектом, а это основная (хотя и не единственная) задача в лечении больных АГ. Так, в исследовании ТОМНС (Treatment of Mild Hypertension Study) в течение 4 лет амлодипин (Норваск) обеспечил более эффективный контроль систолического артериального давления (САД) в монотерапии по сравнению с хлорталидоном, ацебутололом, эналаприлом и доксазозином и более значительное снижение диастолического АД (ДАД), чем плацебо [7]. В других исследованиях также показано, что по антигипертензивной эффективности амлодипин сравним с диуретиками, β-адреноблокаторами (β-АБ), ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и другими АК (лацидипин, нитрендипин, нифедипин ретард) или даже превосходит их [6]. При этом в исследовании ТОМНС у больных АГ, получавших амлодипин, риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО)

Таблица 1. Классификация АК, используемых для лечения АГ (по Т.Тоуа-Ока, W.Nayler, 1996, с добавлением лацидипина, лерканидипина и цилнидипина)

Группа (тканевая селективность)	I поколение	II поколение		III поколение
		Новые лекарственные формы (IIa)	Новые химические соединения (IIb)	
Дигидропиридины (артерии > сердце)	Нифедипин	Нифедипин GITS Исрадипин SRO Никардипин ER Нисолдипин ER Фелодипин ER	Бенидипин Исрадипин Манидипин Никардипин Нилвадипин Нимодипин Нисолдипин Нитрендипин	Амлодипин Лацидипин Лерканидипин Цилнидипин Манидипин*
Бензотиазепины (артерии = сердце)	Дилтиазем	Дилтиазем SR	Клентиазем	
Фенилалкиламины (артерии < сердце)	Верапамил	Верапамил SR	Анипамил Галлопамил	

*В настоящее время манидипин после детальных исследований иногда рассматривается как АК III поколения. ER, SR, GITS и SRO – условные обозначения ретардных форм АК.

Таблица 2. Результаты основных клинических исследований амлодипина (Норваска)

Название исследования, число больных	Характеристика больных	Препараты сравнения	Основные результаты
CAPE (n=315)	ИБС со стабильной стенокардией напряжения	Амлодипин vs плацебо	Антиишемический – ↓ частоты эпизодов депрессии сегмента ST, ↓ количества болевых приступов и потребности в нитроглицерине
TOMHS (n=902)	Мягкая АГ	Хлорталидон vs ацебутолол vs амлодипин vs эналаприл vs доксазозин	Кардиопротективный (↓ массы миокарда ЛЖ) – наиболее выраженное ↓ массы миокарда ЛЖ в группах амлодипина и хлорталидона
PREVENT (n=825)	ИБС, подтвержденная данными коронарографии	Амлодипин vs плацебо	Ангиопротективный, антиатеросклеротический – ↓ числа операций реваскуляризации миокарда; ↓ толщины интима-медиа сонных артерий в сравнении с плацебо
ALLHAT (n=42 000)	АГ с 1 фактором риска ИБС и более	Хлорталидон vs амлодипин vs лизиноприл vs доксазозин	↓ ССР – ↓ общей смертности, частоты возникновения ИБС, мозгового инсульта в группе амлодипина, сравнимое с лизиноприлом и хлорталидоном
VALUE (n=15 245)	АГ с повышенным риском ССО	Амлодипин vs валсартан	↓ ССР – при сравнимом гипотензивном эффекте в группе амлодипина частота инсультов была ниже
CAMELOT (n=1991)	ИБС без АГ, подтвержденная данными коронарографии	Амлодипин vs эналаприл vs плацебо	Ангиопротективный – отсутствие прогрессирования атеросклероза в группе амлодипина, ↓ риска ССО наибольшее в группе амлодипина
ASCOT (n=19 257)	АГ	Амлодипин + периндоприл vs атенолол + бендрофлуметиазид	↓ ССР – ↓ частоты фатальных и нефатальных инсультов, нефатального ИМ, общих сердечно-сосудистых исходов и процедур реваскуляризации, общей смертности, частоты развития новых случаев СД и почечной недостаточности больше в группе «амлодипин + периндоприл»
PRAISE (n=1153)	ХСН ишемического или неишемического генеза с фракцией выброса ЛЖ	Амлодипин vs плацебо	↓ ССР – ↓ общего количества ССО на 9% и риска внезапной смерти на 16% в группе амлодипина

значительно снизился по сравнению с плацебо – в среднем на 23%, что иллюстрирует кардио- и церебропротективные эффекты амлодипина [7].

В сравнительном исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) [8] со средним сроком наблюдения 4,9 года, которое завершили 33 357 пациентов, амлодипин (Норваск, «Пфайзер») по влиянию на частоту основных изучавшихся осложнений (смерть от ишемической болезни сердца – ИБС + нефатальный инфаркт миокарда – ИМ) не отличался от хлорталидона, а в плане профилактики инсульта был более эффективен, чем хлорталидон. Так, у пациентов в группе амлодипина частота инсульта была в среднем на 7% ниже (у женщин – на 16% ниже), чем у получавших хлорталидон.

В исследовании ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm) [9], включавшем 19 257 пациентов, были выявлены снижение общей смертности на 11% ($p=0,0247$) и сердечно-сосудистой смертности на 24% ($p=0,0010$), а также снижение риска инсульта на 23% ($p=0,0003$) на фоне лечения амлодипином и ИАПФ по сравнению с терапией β-АБ и диуретиком. Первичная конечная точка при лечении амлодипином достигалась на 10% реже, чем

при лечении атенололом. АД в группе больных, которые получали терапию, основанную на использовании амлодипина, было в среднем на 2,7/1,9 мм рт. ст. ниже, чем в группе больных, которые получали терапию, основанную на использовании атенолола (различия между группами статистически достоверны).

В исследовании VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) [10] были включены 15 245 больных АГ старше 50 лет с дополнительными факторами риска (гиперхолестеринемия более 6,5 ммоль/л, креатинин сыворотки более 1,2 мг/дл, ЭКГ-признаки гипертрофии ЛЖ, СД типа 2, ИБС или инсульт в анамнезе). Пациенты были рандомизированы на 2 группы, получающие в качестве основного препарата либо валсартан, либо амлодипин. Длительность наблюдения составила в среднем 4,2 года. Следует отметить, что стратегия лечения больных на основе амлодипина позволила быстрее добиваться лучшего контроля за уровнем АД, что считается одной из важнейших составляющих успешного лечения АГ. Гипотензивное действие амлодипина было более выраженным, особенно в первые 3 мес лечения: различия между группами в отношении САД были достоверными и составили 3,8 мм рт. ст.

Это незамедлительно сказалось на том, что в первые 3 мес были выявлены и достоверные различия между группами по первичной конечной точке в пользу амлодипина. В целом за весь период наблюдения первичная комбинированная конечная точка (внезапная сердечная смерть, фатальный ИМ, смерть во время или после коронарной ангиопластики или аортокоронарного шунтирования, смерть вследствие сердечной недостаточности – СН, прогрессирование СН, требующее госпитализации, нефатальный ИМ или экстренные процедуры, выполнявшиеся для предупреждения ИМ) была зарегистрирована у 810 больных в группе применения валсартана и у 789 больных в группе пациентов, применявших амлодипин (соответственно у 10,6 и 10,4%, различия недостоверны). Частота инсультов была ниже в группе применения амлодипина. При этом в группе валсартана пропорция пациентов на монотерапии была существенно меньше, а число получавших максимальную дозу в комбинации с гидрохлоротиазидом (ГХТ) и другими АГП – больше, чем в группе амлодипина [10].

Особый интерес представляют результаты исследования ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension), в котором приняли участие более 11 тыс. больных [11–13]. В этом исследовании сравнивали эффективность и безопасность лечения двумя фиксированными комбинациями: блокатор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) + диуретик ГХТ и блокатор РААС + АК амлодипин. Исследуемая популяция состояла из пациентов с АГ высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) 60 лет и старше и САД ≥ 160 мм рт. ст. либо получающих антигипертензивную терапию (АГТ) с признаками поражения сердечно-сосудистой системы, почек или других органов-мишеней. Также участвовали пациенты в возрасте от 55 до 59 лет при САД ≥ 160 мм рт. ст. и наличии двух и более признаков поражения сердечно-сосудистой системы, по-

чек или других органов-мишеней. В исследовании примерно 2/3 больных были в возрасте 65 лет и старше. Обращает на себя внимание тот факт, что около 60% пациентов, включенных в исследование, страдали СД, 50% – имели ожирение, у 23% – был ИМ в анамнезе, 13% – инсульт и около 36% пациентов, включенных в исследование, перенесли ранее процедуру реваскуляризации коронарных артерий. Исходное АД составило 145/80 мм рт. ст., и большинство пациентов (97%) уже получали АГТ, а 75% пациентов получали терапию свободными комбинациями 2 препаратов и более. Следовательно, состав участников исследования ACCOMPLISH соответствовал реальной клинической практике, в том числе и российской. Пациенты наблюдались в течение 6 мес от начала исследования и далее с промежутками в полгода в течение 3–5 лет.

По завершении исследования ACCOMPLISH был отмечен отличный контроль АД при применении обеих комбинаций препаратов с численным преимуществом в группе «блокатор РААС + амлодипин»: 75% пациентов достигли целевого уровня АД $< 140/90$ мм рт. ст. по сравнению с 72% в группе «блокатор РААС + диуретик ГХТ» [12]. Среднее АД после завершения титрования доз препаратов составило 131,6/73,3 мм рт. ст. в группе «блокатор РААС + амлодипин» и 132,5/74,4 мм рт. ст. – в группе «блокатор РААС + диуретик ГХТ». Удовлетворительный контроль офисного АД (менее 140/90 мм рт. ст. на визите) имел место через 30 мес наблюдения у 81,7 и 78,5% пациентов (через 3 мес – у 75,4 и 72,4%) групп «блокатор РААС + амлодипин» и «блокатор РААС + ГХТ» соответственно.

Исследование было остановлено досрочно в связи с достоверными различиями по первичной конечной точке в пользу комбинации с амлодипином. Снижение абсолютного риска развития осложнений у больных, получавших комбинацию с амлодипином, составило 2,2%, а относительного риска – 19,6% по сравнению со вторым вариантом лечения (отноше-

ние рисков – ОР 0,80, $p < 0,001$). Что касается вторичной сердечно-сосудистой «твердой» конечной точки, то в группе «блокатор РААС + амлодипин» отмечены 288 (5,0%) случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта, в то время как в группе «блокатор РААС + ГХТ» – 364 (6,3%) случая, что соответствует снижению абсолютного риска на 1,3%, а относительно – на 21,2% (ОР 0,79; $p = 0,002$). В группе «блокатор РААС + амлодипин» отмечено также достоверно меньшее число всех ИМ и процедур по реваскуляризации миокарда; достоверных различий в частоте проявлений застойной недостаточности кровообращения выявлено не было [11].

Более выраженное влияние комбинации блокатор РААС + амлодипин на клинически значимые конечные результаты лечения отмечались вне зависимости от наличия у пациентов СД без существенных особенностей у больных разного возраста и массы тела.

В последние годы огромное внимание привлечено к вариативности АД. Это обусловлено результатами исследования ASCOT. Исследование ASCOT является центральным исследованием, в котором выявлено влияние вариативности АД на риск инсульта и ИМ при АГ [9]. Было проанализировано влияние на риск инсульта и ИМ у больных АГ 3 видов вариативности АД: вариативности АД в рамках визита, суточной вариативности АД и вариативности АД между визитами (долгосрочная вариативность) [14]. Выявлено, что долгосрочная вариативность САД была сильным достоверным предиктором развития как инсульта, так и ИМ, не зависимым от изменений уровня САД за все время наблюдения в исследовании ASCOT (около 5 лет), а также от возраста и пола пациентов. Долгосрочная вариативность (вариативность между визитами) ДАД также имела прогностическое значение, хотя и меньшее, чем вариативность САД [14]. Впервые в исследовании ASCOT было выявлено, что вариативность САД в рамках визита – достоверный предиктор развития инсульта и ИМ, хотя прогностическая значимость вариативности АД в рамках одного визита уступает прогностической ценности вариативности АД между визитами (долгосрочной вариативности АД) [14].

Учитывая огромную прогностическую значимость вариативности АД между визитами как самостоятельного фактора риска развития ССО, в последние годы изучено влияние разных АГП и их комбинаций на долгосрочную вариативность АД. В крупнейшем метаанализе (2010 г.) сравнивали в том числе эффект АГП (АК, непетлевых диуретиков, ИАПФ, блокаторов рецепторов к ангиотензину II – БРА, β -АБ) на долгосрочную вариативность АД [15, 16]. Сравнивали, в частности, эффект монотерапии соответствующим классом АГП против плацебо. Только дигидропиридиновые АК и диуретики достоверно снижали вариативность САД между визитами по сравнению с плацебо, причем у дигидропиридиновых АК в отношении вариативности выявлен дозозависимый эффект. Сходное, хотя и менее выраженное, влияние разных классов АГП было выявлено и в отношении вариативности ДАД [15, 16]. При этом следует отметить, что подавляющее большинство исследований, включенных в метаанализ в отношении АК, было проведено с использованием амлодипина.

Представляет интерес тот факт, что стабильность антигипертензивного эффекта монотерапии амлодипином (Норваском) была выявлена еще в 1990-е годы в исследовании TOMHS [7]. В группе амлодипина у 83% больных АГ монотерапия оставалась эффективной в течение 4 лет, тогда как в группах диуретика и ИАПФ – 68%, β -АБ – 78%.

Однако в настоящее время все приоритеты в отношении лечения АГ отданы комбинированной АГТ [1, 2]. В этой связи гораздо больший интерес представляет оценка влияния разных комбинаций АГП на долгосрочную (visit-to-visit) вариативность АД. В цитируемом выше метаанализе оценивали также и эффект добавления АГП «В» к ранее назначенным любым другим антигипертензивным лекарственным средствам. Обнаружено, что только добавление АК к другим АГП обеспечивает значительное и достоверное снижение вариатив-

ности САД [16, 17]. Добавление других классов АГП (непетлевые диуретики, ИАПФ, БРА, β -АБ) достоверного влияния на вариативность САД не оказывало [16, 17]. Результаты этих же исследований были проанализированы по-другому. Теперь оценивали препарат «А»: изменится или не изменится вариативность САД при добавлении к нему любых других АГП. Выявлено, что добавление любых других классов АГП (диуретиков, β -АБ, ИАПФ, БРА) к АК не приводит к снижению вариативности САД между визитами (ОР – 1,06; 0,83–1,34; $p = 0,6469$) [16, 17]. И в этой части метаанализа практически во всех включенных исследованиях как компонент комбинированной терапии использовался амлодипин. Следует подчеркнуть, что амлодипин является универсальным препаратом для комбинированной АГТ: он входит в состав рациональных комбинаций с ИАПФ, БРА, β -АБ и диуретиками [1, 2].

Влияние суточной вариативности как САД, так и ДАД на риск сердечно-сосудистых событий широко изучалось в 1990–2000-е годы, когда и была выявлена значимость повышенной вариативности АД как в дневные, так и в ночные часы на риск развития инсульта при АГ. В 2007 г. опубликована работа, в которой среди прочих факторов риска оценивали и влияние вариативности АД в течение суток на риск развития осложнений АГ. Обнаружено, что вариативность (стандартное отклонение – SD) среднедневного САД и ДАД, средненочного САД является независимым предиктором развития как коронарных, так и цереброваскулярных событий [18]. Вариативность (SD) средненочного ДАД была независимым предиктором развития коронарных, но не цереброваскулярных осложнений [18]. Важное значение вариативности САД по суточному мониторингованию АД как предиктора инсульта и ИМ выявлено и в исследовании ASCOT, хотя она (вариативность САД в течение суток) также оказалась менее значимой, чем долгосрочная вариативность АД [14].

В ряде исследований доказано, что амлодипин достоверно снижает вариативность АД в течение суток. В этом аспекте центральным, безусловно, является двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование X-CELLENT (NatriLix SR versus CandE Sartan and amLodipine in the reduction of systolic blood pressure in hypertensive patients study) [19]. В нем оценивали эффективность фиксированных доз диуретика индапамида SR, БРА кандесартана и АК амлодипина у больных АГ без поражения органов-мишеней. Всего в исследование были включены 2418 пациентов с АГ, длительность лечения составила 3 мес. Средний возраст пациентов был около 60 лет, и по своим демографическим характеристикам 4 сравниваемые группы не различались между собой. Сравнение антигипертензивной эффективности показало практически одинаковую способность индапамида SR, кандесартана и амлодипина снижать САД, в том числе по данным суточного мониторингования АД. Однако суточную вариативность достоверно снижали только 2 препарата – амлодипин и индапамид ретард, причем амлодипин – в большей степени [19].

Также большое внимание уделяется способности АГП снижать уровень АД в ранние утренние часы. Ранние утренние часы ассоциируются с повышенным риском ССО, цереброваскулярных осложнений, а также внезапной смерти [20–22]. Между 6:00 и 12:00 по сравнению с другим временем суток на 40% повышается относительный риск ИМ, 29% – риск внезапной сердечной смерти, 49% – относительный риск инсульта [20]. Именно с избыточным утренним повышением АД во многом связывают более чем 3-кратный риск возникновения ИМ, нарушения ритма сердца и внезапной смерти больных с ССЗ в первые часы после пробуждения и подъема с постели [21]. По мнению N.Kaplan [22], использование показателя величины утреннего подъема АД с целью контроля эффективности АГТ может позволить значительно снизить риск кардиальных и цереброваскулярных осложнений. Поэтому влияние АГТ на утренний подъем АД тщательно изучается. На сегодняшний день представляется, что предпочтительно применение таких АГП, длительность действия которых превышает 24 ч. Одним

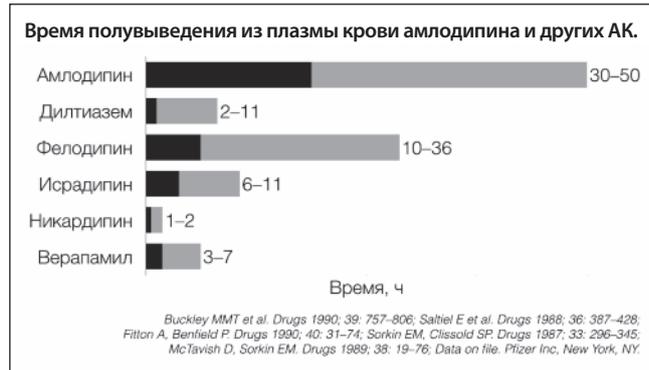
из них является амлодипин [4, 6]. Это обусловлено особенностями его фармакокинетики: период полувыведения амлодипина в плазме крови значительно больше, чем у других АК, и колеблется от 35 до 52 ч, что связано с медленной скоростью его биотрансформации в печени (см. рисунок). Период полувыведения амлодипина удлиняется с возрастом и при наличии АГ. Поэтому амлодипин может считаться АК 1-го ряда для длительной терапии больных АГ и/или стабильной стенокардией напряжения, у которых выявляют повышение АД в утренние часы [4, 6].

Важное клиническое значение имеет то обстоятельство, что выраженность антигипертензивного действия амлодипина, как, впрочем, и других АК, не зависит от пола, возраста и расы больных, массы тела и потребления поваренной соли с пищей [4, 6]. Ни всасываемость, ни биодоступность амлодипина не изменяются при его совместном приеме с пищей, поэтому пациент может принимать препарат как до, так и после еды, что особенно важно для больных с сопутствующей патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Амлодипин как минимум нейтрален в отношении углеводного обмена [4, 6] и в этом плане имеет преимущества перед диуретиками. Так, в исследовании ALLHAT СД при лечении амлодипином развивался достоверно реже, чем при лечении хлорталидоном (9,8% против 11,6%) [8]. В исследовании ASCOT в группе «амлодипин + ИАПФ» частота новых случаев СД была на 30% меньше, чем в группе «атенолол + тиазидный диуретик» (различия между группами статистически достоверны, $p < 0,0001$) [9]. Это означает, что у больных АГ, особенно при наличии нарушений углеводного обмена, метаболического синдрома, для длительной терапии АГ предпочтительнее использовать АК (амлодипин), а не диуретики.

Имеются убедительные данные и об эффективности амлодипина у больных СД. Преимущества включения амлодипина в комплексную схему лечения больных СД для снижения ССР были продемонстрированы в субанализе исследования ADVANCE (the Action In Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Controlled Evaluation trial), в которое были включены 11 140 пациентов с СД типа 2 и АГ [23]. В одной группе пациенты получали фиксированную комбинацию периндоприл + индапамид, больным второй группы к ней добавляли амлодипин. По результатам субанализа выявлено значительно более выраженное снижение общей смертности (на 28%) и частоты макрососудистых событий (на 12%) в группе пациентов, получавших амлодипин в составе тройной АГТ, по сравнению с 5 и 6% соответственно в группе без добавления амлодипина [23].

Согласно результатам исследования ACCOMPLISH [11, 24] комбинация ИАПФ с амлодипином является приоритетной в лечении больных АГ высокого риска, в том числе и с наличием поражения почек. В этом исследовании у 11 506 больных АГ высокого риска (у 60% больных имел место СД) было выполнено прямое сравнение нефропротективных эффектов 2 фиксированных комбинаций блокаторов РААС + дигидропиридиновый АК амлодипин и блокатор РААС + тиазидный диуретик ГХТ. Сравнительный анализ эффектов режимов терапии в отношении почечных исходов был предопределен протоколом исследования. Важно отметить, что статистическая сила исследования была в определенной мере снижена ввиду его досрочного прекращения в связи с достижением достоверных различий по первичной конечной точке. Кроме того, оценка функции почек основывалась преимущественно на динамике креатинина сыворотки, а не скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Прогрессирование хронической болезни (первичная конечная точка) было определено как удвоение сывороточного креатинина и развитие терминальной почечной недостаточности (расчетная СКФ по MDRD менее 15 мл/мин/1,73 м² или потребность в диализе). Исходная СКФ в популяции intention-to-treat была сопоставима: в группе «ИАПФ + амлодипин» – 79±21,2 мл/мин/1,73 м², «ИАПФ + ГХТ» – 79,0±21,5 мл/мин/1,73 м². Снижение АД и процент до-



стижения целевого АД был сопоставим (достоверно не различался) в обеих группах [11, 24].

Снижение СКФ в течение 2,9 года наблюдения было достоверно меньше в группе «блокатор РААС + амлодипин» ($-0,88 \pm 15,6$ мл/мин/1,73 м²), чем в группе сравнения ($-4,22 \pm 16,3$ мл/мин/1,73 м²; $p = 0,01$). У пациентов с исходной хронической болезнью почек различия в снижении СКФ носили такой же характер и составили $1,6 \pm 12,7$ мл/мин/1,73 м² и $-2,3 \pm 10,6$ мл/мин/1,73 м²; $p = 0,001$). При анализе intention-to-treat в группе, получавшей фиксированную комбинацию блокатор РААС + амлодипин, риск развития хронической болезни почек был на 48% ниже, чем в группе, получавшей блокатор РААС + ГХТ. В группе пациентов с исходной хронической болезнью почек частота диабетической нефропатии в группах «блокатор РААС + амлодипин» и «блокатор РААС + ГХТ» составила 59,7 и 58,1% соответственно [11, 24].

Следовательно, результаты исследования ACCOMPLISH показали, что использование комбинации блокатор РААС + дигидропиридиновый АК амлодипин может в большей степени замедлять прогрессирование снижения функции почек у больных АГ высокого риска, в том числе с СД и диабетической нефропатией, чем комбинация блокатор РААС + ГХТ.

В исследовании ALLHAT [8] продемонстрировано, что у пациентов, получавших амлодипин, угол наклона кривой изменений уровней реципрокного креатинина во времени (отражающий скорость снижения функции почек) был значительно меньшим по сравнению с таковым у пациентов, получавших хлорталидон и лизиноприл. Кроме того, отмечено, что уровни клиренса креатинина, сравнимые между группами в начале исследования, при его завершении оказались значительно выше у пациентов, получавших амлодипин (75,1 мл/мин), по сравнению с аналогичными для больных, получавших хлорталидон (70 мл/мин) и лизиноприл (70,7 мл/мин) [8].

Нефропротективные эффекты амлодипина обусловлены в том числе и особенностями его фармакокинетики: единственный путь элиминации амлодипина из организма – метаболизм в печени с образованием по меньшей мере 10 неактивных метаболитов, которые выводятся почками [4, 6]. Поэтому у больных с хронической болезнью почек амлодипин может быть использован без опасений.

Основные параметры фармакокинетики амлодипина незначительно изменяются у больных с почечной недостаточностью. Это обеспечивает его безопасное использование у больных пожилого и старческого возраста, у которых часто имеется та или иная степень дисфункции почек [4, 6].

Доказательная база амлодипина в отношении снижения ССР у больных с ИБС не менее внушительна. Так, в двойном слепом рандомизированном многоцентровом исследовании CAMELOT (The Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrence of Thrombosis) [25] сравнивали эффекты ИАПФ (эналаприла) и амлодипина под контролем плацебо у пациентов с ИБС и нормальным уровнем АД. В это исследование были включены почти 2 тыс. пациентов с ангиографически верифицированной ИБС (по меньшей мере с одним визуально определяемым стенозом более 20%), длительность периода

наблюдения составляла 24 мес. Сердечно-сосудистые события развились у 23,1% пациентов в группе плацебо, у 16,6% больных, получавших амлодипин (ОР 0,69; 95% доверительный интервал – ДИ 0,54–0,88; $p=0,003$), и у 20,2% пациентов, получавших эналаприл (ОР 0,85; 95% ДИ 0,67–1,07; $p=0,16$). При внутрисосудистом ультразвуковом исследовании выявлена тенденция к снижению прогрессирования атеросклероза в группе с применением амлодипина по сравнению с группой плацебо ($p=0,12$). При приеме амлодипина необходимость в реваскуляризации уменьшилась на 27,4%, снизились частота госпитализации по поводу стенокардии (на 42,2%) и частота нефатального ИМ (на 26%), а также частота инсульта или транзиторная недостаточность мозгового кровообращения (на 50,4%). Сделан вывод, что назначение амлодипина пациентам с ИБС и нормальным АД приводило к снижению частоты ССО. При приеме эналаприла наблюдался менее выраженный и статистически не столь значимый эффект. Внутрисосудистое ультразвуковое исследование продемонстрировало замедление прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов при приеме амлодипина.

В двойном слепом многоцентровом рандомизированном проспективном плацебо-контролируемом исследовании PREVENT (Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial) [26], в котором приняли участие 825 пациентов с верифицированной ИБС, отмечено выраженное положительное влияние амлодипина в дозе 5–10 мг на прогрессирование атеросклероза в сонных артериях: в группе амлодипина наблюдалась регрессия толщины комплекса интима–медиа на 0,046 мм, а в группе контроля – утолщение на 0,011 мм. Также выявлены уменьшение числа госпитализаций, обусловленных нестабильной стенокардией и хронической СН – ХСН, и уменьшение числа операций реваскуляризации миокарда вне зависимости от применения липидснижающей терапии.

Целью двойного слепого проспективного исследования CAPARES (the Coronary AngioPlasty Amlodipine REStenosis Study) [27] была оценка влияния амлодипина на частоту рестенозов и клинических событий у больных с ИБС. Пациентам со стабильной стенокардией ($n=635$) выполнено чрескожное коронарное вмешательство – транслюминальная коронарная ангиопластика. Терапию амлодипином (начальная суточная доза 5 мг с последующим ее повышением до 10 мг) начинали за 2 нед до процедуры и продолжали 4 мес. Частота клинических исходов была достоверно ниже в группе амлодипина. Комбинация таких клинических событий, как смерть, ИМ или повторные реваскуляризации, встречалась в 9,4% случаев у больных, получавших амлодипин, против 14,5% случаев в группе плацебо (ОР 0,65, 95% ДИ 0,43–0,99; $p=0,049$). Необходимость в повторных транслюминальных коронарных ангиопластиках составила 3,1% в группе амлодипина и 7,3% в группе плацебо (ОР 0,45, 95% ДИ 0,22–0,91; $p=0,02$).

В многоцентровое исследование CAPE (the Circaian Antiischemia Program in Europe study) включали пациентов с наличием как минимум 4 эпизодов ишемии по данным 48-часового мониторинга электрокардиограммы (ЭКГ) с общей длительностью ишемии более 20 мин [28]. Амлодипин значительно снижал частоту эпизодов депрессии сегмента ST и общее время ишемии (по данным ЭКГ), а также частоту болевых эпизодов ишемии и кратность дополнительного применения короткодействующих нитратов [28].

Наконец, эффективность и безопасность амлодипина была изучена при ХСН. В двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование PRAISE (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation) [29] были включены 1153 пациента с фракцией выброса менее 30% и ХСН ишемического и неишемического генеза. По сравнению с плацебо в группе амлодипина отмечено снижение (!) общего числа ССО на 9%, риска внезапной смерти – 16% (хотя эти различия были статистически недостоверны). Анализ в подгруппах показал, что при ХСН ишемической этиологии различий не наблюдалось, а столь выраженное снижение смертности и госпитали-

заций относится к ХСН при кардиомиопатии неишемической этиологии, достигая 31% для комбинированной конечной точки и 46% – для смерти от всех причин.

Таким образом, обзор даже основных рандомизированных клинических исследований амлодипина позволяет понять, почему именно этот представитель дигидропиридиновых АК стал настоящим лидером своего класса.

Из других представителей класса безусловного внимания заслуживает нифедипин GITS, который был изучен в ряде крупных рандомизированных исследований. Однако его доказательная база все же существенно уступает таковой у амлодипина. При этом был проведен специальный метаанализ [30], в котором оценивали эффективность применения амлодипина и нифедипина GITS. Показано, что у пациентов, получавших амлодипин, общая сердечно-сосудистая летальность, частота развития острого ИМ и прогрессирования ИБС были значительно ниже аналогичных показателей для других АК. Кроме того, нифедипин GITS является представителем II поколения дигидропиридиновых АК и имеет относительные противопоказания к применению (тахикардии, ХСН), которые у амлодипина отсутствуют [1, 2].

Еще один представитель дигидропиридиновых АК II поколения – фелодипин. Его антигипертензивная эффективность была продемонстрирована в исследовании HOT (Hypertension Optimal Treatment) [31]. Однако это исследование преследовало совсем другую цель – определить оптимальный уровень ДАД для снижения ССР [31]. Также заслуживает внимания исследование FEVER [32, 33] – контролируемое клиническое исследование, включавшее 9800 больных АГ в возрасте 50–79 лет, имевших 1 фактор и более ССР или ССЗ, у которых в течение 6 нед, несмотря на предшествующую АГТ (ГХТ 12,5 мг/сут), АД оставалось на уровне 140–180/90–100 мм рт. ст. Эти пациенты были рандомизированы к приему комбинации фелодипина с ГХТ или плацебо (представители этой группы продолжали получать ГХТ). Продолжительность наблюдения составила 40 мес. Различие между достигнутым в 2 группах АД составило 4,2/2,1 мм рт. ст. (в пользу фелодипина). По сравнению с пациентами, получавшими плацебо, у получавших фелодипин было достигнуто снижение частоты смертельного и несмертельного мозгового инсульта на 27% ($p=0,001$), всех ССО – на 27% ($p<0,001$), смерти от любой причины – на 31% ($p=0,006$) [32, 33].

Данный представитель класса АК также имеет доказанный антиатеросклеротический эффект. Так, в исследовании FAPS [34] приняли участие 180 больных в возрасте 40–69 лет с дислипидемией IIa типа, в том числе и с наличием ССЗ. Все пациенты получали терапию статинами, к которым после рандомизации добавляли либо фелодипин, либо плацебо, период наблюдения составил 2 года. По результатам определения коронарного кальция показана эффективность добавления фелодипина к статину в плане торможения прогрессирования атеросклеротического процесса [15]. Однако в силу малой выборки больных в этом исследовании влияние фелодипина на конечные точки (сердечно-сосудистые события и смертность) не оценивали.

Центральным исследованием, свидетельствующим в пользу обоснованности рассмотрения использования фелодипина в качестве самостоятельного компонента нефропротективной стратегии, является исследование NEPHROS [21]. Однако в него были включены всего 158 пациентов с недиабетическими хроническими заболеваниями почек и неконтролируемой АГ (ДАД>95 мм рт. ст.), которые были рандомизированы к приему рамиприла, фелодипина и их комбинации. Во всех группах в качестве целевого рассматривали величины ДАД<90 мм рт. ст. Средняя продолжительность наблюдения составила 24 мес. Достигнута степень снижения САД и ДАД во всех 3 группах была примерно одинаковой. При этом нефропротективный эффект фелодипина был сопоставим с таковым у рамиприла. Замедление прогрессирования почечной дисфункции было сопоставимым в группах рамиприла и фелодипина (–4,7 мл/мин в год на рамиприле и –4,8 мл/мин в год на фело-

дипине) [21]. Не подвергая сомнению наличие нефропротективного эффекта у фелодипина, все-таки его следует рассматривать как компонент в составе комбинированной терапии с блокатором РААС. Однако следует напомнить, что исследование с амлодипином (в составе фиксированной комбинации) ACCOMPLISH [11, 24], которое выявило его преимущества над ГХТ именно по почечным событиям, включало 11 506 (!) больных АГ высокого риска.

Так же как и нифедипин GITS, фелодипин имеет относительные противопоказания (тахикардии и ХСН), в отличие от представителей III поколения дигидропиридиновых АК, к которым относится и амлодипин [1, 2]. Отсутствие рефлекторной тахикардии отличает амлодипин от нифедипина, фелодипина, а также от исрадипина, никардипина и нитрендипина [1–4].

Амлодипин имеет еще одно очень важное клиническое преимущество перед нифедипином и фелодипином – сверхдлительное действие (более 24 ч) в связи с самым большим периодом полувыведения в классе дигидропиридиновых АК (см. рисунок), что позволяет амлодипину более надежно контролировать АД в ранние утренние часы, а также в случае несвоевременного приема пациентом очередной дозы препарата [4].

Данные о частоте отеков в сравнительных исследованиях фелодипина и амлодипина противоречивы. Так, R.Schaefer и соавт. [36] оценили частоту возникновения отеков при применении фелодипина (стартовая доза 2,5 мг/сут) или амлодипина (стартовая доза 5 мг/сут) у пожилых пациентов с АГ с возможностью титрации дозы при недостаточном снижении целевого АД. Авторы сообщают, что отеки лодыжек реже возникали при приеме фелодипина, чем амлодипина. В то же время V.Cheung и соавт. [37], также сравнивая частоту отеков на фоне этих 2 дигидропиридиновых АК, приводят данные о том, что частота отеков на фоне лечения амлодипином была в 2 раза ниже, чем на фоне терапии фелодипином.

Лерканидипин является представителем III поколения дигидропиридиновых АК [4, 5]. Он, так же как и амлодипин, может применяться у больных с тахикардиями и ХСН [1, 2], однако его безопасность у больных с ХСН не изучалась в крупных рандомизированных исследованиях, подобных исследованию PRAISE [29] с амлодипином. Лерканидипин, так же как и амлодипин, действует даже более 24 ч, что имеет важное значение в клинической практике в плане контроля АД в ранние утренние часы и в случае несвоевременного приема препарата. Крупных рандомизированных клинических исследований не проводилось.

Особого внимания заслуживает наличие у лерканидипина нефропротективных свойств, верифицированных в 2 исследованиях с использованием суррогатных конечных точек [38, 39]. В исследовании DIAL [38] изучали влияние лерканидипина по сравнению с рамиприлом на уровень экскреции альбумина у 120 пациентов с СД и АГ. Были сделаны выводы о том, что лечение лерканидипином не ухудшает протеинурию у пациентов с микроальбуминурией и СД типа 2 с АГ и что влияние лерканидипина на уровень протеинурии сопоставимо с таковым у рамиприла. В исследовании ZAFRA [39] лерканидипин назначался 175 пациентам с хроническим заболеванием почек (клиренс креатинина менее 70 мл/мин), у которых не было достигнуто целевое АД, несмотря на прием ИАПФ или БРА, добавление к терапии лерканидипина обеспечило существенное снижение АД и достоверное увеличение клиренса креатинина. Эти исследования имеют важное значение, однако требуются дальнейшие исследования с жесткими конечными точками, позволяющими оценить влияние на прогноз.

Литературные данные свидетельствуют о меньшей частоте отеков при применении лерканидипина [40, 41]. Так, S.Borghì и соавт. [40] сообщили о значительном уменьшении частоты и выраженности побочных эффектов у больных АГ, получивших другие дигидропиридиновые АК, при замене на лерканидипин. Литературные данные о сравнительной частоте отеков на фоне лерканидипина и амлодипина неоднозначны [41–43]. В исследовании COHORT [41], в котором участвовали 828 пожилых больных АГ, частота отеков нижних конечностей была достоверно ниже в группе лерканидипина. Имеется исследование [42], в котором участвовали женщины в постменопаузе. При использовании максимальной дозы препаратов 20 мг лерканидипина и 10 мг амлодипина (эквивалентные дозы) частота отеков на лерканидипине была меньше, однако на начальной дозе 5 мг амлодипина и 10 мг лерканидипина этот побочный эффект был выражен одинаково. Есть небольшое сравнительное исследование, где была выявлена одинаково хорошая переносимость амлодипина и лерканидипина, в том числе в плане частоты развития отека лодыжек [43].

Таким образом, амлодипин на сегодняшний день – безусловный лидер класса дигидропиридиновых АК. Доказательная база амлодипина по своей мощности не имеет равных среди АГП. Поэтому амлодипин сегодня – это основа лечения АГ и/или ИБС (как в моно-, так и в составе любой комбинированной терапии), особенно у больных с сочетанной патологией.

Литература/References

- 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 Hypertension* 2013; 31: 1281–357.
- Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Кардиолог. вестн. 2015; 1: 3–30. / Klinicheskie rekomendatsii. Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertonii. *Kardiolog. vestn.* 2015; 1: 3–30. [in Russian]
- Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al; ESC Committee for Practice Guidelines, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H et al; Document Reviewers, Knuuti J, Valgimigli M, Bueno H et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34 (38): 2949–3003.
- Кукес В.Г., Остроумова О.Д., Стародубцев А.К. Антагонисты кальция: современные аспекты применения в кардиологии. *Consilium Medicum*. 2006; 8 (11): 113–7. / Kukes V.G., Ostroumova O.D., Starodubtsev A.K. Antagonisty kal'tsija: sovremennye aspekty primeneniia v kardiologii. *Consilium Medicum*. 2006; 8 (11): 113–7. [in Russian]
- Toyo-Oka T, Nayler WG. Third generation calcium entry blockers. *Blood Press* 1996; 5: 206–8.
- Преображенский Д.В., Носенко Н.С., Некрасова Н.И. и др. Антагонист кальция третьего поколения амлодипин: особенности клинической фармакологии и спектр терапевтического применения. *Рус. мед. журн.* 2011; 14: 884–90. / Preobrazhenskii D.V., Nosenko N.S., Nekrasova N.I. i dr. Antagonist kal'tsija tret'ego pokoleniia amlodipin: osobennosti klinicheskoi farmakologii i spektr terapevticheskogo primeneniia. *Rus. med. zhurn.* 2011; 14: 884–90. [in Russian]
- Neaton JD, Grimm RH Jr, Prineas RJ et al. Treatment of Mild Hypertension Study. Final results. *Treatment of Mild Hypertension Study Research Group. JAMA* 1993; 270 (6): 713–24.
- The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA* 2002; 288: 2988–97.
- Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicenter randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
- 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.
- Jamerson K, Weber MA, Bakris GL et al, for the Accomplish trial investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417–28.
- Jamerson K, Bakris GL, Dahlöf B et al; ACCOMPLISH Investigators. Exceptional early blood pressure control rates: the ACCOMPLISH trial. *Blood Press* 2007; 16: 80–6.
- Weber MA, Bakris GL, Jamerson K et al; ACCOMPLISH Investigators. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *JACC* 2010; 56 (1): 77–85.
- Rothwell PM, Howard SC, Dolan E et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375: 895–905.
- Webb AJS, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in BP and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 906–15.
- Rothwell PM, Webb AJS. Effect of Dose and Combination of Antihypertensives on Interindividual Blood Pressure Variability: A Systematic Review. *Stroke* 2011; 42: 2860–5.
- Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R et al. Impact of Blood Pressure Variability on Cardiac and Cerebrovascular Complications in Hypertension. *Am J Hypertens* 2007; 20: 154–61.
- London G, Asmar R, Schmieder R, Calvo C. Antihypertensive efficacy of Indapamide SR vs candesartan and amlodipine in hypertensive patients in isolated hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2004; 17 (5): 183A.
- Peixoto AJ, White WB. Circadian blood pressure: clinical implications based on the pathophysiology of its variability. *Kidney Int* 2007; 71 (9): 855–60.

20. Willich SN. Circadian variation and triggering of cardiovascular events. *Vasc Med* 1999; 4: 41–9.
21. Willich SN, Goldberg RJ, Maclure M et al. Increased onset of sudden cardiac death in the first three hours after awakening. *Am J Cardiol* 1992; 70: 65–8.
22. Kaplan NM. Morning surge in blood pressure. *Circulation* 2003; 107: 1347.
23. Chalmers J, Arima H, Woodward M et al. Effects of combination of perindopril, indapamide, and calcium channel blockers in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the Action In Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamcron Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Hypertension* 2014; 63: 259–64.
24. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR et al; ACCOMPLISH Trial investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 1173–81.
25. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P et al, for the CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure. The CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2217–26.
26. Pitt B, Byington RP, Furberg CD et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation* 2000; 102 (13): 1503–10.
27. Jorgensen B, Simonsen S, Endresen K et al. Restenosis and Clinical Outcome in Patients Treated With Amlodipine After Angioplasty: Results From the Coronary Artery Plasty Amlodipine REstenosis Study (CAPARES). *J Am Coll Cardiol* 2000; 35 (3): 592–9.
28. Deanfield JE, Jean-Marie RG, Detry J-MRG et al. For the CAPE study group. Amlodipine reduces transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease: double-blind Circadian Anti-Ischemia Program in Europe (CAPE Trial). *J Am Coll Cardiol* 1994; 24 (6): 1460–7.
29. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK et al. For the Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 335: 1107–14.
30. Kloner RA, Vetrovec GW, Materson BJ, Levenstein M. Safety of long-acting dihydropyridine calcium channel blockers in hypertensive patients. *Am J Cardiol* 1998; 81 (2): 163–9.
31. Hansson L. The Hypertension Optimal Treatment study and the importance of lowering blood pressure. *J Hypertens Suppl* 1999; 17 (1): S9–13.
32. Liu L, Zhang Y, Liu G; FEVER Study Group. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005; 23 (12): 2157–72.
33. Zhang Y, Zhang X, Liu L, Zanchetti A; FEVER Study Group. Effects of individual risk factors on the residual risk of cardiovascular events in a population of treated Chinese patients with hypertension: data from the Felodipine Event Reduction (FEVER) study. *J Hypertens* 2010; 28 (10): 2016–25.
34. Wong ND, Teng W, Abrahamson D et al. Noninvasive tracking of coronary atherosclerosis by electron beam computed tomography: Rationale and design of the Felodipine Atherosclerosis Prevention Study (FAPS). *Am J Cardiol* 1995; 76 (17): 1239–42.
35. Кукес В.Т., Стародубцев А.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012; с. 181–92. / Kukes V.G., Starodubtsev A.K. Klinicheskaia farmakologija i farmakoterapiia. M.: GEOTAR-Media, 2012; s. 181–92. [in Russian]
36. Schaefer RM, Aldons PM, Burgess ED et al. Improved tolerability of felodipine compared with amlodipine in elderly hypertensives: a randomised, double-blind study in 535 patients, focusing on vasodilatory adverse events. The International Study Group. *Int J Clin Pract* 1998; 52 (6): 381–6.
37. Cheung BMY, Lau Ch-P, Wu B-Zh. Amlodipine, Felodipine, and Isradipine in the Treatment of Chinese Patients with Mild-to-Moderate Hypertension. *Clin Ther* 1998; 20 (6): 1159–69.
38. Vestra MD, Pozza G, Mosca A et al. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive Type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL study (Diabete, Iper-tensione, Albuminuria, Lercanidipina). *Diab Nutr Metab* 2004; 17: 259–66.
39. Robles NR, Ocon J, Gomez CF et al. Lercanidipine in patients with chronic renal failure: the ZAFRA study. *Ren Fail* 2005; 27 (1): 73–80.
40. Borghi C, Prandin MG, Dormi A et al. The use of lercanidipine can improve the individual tolerability in dihydropyridine calcium blockers in hypertensive patients. *J Hypertension* 2000; 18 (Suppl. 2): S155–S156 (abstract).
41. Leonetti G, Magnani B, Pessina AC et al; COHORT Study Group. Tolerability of long-term treatment with lercanidipine versus amlodipine and lacidipine in elderly hypertensives. *Am J Hypertens* 2002; 15 (11): 932–40.
42. Lund-Johansena P, Strandeb E, Helberg S et al. Quantification of leg oedema in postmenopausal hypertensive patients treated with lercanidipine or amlodipine. *J Hypertension* 2003; 21: 1003–10.
43. De Giorgio LA, Orlandini F, Malasoma P, Zappa A. Double-blind, crossover study of lercanidipine versus amlodipine in the treatment of mild-to-moderate essential hypertension. *Cur Ther Res* 1999; 60 (10): 511–20.

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 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Викентьев Вячеслав Викторович – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: vvvikienvtiev@mail.ru

Абросимов Анатолий Георгиевич – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Смолярчук Елена Анатольевна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: smolyarchuk@mail.ru

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. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ) за исключением размерности величин, традиционно измеряемых 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, Ndrepera 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: 103–13. 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.com

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.