

# Системные Гипертензии

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

## Systemic Hypertension

OFFICIAL JOURNAL OF THE RUSSIAN SOCIETY OF HYPERTENSION



Камилль Писсарро (1872)

Том 17 | №2 | 2020

Vol. 17 | No. 2 | 2020



# Системные Гипертензии

syst-hypertension.ru

Том 17, №2, 2020

«Системные гипертензии» – рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения, предоставляющее основанную на принципах доказательной медицины методическую, аналитическую и научно-практическую информацию в сфере артериальной гипертензии и ее осложнений, симптоматических гипертензий и легочной гипертензии.

Год основания журнала – 2004.

## Главный редактор

**Чазова Ирина Евгеньевна**, академик РАН, д.м.н., проф., Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

## Заместители главного редактора

**Бойцов Сергей Анатольевич**, академик РАН, д.м.н., проф., Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

**Остроумова Ольга Дмитриевна**, д.м.н., проф., Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

**Карпов Юрий Александрович**, д.м.н., проф., Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

**Подзолков Валерий Иванович**, д.м.н., проф., Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## Ответственный секретарь

**Жернакова Юлия Валерьевна**, д.м.н., ученый секретарь, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

## Редакционная коллегия

**Галевич Альберт Сарварович**, академик АН Республики Татарстан, д.м.н., проф., Российское кардиологическое общество, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

**Фомин Виктор Викторович**, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Кобалава Жанна Давидовна**, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

**Кухарчук Валерий Владимирович**, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

**Кисляк Оксана Андреевна**, д.м.н., проф., Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

**Медведева Ирина Васильевна**, академик РАН, д.м.н., проф., Тюменская государственная медицинская академия, Тюмень, Россия

**Наконечников Сергей Николаевич**, д.м.н., проф., Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

**Недогода Сергей Владимирович**, д.м.н., проф., Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

**Небиеридзе Давид Васильевич**, д.м.н., проф., Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия

**Ощепкова Елена Владимировна**, д.м.н., проф., Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

**Вигимаа Маргус**, д.м.н., проф., Таллинский технологический университет, Таллин, Эстония

**Джумагулова Айнагуль Саксеналиевна**, д.м.н., проф., Кыргызско-Российский славянский университет, Бишкек, Киргизия

**Доминичак Анна Ф.**, д.м.н., проф., Университет Глазго, Глазго, Шотландия

**Зелвеян Парунак Арутюнович**, д.м.н., проф., Центр превентивной кардиологии, Ереван, Армения

**Курбанов Равшанбек Давлетович**, д.м.н., проф., Научно-исследовательский институт кардиологии, Республиканский специализированный кардиологический центр, Ташкент, Узбекистан

**Сиренко Юрий Николаевич**, д.м.н., проф., Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско, Киев, Украина

**Манчиа Джузеппе**, проф., Университет Бикокка, Милан, Италия

**Нилссон Петер М.**, проф., Лундский Университет, Мальме, Швеция

## Редакционный совет

**Литвин Александр Юрьевич**, д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

**Мартынок Тамила Витальевна**, д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

**Невзорова Вера Афанасьевна**, д.м.н., проф., Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

**Никитин Юрий Петрович**, академик РАН, д.м.н., проф., Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия

**Огарков Михаил Юрьевич**, д.м.н., проф., Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей, Кемерово, Россия

**Перепеч Никита Борисович**, д.м.н., проф., Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

**Петричко Татьяна Алексеевна**, д.м.н., проф., Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения, Хабаровск, Россия

**Рогоза Анатолий Николаевич**, д.б.н., проф., Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

**Скибицкий Виталий Викентьевич**, д.м.н., проф., Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

**Терещенко Сергей Николаевич**, д.м.н., проф., Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

**Чихладзе Новелла Михайловна**, д.м.н., проф., Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

**Шальнова Светлана Анатольевна**, д.м.н., проф., Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия

**Шестакова Марина Владимировна**, академик РАН, д.м.н., проф., Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

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

**Свидетельство о регистрации:** ПИ №ФС77-63970.

**Периодичность:** 4 раза в год.

**УЧРЕДИТЕЛЬ:** ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 2 0 тыс. экз.

**Каталог «Пресса России»** 39212.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором: [orscience.ru](http://orscience.ru). В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Журнал представлен в следующих международных базах данных и информационно-справочных изданиях: Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), Directory of Open Access Journals (DOAJ), Dimensions, Ulrich's Periodicals Directory.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, распоряжением Минобрнауки России от 12 февраля 2019 г. № 21-р.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Все права защищены. 2020 г.

**ИЗДАТЕЛЬ:**  
ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»  
Адрес: 127055, Москва, а/я 106

**Отдел рекламы и маркетинга:**  
Юлия Жолудева  
[u.zholudeva@conmed.ru](mailto:u.zholudeva@conmed.ru)  
+7 (495) 098-03-59 (доб. 317)

Наталья Тимакова  
[n.timakova@conmed.ru](mailto:n.timakova@conmed.ru)  
+7 (495) 098-03-59 (доб. 328)

Светлана Огнева  
[s.ogneva@conmed.ru](mailto:s.ogneva@conmed.ru)  
+7 (495) 098-03-59 (доб. 329)

**Работа с подписчиками:**  
[podpiska@conmed.ru](mailto:podpiska@conmed.ru)

## ОБЪЕДИНЁННАЯ РЕДАКЦИЯ

Адрес: 127055, Россия, Москва, ул. Новослободская, 31к4

Телефон: +7 (495) 098-03-59

Сайт: [orscience.ru](http://orscience.ru)

E-mail: [or@hmpmp.ru](mailto:or@hmpmp.ru)

**Главный редактор издательства:**  
Борис Филимонов

**Исполнительный директор:**  
Эвелина Батова

**Научный редактор:**  
Елена Наумова

**Литературные редакторы-корректоры:**  
Марина Витвицкая, Ирина Телегина

**Дизайн и верстка:** Лариса Капырина

**Типография:**  
ООО «Типография КС-ПРИНТ»  
121596, Москва, ул. Горбунова, д. 2, стр. 11



# Systemic Hypertension

syst-hypertension.ru

Vol. 17, No. 2, 2020

"Systemic Hypertension" is a periodical peer-reviewed scientific and practical print media for healthcare professionals that provides evidence-based methodological, analytical, and scientific and practical information in the field of arterial hypertension and its complications, symptomatic hypertension and pulmonary hypertension. The Journal has been issued since 2004.

## Editor-in-Chief

**Irina E. Chazova**,  
M.D., Ph.D., Professor, Academician  
of the Russian Academy  
of Sciences, National Medical  
Research Center of Cardiology,  
Moscow, Russia

## Deputies Editor-in-Chief

**Sergey A. Boytsov**,  
M.D., Ph.D., Professor, Academician  
of the Russian Academy  
of Sciences, National Medical  
Research Center of Cardiology,  
Moscow, Russia

**Olga D. Ostroumova**,  
M.D., Ph.D., Professor, Pirogov  
Russian National Research Medical  
University, Moscow, Russia

**Yury A. Karpov**,  
M.D., Ph.D., Professor, National  
Medical Research Center  
of Cardiology, Moscow, Russia

**Valery I. Podzolkov**,  
M.D., Ph.D., Professor, Sechenov  
First Moscow State Medical  
University (Sechenov University),  
Moscow, Russia

## Responsible Secretary

**Juliya V. Zhernakova**,  
M.D., Ph.D., Myasnikov Institute  
of Clinical Cardiology, National  
Medical Research Center  
of Cardiology, Pirogov Russian  
National Research Medical  
University, Moscow, Russia

## Editorial Board

**Albert S. Galjavich**, M.D., Ph.D., Professor, Russian Society of Cardiology,  
Kazan State Medical University, Kazan, Russia

**Victor V. Fomin**, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian  
Academy of Sciences, Sechenov First Moscow State Medical University  
(Sechenov University), Moscow, Russia

**Jeanna D. Kobalava**, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member  
of the Russian Academy of Sciences, People's Friendship University of Russia,  
Moscow, Russia

**Valery V. Kukharchuk**, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member  
of the Russian Academy of Sciences, Myasnikov Institute of Clinical  
Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

**Oksana A. Kislyak**, M.D., Ph.D., Professor, Pirogov Russian National Research  
Medical University, Moscow, Russia

**Irina V. Medvedeva**, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian  
Academy of Sciences, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

**Sergey N. Nakonechnikov**, M.D., Ph.D., Professor, Pirogov Russian National  
Research Medical University, Moscow, Russia

**Sergey V. Nedogoda**, M.D., Ph.D., Professor, Volgograd State Medical University,  
Volgograd, Russia

**David V. Nebieridze**, M.D., Ph.D., Professor, National Medical Research Center  
for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

**Elena V. Oshchepkova**, M.D., Ph.D., Professor, Myasnikov Institute of Clinical  
Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

**Margus Viigimaa**, M.D., Ph.D., Professor, Tallinn University of Technology,  
Tallinn, Estonia

**Ainagul' S. Dzhumagulova**, M.D., Ph.D., Professor, Kyrgyz-Russian Slavic  
University, Bishkek, Kyrgyzstan

**Anna F. Dominiczak**, M.D., Ph.D., Professor, University of Glasgow,  
Glasgow, Scotland

**Parunak A. Zelveyan**, M.D., Ph.D., Professor, Preventive Cardiology Center,  
Yerevan, Armenia

**Ravshanbek D. Kurbanov**, M.D., Ph.D., Professor, Cardiology Research Institute,  
Republican Specialized Center of Cardiology, Tashkent, Uzbekistan

**Yuriy N. Sirenko**, M.D., Ph.D., Professor, Strazhesko Institute of Cardiology,  
Kiev, Ukraine

**Giuseppe Mancina**, Professor, University of Milano-Bicocca, Milan, Italy

**Peter M. Nilsson**, Professor, Lund University, Malmö, Sweden

## Editorial Council

**Alexander Yu. Litvin**, M.D., Ph.D., National Medical  
Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

**Tamila V. Martynyuk**, M.D., Ph.D., National Medical  
Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

**Vera A. Nevzorova**, M.D., Ph.D., Professor, Pacific State  
Medical University, Vladivostok, Russia

**Yury P. Nikitin**, M.D., Ph.D., Professor, Academician  
of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk State  
Medical University, Novosibirsk, Russia

**Mikhail Yu. Ogarkov**, M.D., Ph.D., Professor, Novokuznetsk  
State Institute for Postgraduate Training of Physicians,  
Kemerovo, Russia

**Nikita B. Perepech**, M.D., Ph.D., Professor, Mechnikov  
North-Western State Medical University,  
Saint Petersburg, Russia

**Tatyana A. Petrichko**, M.D., Ph.D., Professor, Postgraduate  
Institute for Public Health Workers, Khabarovsk, Russia

**Anatoliy N. Rogozha**, Dr. Sci. (Biol.), Professor, National  
Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

**Vitaliy V. Skibitskiy**, M.D., Ph.D., Professor, Kuban State  
Medical University, Krasnodar, Russia

**Sergey N. Tereshchenko**, M.D., Ph.D., Professor, National  
Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

**Novella M. Chikhladze**, M.D., Ph.D., Professor, Myasnikov  
Institute of Clinical Cardiology, National Medical  
Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

**Svetlana A. Shalnova**, M.D., Ph.D., Professor, National  
Medical Research Center for Therapy and Preventive  
Medicine, Moscow, Russia

**Marina V. Shestakova**, M.D., Ph.D., Professor,  
Academician of the Russian Academy of Sciences,  
National Medical Research Center for Endocrinology,  
Moscow, Russia

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications, Information  
Technology and Mass Media.

**Registration number:** ПИ №ФЦ77-63970.

**Publication frequency:** 4 times per year.

### FOUNDER: MEDITSINSKIE IZDANIYA

The Journal content is free. Subscribe form is on the website.

Circulation: 2 0 000 copies.

**Catalogue "Pressa Rossii"** 39212.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines and the publishing agreement  
before submitting an article. Information for authors at [orscience.ru](http://orscience.ru)

The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial official  
standpoint.

The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.

The Journal is included in the following international databases and information and reference  
publications: Russian Science Citation Index (RSCI), Directory of Open Access Journals (DOAJ),  
Dimensions, Ulrich's Periodicals Directory.

According to Roskomnadzor recommendations publication and distribution of this practical  
edition are allowed without content rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited without the prior written  
consent of the copyright owner.

All rights reserved. 2020.

**PUBLISHER:**  
**CONSILIUM MEDICUM**  
**Address:** P.O. box 106,  
Moscow, Russia

**Department of Advertising  
and Marketing:**  
Yuliya Zholudeva  
[u.zholudeva@conmed.ru](mailto:u.zholudeva@conmed.ru)  
+7 (495) 098-03-59 (ext. 317)

Natalia Timakova  
[n.timakova@conmed.ru](mailto:n.timakova@conmed.ru)  
+7 (495) 098-03-59 (ext. 328)

Svetlana Ogneva  
[s.ogneva@conmed.ru](mailto:s.ogneva@conmed.ru)  
+7 (495) 098-03-59 (ext. 329)

**Subscription:**  
[podpiska@conmed.ru](mailto:podpiska@conmed.ru)

**OB'YEDINENNAYA REDAKTSIYA**  
**Address:** 31c4 Novoslobodskaya st.,  
Moscow, Russia  
**Phone:** +7 (495) 098-03-59  
**Website:** [orscience.ru](http://orscience.ru)  
**E-mail:** [or@hmp.ru](mailto:or@hmp.ru)

### Editor-in-Chief of the Publishing House:

Boris Filimonov

**Chief Executive:**

Evelina Batova

**Science Editor:**

Elena Naumova

**Literary editors-proofreaders:**

Marina Vitvitskaya, Irina Telegina

**Design and layout:** Larisa Kapryrina

**Printing House:** Tipografiya KS-PRINT  
2-11 Gorbunova st., Moscow, Russia



# СОДЕРЖАНИЕ

---

**Клинические рекомендации. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков** [Рекомендации] **7**

---

**Первые результаты российского многоцентрового проспективного клинического исследования VICTORY II: эффективность и безопасность препаратов Вамлосет® и Ко-Вамлосет у пациентов с артериальной гипертонией 2 и 3-й степени**

И.Е. Чазова, Т.В. Мартынюк, О.В. Родненков, Ш.Б. Гориева, А.Н. Рогоза, М.В. Архипов, Ю.И. Гринштейн, О.Д. Остроумова, А.С. Галявич, О.П. Ротарь, Л.А. Хаишева, Т.Р. Каменева [Оригинальная статья] **36**

---

**Особенности церебральной ауторегуляции и реактивности у больных артериальной гипертонией старших возрастных групп с ортостатическими гипотензивными реакциями**

И.В. Атюнина, Е.В. Ощепкова, А.Н. Рогоза [Оригинальная статья] **48**

---

**Влияние приверженности длительной ПАП-терапии на психоэмоциональное состояние пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна**

Е.М. Елфимова, О.О. Михайлова, Н.Т. Хачатрян, И.В. Старостин, А.Ю. Литвин, И.Е. Чазова [Оригинальная статья] **56**

---

**Легочная гипертензия у больных с гемодинамически значимым атеросклеротическим поражением сонной артерии: новые патофизиологические механизмы заболевания**

М.А. Марков, М.П. Давыдова, Д.Ю. Усачев, В.А. Лукшин, Т.В. Балахонова, О.В. Родненков, Т.В. Мартынюк [Оригинальная статья] **61**

---

**VIII Евразийский конгресс кардиологов. Обзор симпозиумов**

Легочная гипертензия или высший пилотаж кардиологии **66**

ПОАК: технологии, меняющие жизнь **69**

COVID-19: пациент с сердечно-сосудистой патологией в зоне особого риска **76**

ЛАГ: за рамками идиопатической формы патологии **84**

Новые возможности снижения сердечно-сосудистого риска в РФ **91**

[Материалы конференций]

---

# CONTENTS

---

**Clinical guidelines on arterial hypertension diagnosis, treatment and prevention in children and adolescents** [Guidelines] **7**

---

**First results of Russian multicenter prospective clinical study VICTORY II: Vamloset® and Co-Vamloset effectiveness and safety in patients with stage 2 and 3 arterial hypertension**  
Irina E. Chazova, Tamila V. Martynyuk, Oleg V. Rodnenkov, Shurat B. Gorieva, Anatolii N. Rogoza, Mikhail V. Arkhipov, Yury I. Grinshtein, Olga D. Ostroumova, Albert S. Galiavich, Oxana P. Rotar', Larisa A. Khaisheva, Tatiana R. Kameneva [Original Article] **36**

---

**Features of cerebral autoregulation and reactivity in patients with arterial hypertension in older age groups with orthostatic hypotensive reactions**  
Irina V. Atyunina, Elena V. Oshchepkova, Anatolii N. Rogoza [Original Article] **48**

---

**The effect of adherence with long-term PAP therapy on the psycho-emotional state of patients with obstructive sleep apnea syndrome**  
Evgeniia M. Elfimova, Oksana O. Mikhailova, Narine T. Khachatryan, Ivan V. Starostin, Aleksandr Iu. Litvin, Irina E. Chazova [Original Article] **56**

---

**Pulmonary hypertension in patients with hemodynamically significant atherosclerotic lesion of a common carotid artery: new pathophysiological mechanisms of the disease**  
Mikhail A. Markov, Maria P. Davydova, Dmitrii U. Usachev, Vasili A. Lukshin, Tatiana V. Balakhonova, Oleg V. Rodnenkov, Tamila V. Martyniuk [Original Article] **61**

---

**VIII Eurasian Congress of Cardiology. Overview of symposiums**

Pulmonary hypertension or cardiology aerobatics	<b>66</b>
DOACs: life-changing technologies	<b>69</b>
COVID-19: a patient with cardiovascular disease at high risk	<b>76</b>
PAH: beyond the idiopathic form of disease	<b>84</b>
New opportunities for reducing cardiovascular risk in the Russian Federation	<b>91</b>

[Conference Proceedings]

---

<https://doi.org/10.26442/2075082X.2020.2.200126>

[Рекомендации]

Российское медицинское общество по артериальной гипертензии  
Ассоциация детских кардиологов России

# Клинические рекомендации Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков

Москва, 2020

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, артериальное давление, целевые значения артериального давления, измерение артериального давления, сердечно-сосудистые осложнения, сердечно-сосудистый риск, дети, подростки, рекомендации, образ жизни, поражение органов-мишеней, медикаментозное лечение.

**Для цитирования:** Александров А.А., Кисляк О.А., Леонтьева И.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Системные гипертензии. 2020; 17 (2): 7–35. DOI: 10.26442/2075082X.2020.2.200126

[Guidelines]

*Russian society of hypertension*

*Association of pediatric cardiologists of Russia*

## Clinical guidelines on arterial hypertension diagnosis, treatment and prevention in children and adolescents

Moscow, 2020

**Key words:** arterial hypertension, blood pressure, blood pressure target values, blood pressure measurement, cardiovascular complications, cardiovascular risk, children, adolescents, guidelines, lifestyle, target organs damage, pharmacological therapy.

**For citation:** Aleksandrov A.A., Kisliak O.A., Leontyeva I.V. Clinical guidelines on arterial hypertension diagnosis, treatment and prevention in children and adolescents. Systemic Hypertension. 2020; 17 (2): 7–35. DOI: 10.26442/2075082X.2020.2.200126

**Рабочая группа по подготовке текста рекомендаций**

А.А. Александров (Москва), О.А. Кисляк (Москва), И.В. Леонтьева (Москва)

**Комитет экспертов:**

Аксенова М.Е. (Москва), Александров А.А. (Москва), Балыкова Л.А. (Саранск), Кисляк О.А. (Москва), Козлова Л.В. (Смоленск), Конь И.Я. (Москва), Ковалев И.А. (Москва), Леонтьева И.В. (Москва), Никитина И.Л. (Санкт-Петербург), Плотникова И.В. (Томск), Розанов В.Б. (Москва), Садыкова Д.И. (Казань), Ушакова С.А. (Тюмень)

### Содержание

#### Список сокращений

#### Введение

#### 1. Терминология и определение понятий

#### 2. Методы измерения артериального давления

- 2.1. Аускультативный метод измерения артериального давления
- 2.2. Осциллометрический метод измерения артериального давления
- 2.3. Измерение артериального давления у новорожденных
- 2.4. Суточное мониторирование артериального давления
- 2.5. Измерение артериального давления в домашних условиях

#### 3. Диагностика и дифференциальная диагностика артериальной гипертензии

- 3.1. Сроки проведения скрининга и показания к измерению артериального давления
- 3.2. Алгоритм оценки уровня артериального давления
- 3.3. Определение и классификация артериальной гипертензии

#### 3.4. Диагностика и дифференциальная диагностика первичной и вторичных артериальных гипертензий

- 3.4.1. Этиология артериальной гипертензии
- 3.4.2. Сбор анамнеза и физикальное обследование
- 3.4.3. Инструментальные методы исследования
- 3.4.4. Лабораторные методы исследования

#### 3.5. Диагностика поражения органов-мишеней

#### 3.6. Дифференциальная диагностика артериальной гипертензии

- 3.7. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний
- 3.7.1. Метаболический синдром

#### 4. Лечение и профилактика артериальной гипертензии

- 4.1. Общие принципы ведения детей и подростков с артериальной гипертензией
- 4.2. Немедикаментозное лечение
- 4.3. Лечение вегетативных нарушений
- 4.4. Медикаментозная гипотензивная терапия

- 4.5. Лечение резистентной артериальной гипертензии  
4.6. Лечение неотложных состояний (гипертонических кризов)  
4.7. Лечение артериальной гипертензии в особых группах пациентов

- 4.8. Принципы диспансерного наблюдения  
4.9. Первичная профилактика артериальной гипертензии

**Заключение**  
**Литература**  
**Приложения**

## Список сокращений

АБ – адреноблокаторы  
АГ – артериальная гипертензия  
АПГ – антигипертензивные препараты  
АД – артериальное давление  
АКТГ – адренокортикотропный гормон  
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент  
БКК – блокаторы кальциевых каналов  
БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина  
ГБ – гипертоническая болезнь  
ГК – гипертонический криз  
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка  
ДАД – диастолическое артериальное давление  
ДБКК – дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов  
ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента  
ИВ – индекс времени  
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка  
ИМТ – индекс массы тела  
КТ – компьютерная томография  
ЛЖ – левый желудочек  
ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности  
МРТ – магнитно-резонансная томография  
МС – метаболический синдром  
ПОМ – поражение органов-мишеней  
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система  
РКИ – рандомизированные контролируемые исследования  
САД – систолическое артериальное давление  
СД – сахарный диабет  
СИ – суточный индекс  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
СМАД – суточное мониторирование артериального давления  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
УДД – уровень достоверности доказательств  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
УУР – уровень убедительности рекомендаций  
ФР – фактор риска  
ХБП – хроническая болезнь почек  
ХС – холестерин  
ЭКГ – электрокардиография  
ЭхоКГ – эхокардиография

## Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают ведущее место в структуре неинфекционной патологии взрослых и являются основной причиной ранней инвалидизации и преждевременной смерти в большинстве экономически развитых стран [1, 2]. По данным последних эпидемиологических исследований, отмечается значительный рост как высокого нормального артериального давления (АД), так и артериальной гипертензии (АГ) среди детей и подростков. В наибольшей степени это относится к детям подросткового возраста, при этом АГ выявляется от 4 до 22% обследованных в зависимости от возраста обследованных и избранных критериев [3–7].

Резкий рост распространенности АГ во всем мире обусловлен увеличением числа детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением. Установлено, что индекс массы тела (ИМТ) является наиболее важным фактором, определяющим значение уровня АД у детей и подростков [5–7]. Так, если среди детей с нормальной массой тела распространенность АГ составляет 1,4%, то, по разным данным, при избыточной массе тела она возрастает до 7,1–27%, а при ожирении – до 25–47% [8–10]. Степень риска распространения АГ в 4 раза выше при ИМТ > 99-го перцентиля и в 2 раза при ИМТ от 95 до 99-го перцентиля, а наличие ожирения в детском возрасте значительно увеличивает вероятность развития АГ и метаболических нарушений во взрослой жизни [11–13]. Распространенность АГ выше у детей и с другими хроническими заболеваниями и особыми состояниями, такими как хроническая патология почек, нарушение ночного сна, недоношенность [14–18]. Кроме того, значимыми факторами риска (ФР) формирования эссенциальной АГ у детей считают наследственную предраспо-

ложенность, избыток соли в рационе ребенка, низкую двигательную активность и ряд других [4–6].

Для унификации принципов диагностики, лечения АГ у детей и подростков в 2003 г. были созданы первые рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Ассоциации детских кардиологов России, в 2008 г. был принят второй пересмотр этих рекомендаций с изменениями, которые были внесены в связи с появлением результатов новых исследований отечественных и зарубежных ученых последних лет, предложений Американской рабочей группы, изложенных в Четвертом отчете в 2004 г. [3, 19]. В 2016 г. вышли рекомендации Европейского общества артериальной гипертензии по ведению детей и подростков с повышенным АД [5]. В 2017 г. были опубликованы рекомендации Американской академии педиатрии по диагностике и лечению АГ, основанные на анализе результатов крупных эпидемиологических исследований и рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) по лечению АГ у детей и подростков [7]. В связи с этим назрела необходимость приведения отечественных рекомендаций в соответствие с современными представлениями о диагностике, лечении и профилактике АГ у детей и подростков. Некоторые положения, касающиеся АГ у детей и подростков, представленные в данных рекомендациях, имеют общеизвестные уровни убедительности рекомендаций – УУР (I, II, III) и уровни достоверности доказательств – УДД (A, B, C), однако часть положений не имеют достоверной доказательной базы, а их включение в рекомендацию основано на мнении отечественных и международных экспертов и результатах серии исследований.

## 1. Терминология и определение понятий

**Нормальное АД** – систолическое (САД) и диастолическое (ДАД), уровень которого  $\geq 10$ -го и  $< 90$ -го перцентилей кривой распределения АД в популяции для соответствующего возраста, пола и роста.

**Высокое нормальное АД** – САД и/или ДАД, уровень которого  $\geq 90$ -го и  $< 95$ -го перцентилей кривой распределения АД в популя-

ции для соответствующего возраста, пола и роста или  $\geq 120/80$  мм рт. ст. (даже если это значение  $< 90$ -го перцентилей), но  $< 95$ -го перцентилей. Для подростков старше 16 лет могут быть использованы значения АД в диапазоне 130–139/85–90 мм рт. ст.

**АГ** определяется как состояние, при котором средний уровень САД и/или ДАД, рассчитанный на основании трех отдельных

измерений,  $\geq 95$ -го перцентиля кривой распределения АД в популяции для соответствующих возраста, пола и роста, а у подростков старше 16 лет АД  $> 140/90$  мм рт. ст. АГ может быть первичной (эссенциальной) или вторичной (симптоматической).

**Первичная, или эссенциальная, АГ** – самостоятельное заболевание, при котором основным клиническим симптомом является повышенное САД и/или ДАД с неустановленными причинами.

**Вторичная, или симптоматическая, АГ** – повышение АД, обусловленное известными причинами – наличием патологических процессов в разных органах и системах.

**Гипертоническая болезнь (ГБ)** – это хронически протекающее заболевание, основным проявлением кото-

рого является синдром АГ, не связанный с наличием патологических процессов, при которых повышение АД обусловлено известными причинами (симптоматическая АГ). Этот термин предложен Г.Ф. Лангом в 1948 г. и соответствует употребляемому в других странах термину «эссенциальная АГ».

**АГ «белого халата»** – повышение АД при разовых измерениях АД при визитах к врачу, но нормальные значения АД при измерениях в домашних условиях и по результатам суточного мониторирования АД (СМАД).

**Маскированная АГ** – нормальные значения АД при разовых/офисных измерениях, но повышенные значения среднего САД и ДАД по данным СМАД.

## 2. Методы измерения артериального давления

### 2.1. Аускультативный метод измерения артериального давления

Аускультативный метод измерения АД является наиболее точным для выявления АГ у детей и подростков. При этом АД измеряют с помощью сфигмоманометра (ртутного или anerоидного) и фонендоскопа (стетоскопа). Ртутный манометр рассматривается в качестве «золотого стандарта» среди всех устройств, используемых для измерения АД.

Измерение АД должно проводиться в тихой, спокойной и удобной обстановке при комфортной температуре на правой руке, в положении сидя (начиная с 3-летнего возраста). При первом визите измерение АД проводится на правой и левой руке. В дальнейшем используется рука с наибольшими значениями.

Измерение АД проводится не раньше, чем через 1 ч после приема пищи, употребления кофе, прекращения физических нагрузок, курения, пребывания на холоде. Во время измерения пациент должен сидеть, опираясь на спинку стула, с расслабленными, нескрещенными ногами, не менять положение и не разговаривать на протяжении всей процедуры измерения АД. Рука располагается на столе (поддерживающая поверхность) на уровне сердца, спина пациента опирается на спинку стула, что исключает повышение АД из-за изометрического сокращения мышц.

Необходимо правильно подобрать манжету, размер которой должен соответствовать окружности плеча пациента (Приложение 1) [3]. При этом окружность плеча измеряется сантиметровой лентой с точностью до 0,5 см на середине расстояния между локтевым отростком и акромиальным отростком лопатки. Ширина внутренней (резиновой) камеры манжеты должна составлять 40% окружности плеча, длина резиновой камеры манжеты должна покрывать от 80 до 100% окружности плеча. Манжета накладывается так, чтобы центр резиновой камеры располагался над плечевой артерией на внутренней поверхности плеча, а нижний край манжеты был на 2–2,5 см выше локтевого сгиба. Плотность наложения манжеты определяется возможностью проведения одного пальца между манжетой и поверхностью плеча пациента. После наложения манжеты проводится оценка уровня САД пальпаторным методом. Для этого следует определить пульсацию лучевой (или плечевой артерии в локтевом сгибе), затем быстро накачать воздух в манжету до 60–70 мм рт. ст., далее продолжать нагнетать воздух до тех пор, пока давление в манжете не превысит на 30 мм тот уровень, при котором перестает определяться пульсация лучевой или плечевой артерии. Медленно выпуская воздух из манжеты (со скоростью 2 мм рт. ст./с, а с появлением тонов Короткова – 2 мм рт. ст. на каждый удар пульса), фиксируют показания манометра в момент возобновления пульсации. Необходимо провести три измерения АД с интервалом 3 мин, вычисляется среднее значение на основании 2 и 3-го измерения.

Измерение АД на нижних конечностях проводится в положении лежа на животе. Манжета соответствующего размера (Приложение 1) накладывается на бедро так, чтобы центр резиновой камеры располагался над бедренной артерией на

внутренней поверхности бедра, а нижний край манжеты был на 2–2,5 см выше коленного сгиба, между манжеткой и поверхностью бедра пациента должен проходить указательный палец. Головка фонендоскопа должна находиться над проекцией бедренной артерии в подколенной ямке. Использование несимметрично большой манжеты дает показатели АД ниже истинных, а маленькой – завышает результаты измерений.

Измерение АД в положении сидя и стоя можно проводить с 3-летнего возраста ребенка. До 3-летнего возраста измерение АД проводится в положении лежа.

### 2.2. Осциллометрический метод измерения артериального давления

Осциллометрические приборы также могут использоваться для определения уровня АД. Постоянно обновляемая информация для определения статуса валидации осциллометрического устройства, в том числе подтверждения для использования в определенных возрастных группах детей, находится на сайте [www.dablededucational.org](http://www.dablededucational.org). Обязательным условием являются калибровка и проверка осциллометрических аппаратов с помощью ртутного сфигмоманометра. Необходимы повторные измерения АД, так как значения первого измерения, как правило, более высокие. При выявлении высокого АД (любое значение  $\geq 90$ -го перцентиля для данного роста, пола и возраста) на этом же визите измерение должно быть продублировано дважды аускультативным способом.

#### УУР I, УДД В.

Правила измерения АД у детей и подростков представлены в табл. 1.

**Таблица 1. Правила измерения АД у детей и подростков аускультативным и осциллометрическим методами**

**Table 1. Principles of blood pressure (BP) measurement in children and adolescents using auscultatory and oscillometric methods**

- Перед началом измерения пациент должен отдохнуть в течение 3–5 мин
- Использование специальных манжеток: ширина внутренней (резиновой) камеры манжеты должна составлять 40% окружности плеча, длина резиновой камеры (4×8 см; 6×12 см; 9×18 см, 10×24 см) манжеты должна покрывать от 80 до 100% окружности плеча
- Необходимо провести три измерения с интервалом 3 мин, вычисляется среднее значение 2 и 3-го измерения
- Аускультативный метод является основным для измерения АД. Уровень САД определяют по началу I фазы тонов Короткова. Уровень ДАД определяют по началу исчезновения тонов/V фаза тонов Короткова
- Осциллометрический метод может быть использован для определения уровня АД. При выявлении высокого АД (любое значение  $\geq 90$ -го перцентиля для данного роста, пола и возраста), на этом же визите измерение должно быть продублировано дважды аускультативным способом
- При первом визите измерение АД проводится на правой и левой руке. В дальнейшем используется рука с наибольшими значениями



**Таблица 2. Состояния высокого риска, при которых показано проведение СМАД у детей и подростков**  
**Table 2. High risk conditions when 24-hour blood pressure monitoring is restricted in children and adolescents**

Состояния	Обоснование
Вторичная АГ:	Выявление выраженной или ночной АГ, указывающей на высокую вероятность вторичного происхождения АГ
• ХБП или структурные пороки развития почек	Выявление маскированной АГ или ночной АГ с целью коррекции уровня АД и замедления прогрессирования патологии почек
• СД 1 или 2-го типа	Оценка аномального суточного ритма АД. Контроль АД снижает риск развития микроальбуминурии
• трансплантация органов	Выявление маскированной АГ или ночной АГ для лучшего контроля АД
• ожирение	Выявление АГ «белого халата» и маскированной АГ
• синдром обструктивного ночного апноэ	Определение non-dipping и увеличение амплитуды и скорости утреннего подъема АД
• коарктация аорты (после операции)	Диагностика стойкой и маскированной АГ
• генетические синдромы и врожденные пороки развития, ассоциирующиеся с АГ (нейрофиброматоз, синдром Шерешевского–Тернера, синдром Вильямса, коарктация аорты)	АГ, связанная с увеличением плотности стенки артерий, выявляется только с помощью СМАД
Лечение АГ	Подтверждение эффективности терапии в течение суток
Недоношенность	Выявление non-dipping АД
Научные разработки, клинические испытания	Позволяет снижать объемы выборок

### 2.3. Измерение артериального давления у новорожденных

Для измерения АД у новорожденных чаще используется осциллометрический прибор, который должен иметь сертификат для использования у новорожденных и должен быть запрограммирован на исходное значение накачивания манжеты, соответствующее младенцам (обычно  $\leq 120$  мм рт. ст.). В амбулаторных условиях осциллометрический метод обычно применяется до тех пор, пока верхняя конечность младенца не будет соответствовать самой маленькой манжете, доступной для реализации измерения АД методом аускультации. Измерения АД лучше всего выполнять, когда ребенок находится в спокойном состоянии; может потребоваться многократное считывание, если АД при первом измерении будет повышено.

Как и у детей старшего возраста, правильный размер манжеты важен для получения точных показаний АД у новорожденных. Длина манжеты должна составлять от 80 до 100% от окружности руки; рекомендуется использовать манжеты с отношением ширины к окружности плеча от 45 до 55%.

### 2.4. Суточное мониторирование артериального давления

СМАД – метод оценки суточного ритма АД у детей и подростков в естественных условиях с использованием переносных мониторов АД. Результаты оценки уровня АД, полученные в процессе 24-часового амбулаторного мониторирования, имеют большее значение для диагностики и выбора тактики ведения пациентов с повышенным АД, чем значения офисного АД. Результаты, полученные при СМАД, более информативны для предсказания повреждения органов-мишеней и более воспроизводимы по сравнению со значениями однократного офисного измерения АД [20].

#### Показания к проведению СМАД:

- для подтверждения АГ (и определения ее формы) у детей и подростков со стойким высоким АД на протяжении не менее 1 года;
- при величинах АД по данным офисных измерений, соответствующих 1-й степени АГ (на 3 визитах) для исключения гипертонии белого халата (white coat hypertension) и назначения необоснованного гипотензивного лечения;
- для подтверждения АГ при значительных колебаниях АД во время одного или нескольких визитов к врачу;
- АГ, резистентная к проводимому медикаментозному лечению;
- оценка контроля АД у детей с поражением органов-мишеней (ПОМ);
- исключение маскированной АГ при ПОМ (гипертрофия левого желудочка – ГЛЖ, микроальбуминурия) и нормальном офисном/клиническом уровне АД;

- у пациентов группы риска по развитию АГ с сахарным диабетом (СД) 1 и 2-го типа, с хроническим заболеванием почек, с выраженным ожирением с нарушением дыхания во сне, прооперированных по поводу коарктации аорты, с трансплантацией почек, печени, сердца (табл. 2);
- при нормальном уровне офисного/клинического АД, но при гипертензивном ответе на физическую нагрузку;
- перед началом медикаментозной терапии антигипертензивными препаратами (АГП) и в процессе лечения для оценки ее эффективности;
- при проведении научных исследований.

#### УУР I, УДД В.

#### Противопоказания к проведению СМАД и возможные осложнения

Абсолютных противопоказаний к применению метода СМАД у детей и подростков нет. Возможные осложнения: отек предплечья и кисти, петехиальные кровоизлияния, контактный дерматит. Возможные ограничения: проведение СМАД у детей в возрасте до 5 лет, которые не могут спокойно переносить процедуру, также в настоящее время нет справочных данных для детей с ростом менее 120 см, что затрудняет интерпретацию показателей.

**Интерпретация результатов СМАД** проводится компетентным специалистом. Рекомендуется интерпретировать только записи СМАД надлежащего качества: 40–50 измерений в течение суток, 65–75% от всех возможных записей.

**Средние значения АД** (САД, ДАД) дают представление об уровне АД у больного. Их значения оцениваются с учетом пола, возраста или длины тела по специальным процентильным таблицам, разработанным E. Wuhl и соавт. [21] на основании обследования репрезентативной выборки здоровых детей в возрасте от 5 до 16 лет и представленным в Европейских рекомендациях (Приложения 2–5) [5].

- Помимо средних значений САД и ДАД оцениваются:
- максимальные и минимальные значения АД в разные периоды суток;
  - показатели «нагрузки давлением» (индекс времени – ИВ гипертонии, индекс площади гипертонии) за сутки, день и ночь;
  - вариабельность АД;
  - суточный индекс – СИ (степень ночного снижения АД);
  - утренний подъем АД (величина и скорость утреннего подъема АД);
  - длительность гипотонических эпизодов (ИВ и индекс площади гипотонии).

**ИВ** гипертонии или «доля повышенного АД» позволяет оценить время повышения АД в течение суток. Этот показатель

рассчитывается по проценту измерений, превышающих нормальные показатели АД за 24 ч или отдельно для каждого времени суток. В качестве критерия АГ у детей и подростков в дневной период времени принимают значения 95-го перцентили для соответствующего пола, возраста и роста, а в ночной период – величину АД на 10% меньшую, чем в дневное время. ИВ гипертензии у здоровых детей и подростков не должен превышать 10%.

- АГ «белого халата» диагностируется при ИВ гипертензии в диапазоне от 10 до 25%.
- *Лабильная АГ* диагностируется при ИВ гипертензии от 25 до 50%.
- *Стабильная АГ* диагностируется при ИВ гипертензии более 50% в дневное и/или ночное время.

**Индекс площади** рассчитывают как площадь фигуры, ограниченной кривой повышенного АД и уровнем нормального АД.

**Вариабельность АД** рассчитывается по стандартному отклонению среднего значения АД. Для детей и подростков нормативы вариабельности АД не установлены. Для подростков 16 лет и старше можно использовать существующие в настоящее время нормативы вариабельности для старших возрастных групп: для САД в дневное и ночное время 15 мм рт. ст., для ДАД в дневное время – 14 мм рт. ст., а в ночное время – 12 мм рт. ст.

**СИ (степень ночного снижения АД)** показывает разность между средними дневными и ночными значениями АД в процентах от дневной средней величины. Оптимальной является степень ночного снижения АД от 10 до 20% по сравнению с дневными показателями. По величине СИ выделяют 4 группы пациентов:

- 1) нормальная (оптимальная) степень ночного снижения АД (в англоязычной литературе – *dippers*) – СИ 10–20%;
- 2) недостаточная степень ночного снижения АД (*non-dippers*) –  $0 < СИ < 10\%$ ;
- 3) повышенная степень ночного снижения АД (*over-dippers*) –  $СИ > 20\%$ ;
- 4) устойчивое повышение ночного АД (*night-peakers*) – СИ  $< 0\%$ .

**Утренний подъем АД (величина и скорость утреннего подъема АД).** Величина утреннего подъема АД оценивается по разнице между максимальным и минимальным АД в период с 4:00 до 10:00 часов утра. Скорость утреннего подъема АД оценивается по соотношению величины и времени подъема АД.

**Маскированная АГ** – нормальные значения АД при разовых/офисных измерениях, но повышенные значения по данным СМАД. Маскированная АГ встречается в 5,8% среди детей и подростков, у которых проведена СМАД, и чаще всего диагностируется у детей с ожирением и вторичной АГ (на фоне хронической болезни почек – ХБП и скорректированной коарктации аорты), ассоциируется с риском ПОМ [22]. Вероятность развития постоянной АГ у пациентов с маскированной АГ гораздо выше (7/100 больных в год) по сравнению с

нормотензивными пациентами (0,6/100 больных в год) по данным 3-летнего наблюдения [23].

**Гипертония «белого халата»** – состояние, при котором АД при разовых измерениях на визитах к врачу более 95-го перцентили, но значения АД нормальны при измерениях в домашних условиях и по результатам СМАД. Критерии диагностики гипертонии «белого халата» – средние значения САД и ДАД по данным СМАД ниже 95-го перцентили для соответствующего роста, возраста и пола, при этом количество зарегистрированных повышений АД выше 95-го перцентили менее 25%. Половина детей с высоким нормальным АД и АГ при измерении на визитах у врача имеют гипертонию «белого халата» [24]. В ряде исследований гипертония «белого халата» не ассоциируется с ПОМ [25], однако есть данные, что у подростков с гипертонией «белого халата» и с гипертоническим ответом на физическую нагрузку выявлена ГЛЖ [26]. Возможность трансформации гипертонии «белого халата» у детей в стабильную АГ во взрослом возрасте требует дальнейшего изучения. Контроль уровня АД у таких детей и подростков должен проводиться по данным СМАД 1 раз в год.

## 2.5. Измерение артериального давления в домашних условиях

Многочисленные исследования показали, что родители могут проводить повторные измерения АД детям дома. Измерение дома (или самоконтроль) АД включает удобство и возможность получения повторных измерений в течение длительного времени. Кроме того, автоматизированные устройства с объемом памяти просты в использовании, позволяют избежать потенциальных ошибок. Однако есть несколько практических проблем с использованием домашнего измерения АД. Отсутствуют нормативные данные для оценки АД у детей (за исключением единственного сравнительно небольшого исследования). Кроме того, необходимо учитывать, что только несколько автоматизированных устройств были проверены для использования в педиатрической популяции, а доступные размеры манжет для них ограничены. Нет консенсуса относительно того, сколько домашних измерений в течение какого периода времени необходимо осуществлять для оценки АД у детей. Обычно рекомендуется измерять АД ежедневно в течение 7 дней как утром, так и вечером. Измерение АД проводится в тихой комнате, пациент находится в положении сидя, спина и рука поддерживаются, после 5-минутного отдыха. Выполняется два измерения через 1–2 мин и рассчитывается среднее значение АД. «Домашнее» АД – это среднее значение этих показаний. Значения АД в первый день измерения исключаются из анализа.

Домашний мониторинг АД (или самоконтроль АД) у детей и подростков не должен использоваться для диагностики АГ, гипертонии «белого халата» и маскированной АГ, но может быть полезным дополнением к клиническому измерению АД и данным СМАД после диагностики АГ.

**УУР IIb, УДД С.**

### 3. Диагностика и дифференциальная диагностика артериальной гипертензии

#### 3.1. Сроки проведения скрининга и показания к измерению артериального давления

**Измерение АД у детей начиная с 3 лет.** В течение нескольких лет широко обсуждался вопрос о необходимости скрининга АД и сроках его проведения в педиатрической популяции. В рекомендациях Европейского общества артериальной гипертензии [5] и Американской академии педиатрии сделано заключение о необходимости проведения скрининга АД всем детям и подросткам начиная с возраста 3 лет [7], что позволяет проводить раннюю диагностику бессимптомных форм АГ в детском возрасте. Частота измерения АД на визитах у врача, начиная с 3-летнего возраста, составляет 1 раз в год.

#### УУР I, УДД В.

В группах риска измерение АД необходимо проводить при каждом посещении педиатра. К группам риска по формированию АГ относятся дети и подростки с избыточной массой тела и/или ожирением (ИМТ  $\geq$  95-го перцентилья), хроническими заболеваниями почек, СД 1 и 2-го типа, коарктацией аорты (в том числе у прооперированных детей), пациенты, принимающие лекарственные средства, повышающие АД (табл. 3), а также дети с симптомами, потенциально связанными с гипертензией (головные боли, носовые кровотечения).

#### УУР I, УДД В.

Показаниями для измерения АД у детей младше 3 лет являются состояния, свидетельствующие о высоком риске развития у них АГ. К ним относят:

- недonoшенность при сроке гестации менее 32 нед, низкая масса тела при рождении;
- наличие неонатальной патологии, потребовавшей реанимационных мероприятий;
- наличие врожденных пороков сердца, в том числе прооперированных;
- повторные эпизоды инфекции мочевыделительной системы в анамнезе, стойкая гематурия и/или протеинурия;
- наличие хронического заболевания почек (хронической почечной недостаточности) или урологических аномалий;
- наличие врожденных заболеваний почек в семейном анамнезе;
- произведенная трансплантация органа или костного мозга;
- наличие злокачественного заболевания;

**Таблица 3. Показания к скринингу для выявления высокого АД у детей до 3 лет из групп риска**

Table 3. Indications for screening for high BP in children younger than 3 years from risk groups

Группы	Характеристика
1	Дети, рожденные до 32-й недели гестации
2	Дети с низкой массой при рождении
3	Интенсивные реанимационные мероприятия при рождении
4	Тромбоз пупочной артерии
5	Врожденные пороки сердца неоперированные/оперированные
6	Повторные инфекции мочевой системы
7	Заболевания почек, пороки развития урологической системы
8	Гематурия, протеинурия
9	Наследственные заболевания почек/семейные случаи
10	Трансплантация органов
11	Трансплантация костного мозга
12	Применение лекарств, повышающих АД
13	Нейрофиброматоз
14	Туберозный склероз
15	Серповидноклеточная анемия
16	Повышение внутричерепного давления

- использование препаратов, повышающих АД;
- наличие у ребенка системных заболеваний, которые могут проявляться АГ (нейрофиброматоз, туберозный склероз, серповидноклеточная анемия и пр.);
- случаи доказанной внутричерепной гипертензии.

#### 3.2. Алгоритм оценки уровня артериального давления

Диагностические критерии АГ у детей базируются на концепции увеличения уровня АД с возрастом и зависимости уровня АД от площади поверхности тела. В связи с этим методика диагностики АГ, используемая у лиц старше 18 лет, основанная на единых критериях, для детей неприменима. Она может быть использована только у подростков старше 16 лет, у которых зависимость АД от параметров массы тела и роста менее выражена. В связи с этим диагностика АГ у детей и подростков до 16 лет проводится с использованием специальных упрощенных перцентильных таблиц, составленных с учетом пола, возраста и длины тела пациентов, основанных на результатах популяционных исследований, и состоит из следующих этапов (см. рисунок):

- вычисление средних значений САД и ДАД на основании трех измерений АД, проведенных с интервалом 2–3 мин;
- сопоставление средних значений САД и ДАД пациента, полученных по результатам 3-кратного измерения АД на одном визите, с 90 и 95-м перцентильями АД, соответствующими полу, возрасту и процентилю роста пациента (Приложение 6) [3]. У подростков 16 лет используются единые критерии диагностики нормального ( $<130/85$  мм рт. ст.), высокого нормального АД и АГ ( $\geq 130/85$  мм рт. ст. и  $\geq 140/90$  мм рт. ст. соответственно);
- сравнение средних значений САД и ДАД, зарегистрированных у пациента на 3 визитах с интервалом между визитами от 2 нед до 6 мес, со значениями 90 и 95-го перцентилья АД, соответствующими полу, возрасту и процентилю роста пациента (Приложения 7, 8) [3], после чего делается заключение о наличии у пациента нормального АД, высокого нормального АД или АГ.

#### 3.3. Определение и классификация артериальной гипертензии

Уровень АД подразделяется на нормальное давление, высокое нормальное давление и АГ.

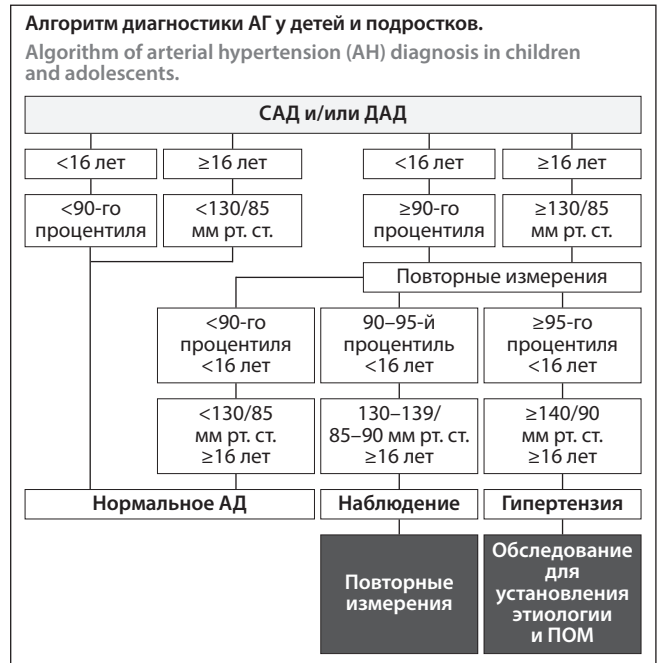


Таблица 4. Классификация АГ у детей и подростков

Table 4. AH classification in children and adolescents

Категория	0–15 лет, процентиля САД и/или ДАД	16 лет и старше, САД и/или ДАД, мм рт. ст.
Нормальное	<90-го процентиля	<130/85
Высокое нормальное	≥90-го до <95-го процентиля	130–139/85–89
Гипертензия	≥95-го процентиля	≥140/90
Гипертензия 1-й степени	От 95 до 99-го процентиля и 5 мм рт. ст.	140–159/90–99
Гипертензия 2-й степени	>99-го процентиля + 5 мм рт. ст.	≥160/100
Изолированная систолическая гипертензия	САД≥95-го процентиля и ДАД<90-го процентиля	≥140/<90

Таблица 5. Наиболее частые причины АГ в разные возрастные периоды

Table 5. Most frequent causes of AH in different age periods

До 1 года	1–6 лет	7–12 лет	Подростки
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Тромбоз почечных артерий или вен</li> <li>• Стеноз почечных артерий</li> <li>• Врожденные аномалии почек</li> <li>• Коарктация аорты</li> <li>• Бронхолегочная дисплазия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Стеноз почечных артерий</li> <li>• Паренхиматозные заболевания почек</li> <li>• Опухоль Вильмса</li> <li>• Нейробластома</li> <li>• Коарктация аорты</li> <li>• Опухоль надпочечников (кортикостерома)</li> <li>• Болезнь Иценко–Кушинга (аденома гипофиза)</li> <li>• Феохромоцитома</li> <li>• Узелковый периартериит</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Паренхиматозные заболевания почек</li> <li>• Реноваскулярная патология</li> <li>• Коарктация аорты</li> <li>• Эссенциальная АГ</li> <li>• Болезнь и синдром Иценко–Кушинга</li> <li>• Феохромоцитома</li> <li>• Неспецифический аортоартериит (болезнь Такаюсу)</li> <li>• Узелковый периартериит</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Эссенциальная АГ</li> <li>• Паренхиматозные заболевания почек</li> <li>• Реноваскулярная АГ</li> <li>• Врожденная дисфункция коры надпочечников, гипертоническая форма</li> <li>• Феохромоцитома</li> <li>• Синдром Иценко–Кушинга</li> <li>• Узелковый периартериит</li> </ul>

**Нормальное АД** – средние уровни САД и ДАД на трех визитах, меньшие 90-го процентиля для данного возраста, пола и роста, менее 120/80 мм рт. ст. для детей до 16 лет и менее 130/85 для подростков старше 16 лет.

**Высокое нормальное (синоним – повышенное) АД** – средние уровни САД и/или ДАД на трех визитах, равные или превышающие 90-й процентиль, но меньшие 95-го процентиля для данного возраста, пола и роста. Эксперты Американской академии педиатрии предлагают считать за повышенное АД значения, равные или превышающие 120/80 мм рт. ст. (даже если это значение меньше 90-го процентиля), но меньшие 95-го процентиля. У детей старше 16 лет можно использовать единые критерии для диагностики высокого нормального АД ≥130–139/85–89 мм рт. ст. [5].

**АГ** – средние уровни САД и/или ДАД на трех визитах, равные или превышающие 95-й процентиль для данного возраста, пола и роста, для детей от 1 до 16 лет. У детей старше 16 лет можно использовать единые критерии для диагностики АГ >140/90 мм рт. ст. [5] (табл. 4). Применение единого критерия предлагается для установления лучшей преемственности в диагностике АГ у детей и взрослых. Единые критерии определения степени АГ для подростков старше 16 соответствуют единым критериям, используемым при определении степени АГ у взрослых. Использование единых критериев более удобно для практического использования, так как уменьшает время врача при использовании процентильных таблиц.

АГ подразделяется на две степени. Уровень АД при АГ 1-й степени варьирует от 95 до 99-го процентиля + 5 мм рт. ст. для детей менее 16 лет и 140–159/90–99 мм рт. ст. для подростков старше 16 лет. Уровень АД при АГ 2-й степени более 99-го процентиля + 5 мм рт. ст. для детей менее 16 лет и ≥160/100 мм рт. ст. для подростков старше 16 лет. Также выделяют изолированную систолическую АГ.

**Критерии АГ у новорожденных и младенцев (0–1 год).** Для определения АД у новорожденных можно использовать данные J. Dionne и соавт. [27], включающие значения для 50, 95 и 99-го процентиля в соответствии с гестационным возрастом для младенцев от 26 до 44-месячного постменструального возраста (Приложение 9). Новорожденные с показателями АД на уровне 99-го процентиля требуют более тщательного диагностического обследования, а иногда и фармакологическую терапию. У пациентов с пограничными значениями АД может быть достаточно динамическое наблюдение.

### 3.4. Диагностика и дифференциальная диагностика первичной и вторичных артериальных гипертензий

#### 3.4.1. Этиология артериальной гипертензии

Причины АГ у детей зависят от возраста развития заболевания. У детей раннего и дошкольного возраста преобладают симптоматическая АГ, в школьном возрасте, особенно старше 13-летнего возраста, чаще встречается эссенциальная АГ. Наиболее частые из известных причин АГ в порядке их относительной частоты в разных возрастных периодах представлены в табл. 5.

При выявлении АГ обязателен дифференциально-диагностический поиск для выяснения причины АГ. Наиболее частыми причинами вторичной (симптоматической) АГ являются болезни почек, патология почечных сосудов, болезни коры и мозгового слоя надпочечников, коарктация аорты, системные васкулиты (узелковый полиартериит, болезнь Такаюсу).

Считается, что определенную роль в возникновении АГ в детском возрасте играет наследственность. На значение наследственности в патогенезе АГ указывают следующие факты:

- высокая корреляция АД у монозиготных близнецов по сравнению с дизиготными; эти данные позволили установить, что различия в уровнях системного АД у человека на 30–60% определяются генетическими факторами;
- более высокие величины АД у детей с отягощенной наследственностью по ГБ по сравнению с детьми родителей, которых здоровы.

По данным исследований, в семьях наследственные факторы определяют 15–40% офисного САД и 15–30% ДАД. Еще большее влияние наследственные факторы оказывают на показатели СМАД, особенно ночного АД, они детерминируют 69% САД и 51% ДАД [28]. Считается, что уровень АД наследуется полигенно. Установлено, что полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) определяет активность данного фермента. DD-носительство полиморфизма гена АПФ расценивается как независимый ФР развития эссенциальной гипертензии, ассоциируется с повышением активности АПФ. Экспрессия гена *T174M* ангиотензиногена определяет активность ангиотензиногена. Носительство мутантного аллеля *T174M* гена ангиотензиногена ассоциируется с повышением активности АПФ. VNTR-полиморфизм гена эндотелиальной синтетазы оксида азота (eNOS) определяет вазогенный эффект NO. Носительство мутантного аллеля 4a гена eNOS определяет склонность к вазоконстрикторным реакциям и формированию эссенциальной АГ.

Таблица 6. Медикаментозно опосредованная АГ

Table 6. Medication-induced AH

Лекарственное средство/действующее вещество	Механизм действия	Лечение
Глюкокортикостероиды	Задержка натрия, активация РААС, симпатической нервной системы	Уменьшить дозу при возможности, диуретики, ИАПФ и БРА, ДБКК
Циклоспорин	Спазм артериол, задержка натрия	ДБКК, ИАПФ/БРА, переход на прием такролимуса
Такролимус	Менее выраженная вероятность развития гипертензивного эффекта по сравнению с циклоспорином	ДБКК
Корень солодки	Минералокортикоидный эффект вызван ингибированием изоформы 2 11 $\beta$ -дегидрогеназы	Избегать применения, антагонист минералокортикоидных рецепторов
Нестероидные противовоспалительные препараты, ингибиторы циклооксигеназы-2	Задержка натрия, (наиболее вероятно при приеме индометацина)	Ограничение приема натрия, диуретики и ДБКК
Антидепрессанты и антипсихотические средства	Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина	
Ингибиторы моноаминоксидазы	Симпатомиметический эффект	Отказ от пищи, богатой тирамином, хлорпромазин
Оральные контрацептивы, содержащие эстрогены и прогестерон	Минералокортикоидный эффект, усиливающий действие ангиотензиногена	Диуретики, ИАПФ/БРА
Андрогены	Механизм не изучен. Вероятен минералокортикоидный эффект	Диуретики, ИАПФ/БРА, БКК
Фенилэфрина гидрохлорид (деконгестант верхних отделов дыхательных путей и в составе глазных капель у новорожденных и детей раннего возраста)	Симпатомиметический эффект	$\beta$ - и $\alpha$ -адренолитики
Псевдоэфедрина гидрохлорид	Симпатомиметический эффект	$\alpha$ -Адренолитики
Кетамина гидрохлорид	Симпатомиметический эффект	$\alpha$ -Адренолитики, ДБКК; пропופол ослабляет симпатомиметический эффект
Метилфенидат, амфетамин	Симпатомиметический эффект	Не разработано, возможно применение $\beta$ - и $\alpha$ -адренолитиков
Ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов	Увеличение периферического сосудистого сопротивления	ДБКК, ИАПФ/БРА
Эритропоэтин/стимуляторы эритропоэза	Увеличение периферического сосудистого сопротивления	ДБКК, снижение целевого уровня гемоглобина
Кофеин	Симпатомиметический эффект	$\beta$ -Адренолитики
Кокаин, амфетамин и модафенил	Симпатомиметический эффект	Бензодиазепины, избегать $\beta$ -адренолитиков
Алкалоиды эфедры, синефрин, октопамин	Симпатомиметический эффект	Не применять

Вместе с тем следует помнить, что существуют редкие генетические синдромы с моногенным наследованием, характеризующиеся тяжелой резистентной АГ. К моногенным формам АГ относятся:

- синдром мнимого избытка минералокортикоидов;
- семейный гиперальдостеронизм, тип 1 (глюкокортикоидопосредованный) – альдостеронизм, корригируемый глюкокортикоидами;
- псевдогипоальдостеронизм, тип 2 (синдром Гордона);
- псевдоальдостеронизм (синдром Лиддла);
- синдром АГ с брахидактилией.

### 3.4.2. Сбор анамнеза и физикальное обследование

Анамнестические данные имеют важное значение для установления этиологии АГ, выяснения провоцирующих факторов, определения особенностей клинического течения. Тщательно анализируются данные семейного анамнеза. Выясняется наличие в семье (родители, бабушки, дедушки, сibs) гипертензии, СД и других ССЗ, наследственных заболеваний почек (поликистоз, синдром Альпорта).

#### УУР I, УДД В.

Уточняются патология беременности и родов, особенности течения раннего возраста (недоношенность, внутриутробная задержка развития, бронхолегочная дисплазия, внутриутробная гипоксия, гипоксия на первых месяцах жизни, катетеризация пупочной артерии, тромбоз почечных артерий/вен и др.), характер вскармливания.

Тщательно выясняется наличие сопутствующих заболеваний, являющихся причиной вторичной АГ. К ним относятся ХБП, включая наследственные заболевания, пиелонефрит (инфекция мочевой системы, отеки, полиурия, никтурия, гематурия), эндокринная патология (вирилизация, первичная аменорея, псевдогермафродитизм), неврологическая патология (холодные конечности, перемежающаяся хромота, тахикардия, потливость, бледность, мышечная слабость). Исключаются болезни сердца и системные заболевания соединительной ткани.

Обязательно уточняется прием некоторых лекарственных препаратов (амфетамины, прессорные препараты, стероиды и нестероидные противовоспалительные препараты, трициклические антидепрессанты, оральные контрацептивы, блокаторы кальциневрина), наркотических средств и других стимуляторов, в том числе растительного происхождения (пищевые добавки); табл. 6.

Анализируются особенности клинического течения АГ:

- клинические симптомы: жалобы (головная боль, рвота, гипертонические кризы – ГК, вертиго, нарушения зрения, носовые кровотечения, лицевой паралич, судороги, синкопе, боли в груди, тахикардия);
- наличие ГК;
- возраст дебюта АГ и продолжительность АГ;
- уровень АД и вариабельность АД;
- гипотензивная терапия в настоящее время и ранее и ее эффективность.

**Таблица 7. Признаки, свидетельствующие о возможном вторичном характере АГ**  
**Table 7. Signs of possible secondary AH**

Признак	Возможная причина
Тахикардия	Гипертиреоз, феохромоцитома, нейробластома
Ослабление пульса на нижних конечностях; резкое снижение АД на ногах по сравнению с АД, измеренным на руках	Коарктация аорты
Экзофтальм	Гипертиреоз
Изменения сосудов сетчатки	Выраженная АГ, часто имеющая вторичный характер
Гипертрофия миндалин и аденоидов, храп в анамнезе	Ночное апноэ
Задержка роста	ХБП
Задержка роста, ожирение	Синдром Кушинга
Грудно-поясничное ожирение	Синдром резистентности к инсулину
Бледность, гиперемия, потливость	Феохромоцитома
Акне, гирсутизм, стрии	Синдром Кушинга, злоупотребление анаболиками
Пятна цвета «кофе с молоком»	Нейрофиброматоз
Аденома сальных желез	Туберозный склероз
Сыпь по типу бабочки	Системная красная волчанка
Черный акантоз	СД 2-го типа, МС
Анемия	Заболевания почек
Боли в области сердца, сердцебиение	Заболевания сердца
Гипертелоризм сосков	Синдром Шерешевского–Тернера
Сердечные шумы	Коарктация аорты
Шум трения перикарда	Перикардит
Усиленный верхушечный толчок	ГЛЖ
Образование в брюшной полости	Опухоль Вильмса, нейробластома, феохромоцитома
Шум в эпигастральной области или в боковых отделах живота	Стеноз почечной артерии
Пальпируемые почки	Поликистозная болезнь почек, гидронефроз, мультикистоз, перерождение почки
Неопределенность пола или вирилизация гениталий	Врожденная гиперплазия коры надпочечников
Инфекция мочевой системы, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, гематурия, отеки, слабость, травма живота в анамнезе	Заболевания почек
Артриты	Системные заболевания соединительной ткани
Мышечная слабость	Гиперальдостеронизм, синдром Лиддла
Гипокалиемия, головная боль, головокружение, полиурия, никтурия	Ренинома (ренин-секретирующая юкстагломерулярная опухоль почки)
Мышечная слабость, гипокалиемия	Моногенные формы АГ (синдромы Лиддла, «избытка минералокортикоидов», глюкокортикоидопосредованный альдостеронизм)

Оценивается наличие предрасполагающих факторов и сопутствующих ФР ССЗ:

- СД;
- дислипидемия;
- избыточная масса тела и ожирение;
- нарушение сна (храп, апноэ);
- нарушение пищевых привычек (избыточное потребление поваренной соли, склонность к досаливанию пищи);
- низкий уровень физической активности;
- черепно-мозговая травма в анамнезе;
- травма живота в анамнезе;
- преждевременное половое развитие (появление вторичных половых признаков у девочек до 8 лет, у мальчиков – до 10 лет);
- употребление алкоголя, курение;
- неблагоприятные психологические и средовые факторы (характер учебы и работы, атмосфера в семье, образовательный и эмоциональный статус родителей или опекунов, социально-экономические показатели семьи, жилищные условия, характер работы родителей, уровень взаимопонимания).

#### УУР I, УДД В.

**Клиническое обследование** проводится для диагностики первичной или вторичной АГ и определения стадии заболевания, выявления ПОМ, сопутствующих ФР ССЗ.

Объективное исследование должно включать:

- антропометрические измерения (масса, длина тела и окружность талии), вычисление ИМТ, индекса Кетле (отношение массы тела в кг к квадрату длины тела в м<sup>2</sup>); Приложение 10 [3];

- измерение АД на верхних и нижних конечностях: при АГ АД на верхних и нижних конечностях повышено, АД на руках равно или незначительно превышает АД на нижних конечностях, при коарктации аорты АД на ногах ниже по сравнению с АД на руках;
- осмотр кожных покровов: следует обратить внимание на «черный» акантоз, пятна цвета «кофе с молоком», livedo reticularis, стрии, нейрофиброматозные узлы, подмышечные веснушки, повышенную влажность кожи, бледность, холодные ладони, стопы;
- исследование глаз и глазного дна: катаракта, спазм и сужение артерий, геморрагии, экссудация, отек соска зрительного нерва;
- исследование области шеи: шум над сонной артерией при аускультации, набухание яремных вен, увеличение щитовидной железы;
- исследование сердечно-сосудистой системы: оценка пульса на обеих руках, ослабленный пульс на бедренных артериях, частота и ритм сердечных сокращений (тахикардия), верхушечный толчок, сердечный толчок, щелчки, шумы, III и IV тоны, шум над почечными артериями на спине, систолический шум (коарктация аорты, стеноз аорты);
- исследование бронхолегочной системы: одышка, хрипы;
- исследование органов брюшной полости: объемные образования, патологическая пульсация, шум над брюшной аортой, гепатоспленомегалия;

- исследование конечностей: пульс на периферических артериях, шум на бедренной артерии, отеки;
  - исследование неврологического статуса: симптомы предшествующих нарушений мозговой гемодинамики, нарушения иннервации III и VI пар черепно-мозговых нервов, гемипарезы;
  - оценка полового развития по шкале Таннера (Приложение 11) [3].
- В табл. 7 представлены клинические признаки, помогающие выявить причину вторичной АГ.

### 3.4.3. Инструментальные методы исследования

- **СМАД.** СМАД позволяет верифицировать отклонения в величине АД, проводить дифференциальную диагностику АГ, определяя лабильную и стабильную АГ, диагностировать маскированную гипертензию, оценивать эффективность терапии. Данные СМАД у детей позволяют избежать гипердиагностики АГ за счет выявления избыточной тревожной реакции в виде повышения АД, связанного с врачебным осмотром, и назначения необоснованной гипотензивной терапии. Показания и критерии оценки СМАД изложены ниже.

**УУР I, УДД В.**

- **Эхокардиография (ЭхоКГ).** ЭхоКГ позволяет исключить органическое структурное поражение сердца, выявить признаки ГЛЖ [29, 30]. ЭхоКГ-критерии ремоделирования миокарда изложены в разделе «Диагностика поражения органов-мишеней». Повторно ЭхоКГ проводят для оценки динамики состояния миокарда с интервалом 6–12 мес.

**УУР I, УДД В.**

- **Электрокардиография (ЭКГ).** ЭКГ проводится всем пациентам с АГ, позволяет оценить признаки гипертрофии миокарда, перегрузки предсердий и состояние конечной части желудочкового комплекса. Критериями ГЛЖ по ЭКГ являются индекс Соколова–Лайона ( $SV1+RV5-6 > 35$  мм) и Корнельское произведение ( $[R_{VL}+SV_3]$  мм  $QRS$  мс  $> 2440$  мм  $\times$  мс) [1]. Вместе с тем ЭКГ-критерии гипертрофии миокарда у детей обладают высокой специфичностью, но низкой чувствительностью [3].

**УУР IIa, УДД В.**

- **Компьютерная томография (КТ)** аорты либо аортография проводится при подозрении на врожденную и приобретенную патологию аорты или почечных сосудов.

**УУР I, УДД В.**

- **Проба с дозированной физической нагрузкой (велозргометрия, тредмил-тест)** позволяет выявить гипертензивную реакцию АД на физическую нагрузку. По данным длительных исследований показано, что уровень АД во время физической нагрузки – достоверный предиктор уровня АД в покое в дальнейшей жизни. Гипертензивная реакция АД на физическую нагрузку часто выявляется у пациентов с гипертензией «белого халата» [26]. Гипертензивная реакция АД на физическую нагрузку также ассоциируется с развитием ГЛЖ и ремоделирования сосудистой стенки [31], пациентам с гипертензивной реакцией на нагрузку должно проводиться СМАД для исключения маскированной гипертензии [30]. Является желательным методом диагностики.

**УУР IIa, УДД С.**

- **Допплерография брахиоцефальных сосудов (общей сонной артерии)** с определением толщины комплекса интима–медиа. Утолщение комплекса интима–медиа более 1,3 мм в области бифуркации или внутренней сонной артерии расценивается как признак наличия атеросклеротической бляшки. Однако у детей отсутствуют референтные значения этого показателя, в связи с чем рутинное проведение этого исследования с целью поиска ранних признаков атеросклероза не рекомендуется.

**УУР III, УДД С.**

- **Ультразвуковое исследование (УЗИ) почек** показано всем больным АГ для исключения объемных образований почек, врожденных аномалий, поликистоза.

**УУР I, УДД С.**

- **Допплерография почечных сосудов.** Рекомендуется проведение при подозрении на стеноз почечных артерий (2-я степень АГ, чаще диастолического характера, дети без избыточной массы тела, с гипокалиемией).

**УУР I, УДД С.**

- **Сцинтиграфия почек (статическая/динамическая сцинтиграфия)** проводится при подозрении на ренальный/вазоренальный генез АГ для оценки перфузии почек.

**УУР IIa, УДД В.**

- **Экскреторная урография с обязательной рентгенограммой в ортоположении или мультиспиральная КТ** в сосудистом режиме проводится при подозрении на ренальный/вазоренальный генез АГ (чаще АГ 2-й степени, повышение ДАД, увеличение размеров почки при проведении УЗИ, возможна гипокалиемия, аускультативно определяется шум в эпигастрии). Ангиография сосудов почек является «золотым стандартом» верификации патологии почечных артерий.

**УУР I, УДД С.**

- **Исследование сосудов глазного дна** – обязательный метод диагностики, позволяет обнаружить изменения, связанные с повышением АД: сужение и извитость мелких артерий, возможно, расширение вен глазного дна.

**УУР I, УДД В.**

- **Рентгенография костей кисти** проводится при подозрении на гиперпаратиреозидизм.

**УУР IIa, УДД В.**

- **Оценка состояния вегетативной нервной системы.** Показания для оценки вегетативного статуса имеют пациенты с синдромом гипертензии «белого халата» и лабильной АГ.

**УУР IIb, УДД С.**

### 3.4.4. Лабораторные методы исследования

Оптимальный объем исследований определяется анамнестическими данными, результатами клинического обследования и наличием ранее выявленных сопутствующих заболеваний. При обследовании больного АГ необходимо идти от простых методов исследования к более сложным. На первом этапе выполняют рутинные исследования, обязательные для каждого больного с диагностированной АГ. Если на этом этапе у врача отсутствуют основания подозревать вторичный характер АГ и полученных данных достаточно для четкого определения группы риска пациента и, соответственно, тактики лечения, то на этом обследовании может быть закончено. На втором этапе рекомендуются дополнительные исследования для уточнения формы вторичной АГ, оценки ФР.

- **Общий анализ мочи** – микроскопия мочевого осадка для выявления эритроцитов, лейкоцитов, эпителиальных клеток цилиндров, кристаллических и аморфных солей; при подозрении на ренальный генез – анализ мочи по Нечипоренко, Аддису–Каковскому, проба Зимницкого, уровень белка в суточной моче.

**УУР I, УДД В.**

- **Биохимический анализ крови** (калий, натрий, мочеви-

на, глюкоза, мочевая кислота, креатинин).

- **Определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ)** [32]: по клиренсу креатинина (проба Реберга–Тареева или измеренная СКФ), или СКФ в детском возрасте по модифицированной «прикроватной» формуле G. Schwartz, или СКФ по формуле Schwartz–Lyон, или СКФ по ростзависимой формуле H. Pottel при условии, что лабораторный метод определения креатинина будет стандартизован по масс-спектрометрии. У детей в возрасте от 1 мес до 2 лет следует использовать формулу H. Pottel (по экспоненте) или формулу Flanders Metadata. У детей старше 16 лет для подсчета СКФ можно использовать формулы MDRD или CKD-EPI, применяемые в клинической практике для пациентов старше 18 лет [1].

**УУР I, УДД В.**

- **Определение липидного спектра крови:** холестерина (ХС), триглицеридов, ХС липопротеинов высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП).

**УУР I, УДД С.**

Таблица 8. Перечень лабораторных методов исследования у пациентов с предполагаемой вторичной АГ  
Table 8. List of laboratory tests in patients with presumed secondary AH

Наименование патологии	Лабораторные процедуры
Заболевания почек	Общий анализ мочи, анализ мочи по Нечипоренко, Аддису–Каковскому, уровень креатинина, мочевины, электролитов в сыворотке крови, расчетная СКФ, уровень белка в суточной моче, уровень ренина в сыворотке крови
Заболевания щитовидной железы	Уровень ТТГ, трийодтиронина (свободного), тироксина (свободного) в сыворотке крови; антитела к тиреопероксидазе и тиреоглобулину
Феохромоцитома	Уровень метанефрина или катехоламинов в крови и суточной моче
Синдром Иценко–Кушинга	Уровень АКТГ и кортизола в сыворотке крови, свободного кортизола в суточной моче; проба с дексаметазоном
Первичный гиперальдостеронизм	Уровень калия в сыворотке крови, ренина и альдостерона в плазме; раздельное исследование ренина и альдостерона в крови из правой и левой почечной и надпочечниковой вены; проба с дексаметазоном
Гиперпаратиреозидизм	Уровень кальция и паратгормона в сыворотке крови; рентгенография костей кисти

• **Пероральный тест толерантности к глюкозе/и или определение гликированного гемоглобина** (при ожирении/избыточной массе тела или уровне глюкозы натощак более 5,6 ммоль/л).

УУР I, УДД С.

• **Количественная оценка в суточной моче и/или утренней порции мочи альбуминурии** (соотношение альбумин/креатинин или белок суточной мочи).

УУР I, УДД С.

• **Определение уровня катехоламинов в крови и/или суточной моче** (адреналин, норадреналин или метанефрина, ванилилминдальная кислота); показано при кризовом течении АГ, подозрении на феохромоцитому.

УУР I, УДД С.

• **Оценка активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – РААС** (определение уровня ренина плазмы и альдостерона). Изменение соотношения характерно для реноваскулярной гипертензии (преимущественно за счет повышения ренина), первичного гиперальдостеронизма (повышение альдостерона), минералокортикоид-зависимых заболеваний.

УУР Пб, УДД С.

• **Определение мочевой кислоты** в сыворотке крови чаще ассоциировано с избыточной массой тела.

УУР Пб, УДД С.

• **Определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (свободного), тироксина (свободного)** в сыворотке крови; антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину при подозрении на патологию щитовидной железы.

УУР I, УДД С.

• **Определение уровня адренокортикотропного гормона (АКТГ)** и кортизола в сыворотке крови, АКТГ свободного кортизола в суточной моче; проба с дексаметазоном при подозрении на болезнь Иценко–Кушинга.

УУР Па, УДД С.

• **Определение уровня кальция и паратгормона** в сыворотке крови при подозрении на гиперпаратиреозидизм.

УУР Па, УДД С.

• **Определение гликированного гемоглобина** в сыворотке крови при сочетании АГ и ожирения.

УУР Па, УДД С.

• **Молекулярно-генетические исследования** проводятся при подозрении на моногенные причины АГ: синдром Лидла, глюкокортикоид-опосредованный гиперальдостеронизм, патология амилорид-чувствительных эпителиальных натриевых каналов, синдром мнимой избыточности минералокортикоидной активности. Данные состояния подозреваются при злокачественной рефрактерной гипертензии в сочетании с низким уровнем ренина, семейной истории раннего дебюта гипертензии/смерти от цереброваскулярных заболеваний. Выявление мутантного гена позволяет верифицировать причину АГ и в ряде случаев провести патогенетическую терапию. При синдромальных формах АГ: врожденной

Таблица 9. Варианты ремоделирования ЛЖ  
Table 9. Variants of left ventricle remodeling

Геометрия ЛЖ	ИММЛЖ	Относительная толщина стенки ЛЖ
Нормальная	Норма	0,35–0,42
Концентрическая ГЛЖ	Выше нормы	>0,42
Эксцентрическая ГЛЖ	Выше нормы	0,35–0,42
Концентрическое ремоделирование	Норма	>0,42

гиперплазии надпочечников (дефицит 11 $\beta$ -гидроксилазы, 17 $\alpha$ -гидроксилазы, нейрофиброматоз, болезнь Гиппеля–Линдау и множественные синдромы эндокринной неоплазии) также показано молекулярно-генетическое обследование.

Данные лабораторных исследований, позволяющие уточнить этиологию АГ, представлены в табл. 8.

### 3.5. Диагностика поражения органов-мишеней

**ГЛЖ.** Гипертрофия миокарда ЛЖ является наиболее значимым и явным ПОМ у детей и подростков. ЭхоКГ-критерием ГЛЖ, соответствующим значению 99-го перцентиля кривой популяционного распределения, у мальчиков считается индекс массы миокарда ЛЖ – ИММЛЖ  $\geq 47,58 \text{ г/м}^{2,7}$  (где м – длина тела в метрах, возведенная в степень 2,7), у девочек ИММЛЖ  $\geq 44,38 \text{ г/м}^{2,7}$  [29, 30]. У подростков старше 16 лет можно пользоваться единым жестким критерием диагностики гипертрофии миокарда –  $51 \text{ г/м}^{2,7}$  [5]. 10–15% детей и подростков с АГ имеют выраженную гипертрофию более  $51 \text{ г/м}^{2,7}$ . У детей с нормальной массой тела можно рассчитывать ИММЛЖ по отношению к поверхности тела. Верхнее значение ИММЛЖ (в пересчете на поверхность тела) составляет  $115 \text{ г/м}^2$  для мальчиков и  $95 \text{ г/м}^2$  для девочек, может быть использовано при нормальной массе тела.

Тип ремоделирования ЛЖ в настоящее время рассматривается как важный критерий не только тяжести заболевания, но и прогноза АГ. Выделяют концентрическую, эксцентрическую ГЛЖ и концентрическое ремоделирование миокарда (табл. 9). Концентрическая гипертрофия миокарда является предиктором высокого риска развития кардиоваскулярных осложнений, эксцентрическая гипертрофия сопряжена с умеренным риском возникновения осложнений во взрослой жизни. Концентрическая гипертрофия чаще встречается при тяжелой АГ и ассоциируется с развитием диастолической дисфункции, повышением периферического сосудистого сопротивления [5, 7].

**Поражение почек.** Повышение АД может вызывать поражение почек в виде альбуминурии или протеинурии. Гематурия, протеинурия свидетельствуют о гломерулярном повреждении, также возможны полиурия, полидипсия, альбуминурия (измеренная по соотношению альбумин/креатинин  $>30 \text{ мг/г}$  креатинина или  $>3 \text{ мг/ммоль}$  креатинина) или суточный белок в моче ( $>200 \text{ мг/м}^2$  за сутки) [5, 33].



**Поражение глаз.** Данные о значении ангиопатии сетчатки для прогноза течения АГ у детей немногочисленны. Ангиопатия сетчатки встречается у 1/2 детей с АГ [34].

**Поражение мозга.** Стабильная выраженная АГ может вызывать поражение мозга с развитием разнообразных симптомов: инсульт, нарушения зрения, церебральные кризы. Поражению мозга могут способствовать острые ГК (сильная головная боль, головокружения, нарушения зрения, судороги, нарушения сознания, парез лицевого нерва). В этих случаях необходимо проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. При этом можно выявить мелкие, немые инфаркты мозга, микрокровоизлияния, транзиторный обратимый энцефалопатический синдром [35].

**Изменения сосудов.** Проведение специальных исследований для выявления поражений других органов-мишеней (таких как утолщение слоя интима–медиа сонной артерии, увеличение каротидно-фemorальной скорости пульсовой волны) у детей и подростков не рекомендуется в связи с отсутствием согласованных критериев этих состояний [5].

### 3.6. Дифференциальная диагностика артериальной гипертензии

**Первичная АГ** в большинстве случаев выявляется у детей старше 6 лет на фоне отягощенной наследственности по АГ у родственников 1 и 2-й степени, часто на фоне избыточной массы тела или ожирения. Уровень повышения АД, как правило, более высокий при вторичной АГ по сравнению с первичной, при первичной АГ чаще выявляется систолический характер гипертензии, при вторичной – систолический. Окончательная постановка диагноза возможна после исключения вторичных причин АГ.

**Ренальная и вазоренальная АГ.** Первое место по распространенности среди симптоматических АГ у детей и подростков занимает почечная и вазоренальная гипертензия, связанная с врожденной или приобретенной патологией почек и почечных сосудов. Основные причины ренальной АГ: приобретенные заболевания, гломерулонефрит, пиелонефрит, новообразования почки и наследственная патология почек (наследственный поликистоз почек, синдром Альпорта). Патогенез симптоматической гипертензии при заболеваниях почек обусловлен: повышением активности РААС, нарушением водно-солевого обмена с подавлением активности депрессорной функции почек, нарушением продукции кининов и простагландинов. Основные причины вазоренальной гипертензии: пороки развития почечных сосудов, фибромышечная дисплазия почечных сосудов; аортоартериит; узелковый полиартериит.

Клиническими маркерами вазоренальной гипертензии являются: выраженная АГ 2-й степени, чаще диастолического характера. В большинстве случаев пациенты имеют нормальную массу тела, возможны систолический шум в области проекции почечных артерий (в области брюшной полости), асимметрия АД на конечностях, распространенный артериоспазм и нейроретинопатия. Инструментальное исследование для верификации диагноза должно использовать доплерографию сосудов почек, скинтиграфию почек, ангиографию почек и почечных сосудов или МРТ и КТ с контрастированием. Характерно повышение уровня ренина на фоне снижения почечного кровотока.

**Врожденный стеноз почечных артерий** – наиболее частая причина реноваскулярной гипертензии у детей. Характерно высокое, стойкое повышение АД, преимущественно диастолического характера, рефрактерное к проводимой гипотензивной терапии. Физикально часто прослушивается систолический шум в области пупка, а также в эпигастральной области, соответствующей месту отхождения почечной артерии от брюшной аорты. Рано развиваются изменения в органах-мишенях: ГЛЖ, выраженные изменения на глазном дне.

**Фибромышечная дисплазия почечных артерий** чаще встречается у лиц женского пола. По данным ангиограмм сте-

ноз чаще локализуется в средней части почечной артерии. Артерия имеет вид четок, коллатеральная сеть не выражена. Основным видом лечения – хирургическая коррекция стеноза почечных артерий.

**Панартериит аорты и ее ветвей** – болезнь отсутствия пульса, или болезнь Такаюсу, – является относительно редкой патологией у детей. Клинические проявления заболевания характеризуются выраженным полиморфизмом. На начальной стадии заболевания преобладают общие воспалительные симптомы, проявляющиеся повышением температуры, миалгиями, артралгиями, узловатой эритемой. Эти изменения соответствуют начальной стадии сосудистого воспаления. Дальнейшие клинические проявления связаны с развитием стенозирования артерий, с последующей ишемией соответствующего органа. Клиническая симптоматика при болезни Такаюсу характеризуется асимметрией или отсутствием пульса и АД на лучевых артериях, определяется систолический шум над пораженными артериями. Характерны поражение аортального клапана (недостаточность) и митрального клапана (недостаточность), развитие миокардита, возможна легочная гипертензия, симптомы сердечной недостаточности. АГ имеет злокачественный характер и связана со стенотической и тромботической окклюзией почечных артерий, аортальной регургитацией с повреждением барорецепторов каротидного и аортального синусов, снижением эластичности аорты, стенозом сонных артерий, приводящих к ишемии мозга и раздражению хеморецепторов и вазомоторных центров продолговатого мозга.

**Узелковый полиартериит.** Заболевание характеризуется злокачественной АГ, специфическими изменениями со стороны кожи в сочетании с абдоминальными и коронарными болями, полиневритами, гипертермией, выраженными воспалительными изменениями со стороны крови. В основе заболевания лежит васкулит мелких и средних артерий, приводящий к поражению почечных артерий. Верифицируется диагноз с помощью биопсии кожи.

**Коарктация аорты** встречается у 8% больных с врожденными пороками сердца, является наиболее частой причиной АГ у детей раннего возраста. Клиническая картина зависит от места, степени сужения аорты и развития коллатералей. Основной симптом – отсутствие или ослабление пульса на нижних конечностях, при этом пульс на верхних конечностях усилен. АД на руках равно или значительно выше, чем АД на ногах. В тяжелых случаях АД на ногах ниже на 20 мм рт. ст. и более по сравнению с АД на руках. Выслушивается грубый систолический шум над сердечной областью, над ключицами, проводящийся на спину. При рентгенографии выявляется кардиомегалия у детей первого года жизни. У детей старшего возраста при поздней диагностике, при развитых коллатералях выявляется узурация ребер в местах локализации межреберных артерий. Розовая окраска кожи лица и груди сочетается с бледной холодной кожей на нижних конечностях. Часто имеется пульсация в яремной ямке и области сонных артерий. На коже грудной клетки образуется обширная сеть коллатералей. Основным методом лечения – хирургический. Следует подчеркнуть, что даже после успешной операции резекции коарктации аорты сохраняется высокий риск развития АГ, который составляет от 17 до 77% [36, 37]. При этом значение АД при визитах к врачу, как правило, в норме, а АГ выявляется чаще при домашних измерениях или по данным СМАД. Для диагностики АГ после оперативного лечения коарктации аорты обязательно следует проводить СМАД для выявления маскированной гипертензии [38, 39].

**АГ эндокринного генеза.** Согласно эпидемиологическим данным, вторичные формы АГ, обусловленные эндокринными причинами, являются достаточно редким состоянием (0,05–6%) [34, 40]. Особенности эндокринных форм АГ являются кризовое течение АГ, резистентность или недостаточная эффективность стандартной гипотензивной терапии (целевые значения АД не достигнуты, несмотря на титрацию доз

**Таблица 10. Перечень диагностических процедур у пациентов с предполагаемой вторичной АГ эндокринного генеза**  
**Table 10. List of diagnostic procedures in patients with presumed secondary AH of endocrine genesis**

Наименование патологии	Лабораторные и диагностические процедуры
Заболевания щитовидной железы	Уровень ТТГ, трийодтиронина (свободного), тироксина (свободного) в сыворотке крови; антитела к тиреоидной пероксидазе и тиреоглобулину
Феохромоцитома	Уровень метанефрина или катехоламинов в крови и суточной моче; визуализирующее обследование (УЗИ надпочечников; КТ или МРТ надпочечников), рекомендуется проводить только при повышенном уровне метанефрина и/или норметанефрина
Синдром Иценко–Кушинга	Уровень АКТГ и кортизола в крови, суточной моче или слюне; проба с 1 и/или 2 мг дексаметазона. Дальнейшее обследование (уровень АКТГ, проба с 8 мг дексаметазона, КТ, МРТ головного мозга и надпочечников, селективный забор крови из кавернозных синусов и др.) показано только при подтверждении автономной продукции кортизола
Первичный гиперальдостеронизм	Уровень калия в сыворотке крови, ренина и альдостерона в плазме; с определением альдостерон-ренинового соотношения. При подтверждении первичного гиперальдостеронизма (альдостерон-рениновое соотношение >30 при определении активности ренина плазмы [2] и >10 при определении прямой концентрации ренина плазмы [1]) рекомендуется углубление обследования для определения формы и топологии гиперальдостеронизма (раздельное исследование ренина и альдостерона в крови из правой и левой почечной и надпочечниковой вены; проба с дексаметазоном, визуализация надпочечников; генетическое обследование)
Гиперпаратиреозидизм	Уровень кальция и паратгормона в сыворотке крови; рентгенография костей кисти

медикаментов и их комбинации), дебют заболевания ранее 6-летнего возраста. Перечень диагностических процедур у пациентов с предполагаемой вторичной АГ эндокринного генеза представлен в табл. 10.

#### Моногенные формы АГ включают:

- синдром мнимого избытка минералокортикоидов;
- глюкокортикоид-опосредованный гиперальдостеронизм (псевдогиперальдостеронизм, тип 1);
- псевдогипоальдостеронизм, тип 2 (синдром Гордона);
- псевдоальдостеронизм (синдром Лидлла).

Заболевания характеризуются тяжелым течением АГ, рефрактерностью к стандартной гипотензивной терапии.

**Синдром мнимого избытка минералокортикоидов** – аутосомно-рецессивное заболевание возникает при мутациях в гене *HSD11B2*, локализуемом на длинном плече хромосомы 16 (16q22), приводящих к нарушению метаболизма кортизола. Клинические проявления – задержка роста, полиурия. Характеризуется нарушением метаболизма кортизола. Основные лабораторные критерии: гипокалемия, метаболический алкалоз, низкий ренин, альдостерон в норме, минералокортикоиды в норме, снижение АКТГ.

**Глюкокортикоид-опосредованный гиперальдостеронизм (псевдогиперальдостеронизм, тип 1).** Наследование аутосомно-доминантное, возникает при мутациях генов *CYP11B1* или *CYP11B2*, расположенных на длинном плече хромосомы 8. Клинические проявления – задержка роста, полиурия. Характеризуется нарушением метаболизма кортизола. Основные лабораторные критерии: гипокалиемия, метаболический алкалоз, низкий ренин, высокий альдостерон, нормализация уровня альдостерона на фоне приема глюкокортикоидов.

**Псевдоальдостеронизм, синдром Лидлла.** Наследование аутосомно-доминантное, возникает при мутациях генов, расположенных на коротком плече хромосомы 16 *SCNN1A* (12p13.31), *SCNN1B* и *SCNN1G* (16p12.2). Клинические проявления – задержка роста, полиурия. Характеризуется нарушением активности почечного амилорид-чувствительного эпителиального натриевого канала, что приводит к повышенной реабсорбции натрия и подавлению секреции альдостерона. Заболевание дебютирует очень рано. Основные лабораторные критерии: гипокалиемия, метаболический алкалоз, низкий ренин, низкий альдостерон.

**Псевдогипоальдостеронизм, тип 2, синдром Гордона.** Наследование аутосомно-доминантное, возникает при мутациях в генах *WNK4* (17q21.2), *WNK1* (12p13.3), *KLHL3* (5q31), *CUL3* (20q36.2), что приводит к нарушению функции эпителиального тиазид-чувствительного натрий-хлорного котранспортера, повышенной реабсорбции натрия и формированию объемозависимой АГ. Основные клинические проявления: задержка роста, дисгидроз, мышечная слабость, тошнота; лабо-

рационные критерии: гиперкалемия при нормальной СКФ, гиперхлоремический метаболический алкалоз, низкий ренин и альдостерон плазмы.

#### 3.7. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний

К ФР ССЗ у взрослых помимо АГ относятся курение, отягощенный семейный анамнез по ранним ССЗ, метаболические ФР – избыточная масса тела и ожирение, дислипидемия и нарушения углеводного обмена, гиперурикемия, высокая частота сердечных сокращений в покое и др. [1].

Учитывая отсутствие длительных наблюдений за подростками с АГ и ФР ССЗ, использовать критерии стратификации риска, развития сердечно-сосудистых осложнений, разработанные у взрослых, для детей не представляется возможным. Следует ограничиться только определением этих ФР для разработки программы их устранения для снижения будущего риска развития сердечно-сосудистой патологии. У детей и подростков для коррекции уровня липидов применяются немедикаментозная терапия, использование гиполипидемических лекарственных препаратов, возможно, только в случае семейной гиперлипидемии [4].

Критерии нормальных и повышенных уровней липидов у детей и подростков были опубликованы в 2011 г. в Экспертной панели рекомендаций по снижению сердечно-сосудистого риска у детей и подростков Американской ассоциации педиатров в 2011 г. [41]. Обновленные последние данные о целевых, пороговых и высоких уровнях липидов у детей и подростков представлены в Клинических рекомендациях Ассоциации практикующих педиатров США в 2019 г. (Приложение 12) [42].

##### 3.7.1. Метаболический синдром

Метаболический синдром (МС) у взрослых и детей представляет собой сочетание наиболее опасных ФР ССЗ – абдоминальное ожирение, повышенное АД/АГ, повышенный уровень триглицеридов, сниженный уровень ХС ЛПВП и нарушения углеводного обмена разной степени выраженности (от нарушенной толерантности к глюкозе до СД 2-го типа).

Абдоминальное ожирение оценивается по величине окружности талии и является необходимым (обязательным) компонентом МС. Процентили окружности талии представлены в Приложении 13 [43]. В настоящее время из-за отсутствия обновленных данных для диагностики МС у детей и подростков все еще используются критерии МС у взрослых, адаптированные для детей и подростков в 2007 г. (Приложение 14) [43]. Диагноз МС может быть установлен с 10-летнего возраста, если у ребенка или подростка имеется абдоминальное ожирение + 2 любых других указанных компонента МС [43]. До 10-летнего возраста диагноз МС не

устанавливается. Однако если помимо абдоминального ожирения у ребенка имеется АГ, отягощенный семейный анамнез по МС, СД 2-го типа, то этих детей следует отно-

сить к группе риска и исследовать показатели углеводного и липидного обмена и проводить профилактические мероприятия.

#### 4. Лечение и профилактика артериальной гипертензии

**Целью лечения АГ** является достижение устойчивой нормализации уровня АД для снижения риска развития ранних ССЗ.

##### Задачи лечения АГ:

- достижение целевого уровня АД, которое у детей до 16 лет должно быть менее значения 90-го перцентиля для данного возраста, пола и роста, а у подростков 16 лет и старше – менее 130/85 мм рт. ст.;
- улучшение качества жизни пациента;
- профилактика ПОМ или обратное развитие имеющихся в них изменений;
- профилактика ГК.

##### 4.1. Общие принципы ведения детей и подростков с артериальной гипертензией

- При выявлении у ребенка или подростка повышенного АД медикаментозная терапия не проводится. Рекомендуются немедикаментозное лечение и наблюдение.
- При выявлении у ребенка или подростка АГ 1-й степени без дополнительных ФР ССЗ медикаментозная терапия назначается при неэффективности в течение 6–12 мес немедикаментозного лечения.
- При выявлении у ребенка или подростка АГ 1-й степени и дополнительных ФР ССЗ, ХБП, СД или АГ 2-й степени медикаментозное лечение назначается одновременно с немедикаментозной терапией.
- При выявлении у ребенка или подростка стабильной АГ по данным СМАД назначается гипотензивное медикаментозное лечение в комбинации с нормализацией образа жизни и немедикаментозной терапией.
- Выбор препарата осуществляется с учетом индивидуальных особенностей пациента, возраста, сопутствующих состояний (ожирение, СД, гипертрофия миокарда ЛЖ, функциональное состояние почек, состояние вегетативной нервной системы и др.).
- Лечение начинают с минимальной дозы и только одним лекарственным препаратом, чтобы уменьшить возможные побочные эффекты. Если отмечается недостаточный гипотензивный эффект при хорошей переносимости препарата, целесообразно увеличить дозировку данного лекарственного средства. Повышение дозы проводят каждые 4 нед, желательно под контролем результатов СМАД.
- В качестве препаратов стартовой терапии у детей и подростков используют два класса гипотензивных препаратов: ингибиторы АПФ (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА).
- При отсутствии гипотензивного эффекта или плохой переносимости лекарственного средства, возникновении побочных эффектов проводится замена на препарат другого класса.
- Желательно использование препаратов длительного действия, обеспечивающих контроль АД в течение 24 ч при однократном приеме.
- При неэффективности монотерапии в средних или максимально переносимых дозах возможно применение сочетаний препаратов нескольких классов, желательно в малых дозах.
- Оценка эффективности гипотензивного лечения проводится через 8–12 нед от начала лечения.
- Оптимальная продолжительность медикаментозной терапии определяется индивидуально в каждом конкретном случае. Минимальная продолжительность медикаментозного лечения – 3 мес, предпочтительнее – 6–12 мес.
- При адекватно подобранной терапии после 3 мес непрерывного лечения возможно постепенное снижение дозы препарата вплоть до полной его отмены с продолжением немедикаментозного лечения при стабильно нормальном АД.

- Контроль эффективности немедикаментозного лечения осуществляется 1 раз в 3 мес.

##### 4.2. Немедикаментозное лечение

Немедикаментозное лечение АГ должно быть рекомендовано всем детям и подросткам с АГ и высоким нормальным АД вне зависимости от необходимости лекарственной терапии.

Немедикаментозное лечение включает в себя следующие компоненты: снижение избыточной массы тела, оптимизация физической нагрузки, отказ от курения, отказ от употребления алкоголя и энергетических напитков, рационализация питания, снижение психоэмоционального напряжения.

**Снижение избыточной массы тела.** Для оценки массы тела необходимо использовать индекс Кетле (Приложение 10). Рекомендации по контролю за массой тела должны включать оптимизацию физической активности и рационализацию питания (уменьшение калорийности суточного рациона). Снижение избыточной массы тела уменьшает уровень АД и способствует нормализации сопутствующих ФР, таких как нарушения липидного спектра, ГЛЖ, ИМТ и величина возрастной прибавки массы тела коррелируют с риском развития АГ. Кроме того, снижение ИМТ может способствовать улучшению эффекта от медикаментозной терапии [44].

**Оптимизация физической активности.** Регулярные занятия физической культурой помогают контролировать массу тела, снизить АД, а также позволяют устранить ФР ССЗ и нарушений липидного обмена, повышают уровень ХС ЛПВП, предотвращают сосудистую дисфункцию, уменьшают толщину комплекса интима–медиа – наиболее раннего маркера субклинического атеросклероза [45]. По данным метаанализа 12 РКИ установлено, что аэробная физическая нагрузка уменьшает уровни как систолического, так и диастолического давления. Показано, что снижение АД на фоне нормализации уровня физической активности ассоциируется с регрессом ГЛЖ [46]. Регулярная физическая нагрузка признана важным фактором устранения инсулинорезистентности [47].

Для поддержания хорошего состояния здоровья взрослым и детям (старше 5 лет) необходимо ежедневно уделять по 30–60 мин 3–5 дней в неделю умеренным и интенсивным динамическим (аэробным) нагрузкам и по 30 мин 3–4 раза в неделю – интенсивным физическим нагрузкам (табл. 11). Нормализация уровня физической нагрузки позволяет увеличить расход калорий (табл. 12). АГ 1-й степени при отсутствии органических поражений или сопутствующих ССЗ не может быть препятствием для занятий спортом. При этом необходимо каждые 2 мес измерять АД для оценки влияния физических упражнений на уровень АД.

Ограничения в занятиях спортом и другими видами деятельности должны касаться лишь небольшого числа лиц с АГ 2-й степени. При АГ 2-й степени ограничивается участие детей и подростков в спортивных соревнованиях. Не рекомендуются виды физической активности с выраженным статическим компонентом (тяжелая атлетика, виндсерфинг, бодибилдинг). Предпочтение должно отдаваться видам спорта с низким динамическим компонентом. Если АГ сочетается с другими ССЗ, возможность участия в соревнованиях определяется их диагнозом и тяжестью состояния.

Примеры умеренной физической активности:

- Ходьба быстрым шагом (3 км за 30 мин).
- Езда на велосипеде (8 км за 30 мин).
- Танцы в быстром темпе (продолжительность 30 мин).
- Игра в баскетбол (в течение 15–20 мин).
- Игра в волейбол (в течение 45 мин).

**Отказ от курения.** Для подростка с АГ необходим полный отказ от курения. При каждом визите пациента надо спрашивать, курит ли он. Если нет, то поддерживать его в этом, если да, то настаивать на прекращении курения. Врачу следует сообщить ребенку о негативных последствиях курения в его возрасте, подчеркнуть преимущества отказа от курения (улучшение прогноза АГ, уменьшение частоты простудных заболеваний, повышение успехов в спорте, возможность тратить деньги на более интересные вещи, улучшение внешнего вида – важный аспект для девочек). Курящие родители должны знать, что вероятность начала курения у их детей очень высока.

Врач должен рекомендовать подростку, решившему бросить курить:

- избегать ситуаций, провоцирующих курение;
- вначале раз в 2 нед, а затем по мере необходимости посещать врача для поддержания «статуса некурящего»;
- во избежание прибавки массы тела повысить физическую активность и ограничить себя в потреблении высококалорийных продуктов;
- получить поддержку со стороны родителей и сверстников в намерении бросить курить.

**Отказ от употребления алкоголя.** Рекомендуется полный отказ от употребления алкогольных напитков.

**Рационализация питания.** Диетотерапия АГ является необходимым компонентом комплексного лечения и направлена на нормализацию АД с помощью понижения возбудимости центральной нервной системы, улучшения функционального состояния почек и коры надпочечников и, тем самым, нормализации водно-солевого баланса и тонуса сосудов (табл. 13).

Основные подходы к построению диетического рациона:

- обеспечение физиологических потребностей детей в энергии и основных пищевых веществах: белках, жирах, углеводах в соответствии с возрастом;

- включение в рацион необходимого количества всех эссенциальных элементов пищи (незаменимых аминокислот, полиненасыщенных жирных кислот, пищевых волокон, витаминов, минеральных веществ);
- оптимальный жировой состав рациона с ограничением насыщенных жиров, с содержанием растительных жиров не менее 30% от общего содержания жиров в диете, оптимальным соотношением омега-3 и омега-6 ненасыщенных жирных кислот (1:4);
- изменение состава углеводов пищи с учетом гликемического индекса продуктов и содержания в них пищевых волокон;
- ограничение потребления натрия, оптимизация его соотношения с калием в соответствии с возрастными физиологическими потребностями;
- формирование рационального режима питания у больных АГ.

В ряде исследований продемонстрировано, что уменьшение употребления сахара и легкоусвояемых углеводов, увеличение употребления овощей и фруктов (не менее 400 г в суточном рационе) и пищевых волокон способствует снижению АД [48]. Особенное значение эти рекомендации приобретают для больных СД, МС [49]. Получена отчетливая корреляция между употреблением соли и уровнем АД. Ограничение соли до 2 г/сут ассоциируется со снижением давления, особенно у лиц с избыточной массой тела [50]. Очень важно создание устойчивой мотивации для приверженности рациональной диете, особенно у пациентов с избыточной массой, так как установлено, что уменьшение массы тела позволяет достоверно снизить показатели АД и способствует усилению медикаментозного воздействия на лиц с АГ [51, 52].

#### 4.3. Лечение вегетативных нарушений

Лечение вегетативных нарушений включает немедикаментозные воздействия:

- массаж;
- иглорефлексотерапия;
- водные процедуры (ванны углекислые, сульфидные, жемчужные; душ Шарко, циркулярный душ);
- психофизиологический тренинг;

**Таблица 11. Характеристика видов спорта в зависимости от выраженности динамического компонента**

Table 11. Characteristics of sport disciplines depending on severity of dynamic component

Низкий динамический компонент	Умеренный динамический компонент	Высокий динамический компонент
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Бобслей</li> <li>• Разные виды метания снарядов</li> <li>• Гимнастика</li> <li>• Карате, дзюдо</li> <li>• Санный спорт</li> <li>• Альпинизм</li> <li>• Водные лыжи</li> <li>• Тяжелая атлетика</li> <li>• Виндсерфинг</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Бодибилдинг</li> <li>• Рестлинг</li> <li>• Горные лыжи</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Бокс (не рекомендуется)</li> <li>• Велосипед</li> <li>• Десятиборье</li> <li>• Коньки</li> <li>• Гребля</li> </ul>

**Таблица 12. Физическая активность и расход калорий**

Table 12. Physical activity and calories expenditure

Вид физической активности	Расход энергии (ккал/ч)
Работа по дому	300
Настольный теннис	250
Ходьба	350–450
Танцы	350–450
Баскетбол	370–450
Работа в саду и огороде	300–500
Футбол	600–730
Плавание	580–750
Бег	740–920

**Таблица 13. Рекомендации по диете для детей и подростков с АГ**

Table 13. Guidelines on diet for children and adolescents with AH

Продукт	Количество приемов в день
Фрукты и овощи	4–5
Обезжиренные молочные продукты	≥2
Цельные злаки	6
Рыба, домашняя птица, нежирные сорта мяса	<2
Масло растительное и жиры	2–3
Бобовые культуры, орехи	1
Дополнительный сахар и конфеты (в том числе с сахарозаменителями)	<1
Соль, суммарное содержание в продуктах	<2300 мг/сут

- медикаментозное лечение может включать назначение ноотропных и вегетотропных препаратов с седативным действием (гопантеновая кислота – Пантогам, Магне В6).

Рандомизированные клинические исследования по применению медикаментов-вегетокорректоров для лечения АГ отсутствуют.

#### 4.4. Медикаментозная гипотензивная терапия

Достижение целевого уровня АД предотвращает ПОМ и уменьшает риск потенциальных ССЗ в дальнейшей жизни. При отсутствии ПОМ целевой показатель АД должен соответствовать 95-му перцентилю, однако при наличии признаков ПОМ или высокой концентрации других ФР ССЗ (избыточная масса тела, дислипидемия, инсулинорезистентность) уровень АД должен соответствовать 90-му перцентилю [5, 7].

Использование АГП у детей и подростков осложнено недостаточной научной базой данных, касающихся эффективности лекарственных препаратов и особенностей их фармакокинетики у детей, а также отсутствием рекомендаций со стороны производителей лекарств по применению многих препаратов в детском и подростковом возрасте. К настоящему

Таблица 14. Рекомендуемые АГП для лечения АГ у детей и подростков

Table 14. Recommended antihypertensive medications for AH treatment in children and adolescents

Класс лекарственных препаратов	Препарат	Уровень доказательности	Стартовая доза (суточная)	Максимальная доза
ИАПФ	Каптоприл	РКИ, серия исследований	0,3–0,5 мг/кг в сутки, 2–3 приема	6 мг/кг/сутки, до 40 мг/сут
	Эналаприл	РКИ	0,08 мг/кг в сутки, 1 прием	0,6 мг/кг в сутки
	Фозиноприл	РКИ	0,1–0,6 мг/кг в сутки, 1 прием	40 мг/сут
	Лизиноприл	РКИ	0,1 мг/кг в сутки, 1 прием	0,6 мг/кг в сутки, до 40 мг/сут
	Рамиприл	РКИ	1,5 мг/м <sup>2</sup> в сутки, 1 прием	6 мг/м <sup>2</sup> в сутки, до 20 мг/сут
БРА	Лозартан	РКИ	0,7 мг/кг в сутки, до 50 мг, 1–2 приема	1,4 мг/кг в сутки, до 100 мг/сут
	Ирбесартан	РКИ	75–150 мг/сут, 1 прием	300 мг/сут
	Валсартан	РКИ	0,4 мг/кг в сутки, до 40 мг, 1 прием	40–80 мг/сут
	Кандесартан	РКИ	0,16 мг/кг в сутки, 1 прием	0,5 мг/кг в сутки
β-АБ	Метопролол	РКИ	0,5–1,0 мг/кг в сутки, 1–2 приема	2 мг/кг в сутки
	Бисопролол	РКИ	2,5 мг/сут, 1 прием	10 мг/сут
БКК (дигидропиридиновые)	Амлодипин	РКИ	0,06–0,3 мг/кг в сутки, 1 прием	5–10 мг/сут
	Фелодипин	РКИ, мнение экспертов	2,5 мг/сут, 1 прием	10 мг/сут
	Нифедипин замедленного высвобождения	Серия исследований, мнение экспертов	0,25–0,5 мг/кг в сутки, 1–2 приема	3 мг/кг в сутки, до 120 мг/сут
Диуретики	Гидрохлоротиазид	Мнение экспертов	0,5–1,0 мг/кг в сутки, 1 прием	3 мг/кг в сутки, до 25 мг/сут
	Хлорталидон	Мнение экспертов	0,3 мг/кг в сутки, 1 прием	2 мг/кг в сутки, до 50 мг/сут
	Индапамид замедленного высвобождения	Серия исследований, мнение экспертов	1,5 мг/сут, 1 прием	1,5 мг/сут
	Эплеренон	РКИ	25 мг/сут, 2–3 приема	100 мг/сут

времени выполнен ряд рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований, в которых показано, что гипотензивные препараты основных классов эффективны для снижения АД и обладают минимальными побочными эффектами [5, 7].

В настоящее время для лечения АГ у детей и подростков рекомендуется большое число АГП 5 основных групп:

1. ИАПФ.
2. БРА.
3. Блокаторы кальциевых каналов – БКК (дигидропиридиновые – ДБКК).
4. Тиазидные диуретики.
5. β-Адреноблокаторы (АБ).

Дозировки основных лекарственных средств, используемых в лечении детей и подростков с АГ и рекомендуемых на основании результатов РКИ, серии исследований, а также мнения экспертов, представлены в табл. 14. Существуют единичные исследования, в ходе которых сравнивалась эффективность препаратов разных классов, при этом не было выявлено существенных различий при использовании ИАПФ и БРА [53, 54]. Длительные исследования по безопасности гипотензивных средств у детей и их влиянию на развитие сердечно-сосудистых осложнений отсутствуют [5, 7]. Предпочтение следует отдавать препаратам длительного действия (с 24-часовым контролем АД). Применение других АГП для лечения первичной АГ (не-ДБКК, петлевые диуретики, калийсберегающие диуретики, α-АБ, вазодилаторы, препараты центрального действия) в настоящее время не рекомендуется. Эти препараты могут использоваться при лечении некоторых вторичных АГ.

Перед началом медикаментозного лечения необходимо получить информированное согласие на применение медикаментозных препаратов родителей и самого ребенка, если ему исполнилось 15 лет.

**ИАПФ.** Препараты являются высокоэффективными, безопасными препаратами с кардиопротективным действием и положительным влиянием на функцию почек.

Одним из первых РКИ, посвященных применению ИАПФ для лечения АГ у детей, было исследование с препаратом эналаприл. Использовались дозировки от 2,5 до 20 мг для де-

тей массой менее 50 кг и от 5 до 40 мг для подростков с массой более 50 кг. Было доказано достоверное снижение как САД, так и ДАД. Результаты исследования позволили рекомендовать применение препарата у детей уже с первых месяцев жизни [55]. Как правило, ИАПФ применяются у детей 6 лет и старше и с уровнем клубочковой фильтрации 30 мл/мин и более.

*Основные побочные эффекты:* гипотония первой дозы, гиперкалиемия, сухой кашель, азотемия, отек Квинке. Побочные эффекты встречаются достаточно редко, они аналогичны таковым у взрослых пациентов и характеризуются гипотонией и головокружениями (в 1,7% случаев), головной болью (в 3%), гиперкалиемией, повышением содержания креатинина в крови, крайне редко – острыми почечными повреждениями и ангионевротическими отеками, что опосредовано повышением уровня брадикинина [55]. Вместе с тем кашель у детей встречается гораздо реже, чем у взрослых пациентов [56].

*В настоящее время ИАПФ являются препаратами первого выбора в лечении АГ в детском и подростковом возрасте.*

#### УУР I, УДД В.

В то же время следует помнить, что в ряде случаев ИАПФ не могут полностью подавить избыточную активность РААС, так как 70% ангиотензина синтезируется с помощью других ферментов (химаза, катепсин). Это объясняет феномен ускользания антигипертензивного действия ИАПФ, особенно на фоне высококалорийной диеты.

*Противопоказания:* гиперкалиемия, стеноз почечных артерий двусторонний, следует помнить о возможном тератогенном эффекте этих лекарственных средств, их применение у сексуально активных девочек-подростков возможно только на фоне безопасной и надежной контрацепции.

*Особые показания:* СД, МС, ГЛЖ, хронические заболевания почек, протеинурия.

*Особые замечания:* контроль калия, креатинина крови, контроль лейкоцитарной формулы крови каждые 8 нед лечения, при лечении девочек-подростков тест на беременность каждые 8 нед лечения.

**Используемые препараты:** каптоприл, эналаприл, фозиноприл, лизиноприл, рамиприл.

**БРА.** Наибольшее количество рандомизированных клинических исследований по лечению АГ у детей и подростков было посвящено эффективности и безопасности применения БРА. Препараты этого класса ингибируют вазоконстрикцию, уменьшают ГЛЖ, снижают протеинурию и при этом хорошо переносятся пациентами. Показана эффективность лозартана [53], валсартана [57], кандесартана [58] для снижения АД (на 6–13 мм рт. ст.) у детей с АГ. Получены данные о возможном применении валсартана у детей с 6-месячного возраста, причем не выявлены отличия при назначении низких и высоких доз [57]. Важным следует считать нефропротективное действие кандесартана, на фоне приема которого продемонстрировано снижение степени протеинурии [58, 59]. Побочные эффекты при использовании БРА регистрировались достаточно редко: гипотония и головокружения (у 1,3% пациентов), головная боль (у 1,7%), гиперкалиемия (менее чем у 1%) [55].

*Основные побочные эффекты, противопоказания, особые показания и особые замечания* совпадают с таковыми для ИАПФ. Однако в отличие от ИАПФ БРА не вызывают кашель. Применение БРА (из-за их тератогенного эффекта) у сексуально активных девочек-подростков возможно также только на фоне безопасной и надежной контрацепции.

#### УУР I, УДД В.

**Используемые препараты:** лозартан, ирбесартан, кандесартан, валсартан.

**БКК (ДБКК).** В настоящее время при лечении АГ у детей и подростков могут использоваться пролонгированные ДБКК (амлодипин, фелодипин, нифедипин замедленного высвобождения). В клинических исследованиях получены данные об их эффективности в основном у детей старше 6 лет. Так, продемонстрированы эффективность и безопасность амлодипина, установлено выраженное дозозависимое снижение САД и ДАД. Эффект не зависел от пола, расы, периода полового созревания, препарат хорошо переносился [60]. В исследовании, посвященном действию фелодипина, была показана меньшая степень снижения АД, но препарат также хорошо переносился [61].

*Основные побочные эффекты:* головокружение, гиперемия лица, периферические отеки, желудочно-кишечные расстройства, сердцебиение, мышечная слабость, лабильность настроения.

*Противопоказания:* беременность, выраженный стеноз устья аорты.

*Особые показания:* изолированная систолическая АГ, МС, ГЛЖ.

*Особые замечания:* рекомендуются регулярная оценка эмоционального состояния пациента, оценка мышечного тонуса.

#### УУР I, УДД В.

**Используемые препараты:** амлодипин, фелодипин, нифедипин замедленного высвобождения.

**Диуретики.** Диуретики используются для лечения АГ у детей и подростков в течение длительного времени, тем не менее рандомизированных клинических исследований с этими препаратами у данной категории пациентов не проводилось, имеются только серии исследований и мнение экспертов. Как правило, диуретики назначают в комбинации с медикаментами из других групп (ИАПФ, БРА, БКК). Тиазидные диуретики в качестве антигипертензивных средств применяют в низких дозах, высокие дозы не используют из-за возможности развития осложнений и побочных метаболических эффектов [62].

*Основные побочные эффекты:* гипокалиемия, гиперурикемия, гиперлипидемия, гипергликемия, нарушение потенции у юношей, ортостатическая гипотония. В связи с возможностью возникновения побочных эффектов необходим ежемесячный контроль ЭКГ, уровня калия, глюкозы, липидов крови.

*Особые показания:* ожирение, изолированная систолическая АГ.

*Особые замечания:* применять с осторожностью в связи с возможностью возникновения побочных эффектов, необходим контроль уровня калия, глюкозы, липидов крови, контроль ЭКГ каждые 4 нед лечения.

#### УУР IIa, УДД С.

**Используемые препараты:** гидрохлоротиазид, хлорталидон, индапамид замедленного высвобождения.

Отдельно следует отметить возможность использования селективного антагониста альдостерона эплеренона. В исследовании, посвященном применению эплеренона в качестве монотерапии АГ у детей и подростков, достоверное снижение АД было выявлено только при приеме высоких доз препарата – более 50 мг [63].

**β-АБ.** Ранее считалось, что β-АБ наряду с тиазидными диуретиками являются основными препаратами для лечения АГ у детей и подростков. В ходе РКИ были показаны эффективность и безопасность пропранолола, метопролола сукцината для лечения гипертензии у детей и подростков [64], а также бисопролола в комбинации с низкими дозами гидрохлоротиазида (6,25 мг). В настоящее время в связи с уточнением побочных эффектов этих препаратов их применение у детей и подростков ограничено [5, 7]. Неблагоприятным следует считать назначение β-АБ в комбинации с диуретиками, так как они способствуют развитию новых случаев СД и предрасполагают к формированию МС. Основным показанием для использования β-АБ у детей и подростков в настоящее время являются выраженная тахикардия и гиперсимпатикотония [5, 7]. Предпочтение следует отдавать препаратам длительного действия с минимальными неблагоприятными метаболическими эффектами (метопролол, бисопролол) [65]. Применение других β-АБ в настоящее время не рекомендуется. β-АБ могут по показаниям назначаться при лечении вторичных гипертензий, как правило, в сочетании с препаратами других групп.

**Используемые препараты:** метопролол, бисопролол.

**Комбинированная терапия.** При лечении АГ у взрослых пациентов рекомендуется использовать комбинированную терапию (предпочтительно в виде фиксированных комбинаций) [1]. Монотерапия рекомендуется только у пациентов с АГ и низким риском сердечно-сосудистых осложнений. Комбинированная терапия обладает целым рядом преимуществ: потенцирование антигипертензивного эффекта, компенсация контррегуляторных механизмов, уменьшение числа побочных эффектов и улучшение переносимости лечения и др. Комбинированная терапия позволяет использовать более низкие дозы препаратов, она более экономична, а также заметно повышает приверженность лечению.

Наиболее часто используются фиксированные комбинации ИАПФ или БРА с диуретиками или БКК [1, 2].

К сожалению, до настоящего времени рандомизированные клинические исследования по применению фиксированных комбинаций в детской практике отсутствуют. При лечении АГ у детей и подростков предпочтение отдается монотерапии.

#### 4.5. Лечение резистентной артериальной гипертензии

Согласно современным представлениям АГ классифицируется как резистентная, если уровень АД остается выше целевых значений, несмотря на прием 3 и более АГП (в оптимальных дозах), один из которых – диуретик. В детской практике резистентная АГ наиболее часто возникает на фоне симптоматических форм и развивается на фоне следующих заболеваний: обструктивное апноэ во сне, первичный альдостеронизм, ХБП, вазоренальная АГ, феохромоцитомы, синдром Кушинга, коарктация аорты. Кроме того, существуют моногенные формы АГ. Крайне важно своевременно диагностировать непосредственную причину гипертензии.

Тактика лечения резистентной АГ у детей аналогична таковой у взрослых. Исследованиями последних лет установлено, что высокоэффективно подключение спиронолактона в составе комбинированной терапии из трех групп гипотензивных препаратов (БКК + БРА или ИАПФ + диуретик) [66, 67].

Для лечения резистентной АГ на фоне гиперреактивности симпатoadrenalовой системы у взрослых пациентов в ряде случаев используются блокаторы имидазолиновых рецепто-

Таблица 15. Экстренная/неотложная антигипертензивная терапия

Table 15. Emergency/acute antihypertensive therapy

Лекарственное средство	Класс	Тип введения	Дозировка	Начало действия	Примечание
Гидралазин	Прямой вазодилатор	Внутривенно медленно	0,1–0,2 мг/кг	В первые минуты	Тахикардия, гипотония
Нитропруссид натрия	Прямой вазодилатор	Внутривенно медленно	0,5–8 мкг/кг в минуту	В первые секунды	Может вызвать интоксикацию тиоцианатами, инактивация которых происходит при солнечном свете
Нитроглицерин	Прямой вазодилатор	Внутривенно медленно	0,1–2 мкг/кг в минуту	1–2 мин	Может вызвать метгемоглобинемию, расширение сосудов преимущественно венозного русла – эффективен при сердечной недостаточности, эффективность применения у детей не установлена
Лабеталол (не зарегистрирован в Российской Федерации)	$\alpha$ - и $\beta$ -АБ	Внутривенно медленно	0,25–3 мг/кг в час	5–10 мин	Противопоказан при бронхиальной астме, сердечной недостаточности, может вызвать брадикардию
Никардипин	БКК	Внутривенно медленно	1–3 мкг/кг в минуту	В первые минуты	Рефлекторная тахикардия
Клонидин	$\alpha_2$ -Адреномиметик центрального действия	Внутривенно болюсно	2–6 мкг/кг разовая доза	10 мин	Сухость во рту, седативное действие, возвратная АГ
Эсмолол	$\beta$ -АБ	Внутривенно медленно	100–500 мкг/кг в минуту	В первые секунды	Противопоказан при бронхиальной астме, может вызвать брадикардию
Эналаприлат	ИАПФ	Внутривенно болюсно	0,005–0,01 мг/кг разовая доза	15 мин	Противопоказан при подозрении на двусторонний стеноз почечных артерий
Фуросемид	Петлевой диуретик	Внутривенно болюсно	0,5–5 мг/кг разовая доза	В первые минуты	Гипокалиемию. Эффективен при перегрузке объемом (гиперволемию)
Урапидил	Блокатор периферических $\alpha_2$ -адренорецепторов и центральный агонист серотониновых 5-НТ1А-рецепторов	Внутривенно медленно	Начальная доза: 0,5–4,0 мг/кг в час, поддерживающая доза: 0,2–2,0 мг/кг в час	1–5 мин	Может оказывать седативное действие, вызывать чувство сердцебиения, тошноту
Нифедипин	БКК	Внутрь	0,25 мг/кг разовая доза	20–30 мин	Может вызвать непредсказуемую гипотензию, рефлекторную тахикардию
Исрадиксин	БКК (L-тип)	Внутрь	0,05–0,1 мг/кг разовая доза	1 ч	Более высокие дозы могут вызвать падение АД > 25%
Каптоприл	ИАПФ	Внутрь	0,1–0,2 мг/кг разовая доза	10–20 мин	Противопоказан при подозрении на двусторонний стеноз почечных артерий
Миноксидил	Прямой вазодилатор	Внутрь	0,1–0,2 мг/кг разовая доза	5–10 мин	Задержка жидкости
Фентоламин	$\alpha$ -АБ	Внутривенно медленно	2–10 мг разовая доза	Кратковременное действие	Применяется при феохромоцитоме и передозировке наркотических препаратов. Вызывает тахикардию, тошноту, рвоту

ров, в частности моксонидин. Препарат обладает благоприятным метаболическим эффектом, уменьшая инсулинорезистентность, повышая толерантность к глюкозе, благоприятно действует на показатели липидного обмена. Гипотензивный эффект увеличивается при сочетании с диуретиками [68]. До настоящего времени РКИ по применению препарата у детей не проводилось.

Тактика ведения пациентов с резистентной АГ с частыми ГК также может включать назначение неселективных АБ, воздействующих на  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторы [5, 7]. Для лечения феохромоцитомы при подготовке к хирургическому удалению опухоли могут использоваться неселективные  $\alpha$ -АБ, такие как феноксифензамин, пророксан, вызывающие длительную блокаду  $\alpha$ -адренорецепторов. Однако их прием сопровождается побочными эффектами (тахикардия, аритмии). Селективные  $\alpha_1$ -АБ (доксазозин) обладают пролонгированным действием, могут применяться 1 раз в день [7].

#### 4.6. Лечение неотложных состояний (гипертонических кризов)

**ГК** – это внезапное тяжелое состояние, обусловленное резким повышением АД. ГК чаще всего возникают при симптоматических АГ (острый гломерулонефрит, системные заболевания соединительной ткани, реноваскулярная патология, феохромоцитомы, черепно-мозговые травмы и др.).

Выделяют ГК двух типов:

- первый тип – осложненный ГК, характеризуется внезапным резким подъемом АД с возникновением симптомов со стороны органов-мишеней (центральная нервная система, сердце, почки);
  - второй тип – неосложненный ГК, протекает как симпатоадреналовый пароксизм с бурной вегетативной симптоматикой.
- Клиническая картина ГК характеризуется внезапным ухудшением общего состояния, подъемом САД (чаще более 150 мм рт. ст.) и/или ДАД (более 95 мм рт. ст.), резкой головной болью.

У пациента возможны головокружение, нарушение зрения (пелена перед глазами, мелькание мушек), тошнота, рвота, озноб, бледность или гиперемия лица, ощущение страха. В случаях осложненного ГК может возникнуть гипертоническая энцефалопатия – головная боль, изменение психического статуса, судороги или расстройства зрения.

**Основная цель** купирования ГК – контролируемое снижение АД до безопасного уровня для предотвращения осложнений. Из-за опасности возникновения резкой артериальной гипотензии и вторичного повреждения мозга не рекомендуется быстро снижать АД. В течение первых 6–12 ч следует снижать среднее АД на 25% от исходного уровня, в течение суток еще на 30%, затем в течение 48–72 ч целесообразно нормализовать АД – до 95-го перцентилля (если гипертензия не сопровождается ПОМ) или до 90-го перцентилля (если АГ сопровождается поражением внутренних органов или гипертонической энцефалопатией). Очень медленно следует снижать АД при гипертонической энцефалопатии и, напротив, достаточно быстро при патологии аорты (расслаивающейся аневризме, коарктации).

Для купирования ГК необходимо:

- создание максимально спокойной обстановки;
- применение гипотензивных препаратов;
- седативная терапия.

Для купирования ГК у детей могут быть использованы следующие группы гипотензивных препаратов: вазодилататоры,  $\alpha$ -АБ,  $\beta$ -АБ, БКК, диуретики. При гипертоническом осложненном кризе для экстренной медицинской помощи следует использовать внутривенный путь введения препаратов (внутривенные инфузии или болюсное введение), а при кризе без ПОМ и осложнений оказывается неотложная медицинская помощь, более целесообразно использование пероральных средств [3, 5]. Препараты, используемые для лечения ГК, представлены в табл. 15.

### Вазодилататоры

**Гидралазин** – вазодилататор прямого действия, наиболее эффективен при внутривенном введении, при этом достигается немедленный эффект, при внутримышечном введении эффект наступает через 15–30 мин. Используется в начальной дозе 0,1–0,2 мг/кг внутривенно или внутримышечно каждые 4 ч. При отсутствии эффекта доза может быть увеличена до 0,4 мг/кг на введение. При отсутствии жизнеугрожающих осложнений возможно назначение препарата для купирования криза внутрь в дозе 0,25 мг/кг на прием до 25 мг на прием каждые 6–8 ч. При отсутствии эффекта доза может быть увеличена каждые 6 ч до максимальной 1,5 мг/кг. К побочным эффектам препарата относят тахикардию и ортостатическую гипотензию.

**Нитропруссид натрия** – артериолярный и венозный дилататор. Он увеличивает почечный мезентериальный и коронарный кровоток, оказывая минимальное воздействие на сердечный выброс, контролирует АД при внутривенном введении. Начальная доза у детей и подростков с ГК с жизнеугрожающими проявлениями составляет 0,3–3 мкг/кг в минуту с постепенным повышением до 8–10 мкг/кг в минуту. При длительном применении (>72 ч) или почечной недостаточности возможно возникновение метаболического ацидоза.

**Миноксидил** – один из наиболее мощных вазодилататоров прямого действия. Уменьшает периферическое сосудистое сопротивление, снижает САД и ДАД, увеличивает сердечный выброс, уменьшает нагрузку на миокард. Для купирования ГК без жизнеугрожающих проявлений препарат назначают внутрь в дозе 0,1–0,2 мг/кг на прием до 10 мг на прием каждые 8–12 ч.

### $\alpha$ -Адреноблокаторы и $\beta$ -адреноблокаторы

**Фентоламин** – неселективный  $\alpha$ -АБ, вызывает кратковременную и обратимую блокаду как постсинаптических  $\alpha_1$ -адренорецепторов, так  $\alpha_2$ -адренорецепторов. Фентоламин является эффективным АГП с кратковременным действием. Препарат применяется для лечения ГК при феохромоцитоме

в сочетании с  $\beta$ -АБ (как альтернатива лабеталолу, не зарегистрированному в РФ) и при передозировке наркотиков. Побочные эффекты связаны с блокадой  $\alpha_2$ -адренорецепторов (сердцебиение, синусовая тахикардия, тахиаритмии, тошнота, рвота, диарея и др.). Фентоламин вводится внутривенно капельно или медленно струйно в 20 мл физиологического раствора хлористого натрия (2 мг, но не более 10 мг, каждые 5 мин) до нормализации АД.

**Лабеталол** –  $\alpha$ - и  $\beta$ -АБ. Препарат оказывает антигипертензивное действие как за счет влияния на рецепторы в периферических сосудах, так и за счет центральных механизмов. Для купирования криза препарат можно вводить в виде болюса 0,2–1,0 мг/кг на введение, но не более 40 мг или в виде внутривенной инфузии: 0,25–3,0 мг/кг в час. Относительными противопоказаниями для применения препарата является бронхиальная астма и тяжелая застойная сердечная недостаточность.

**Эсмолол** является селективным  $\beta_1$ -АБ ультракороткого действия, не обладает внутренней симпатикомиметической и мембраностабилизирующей активностью. Гипотензивный эффект препарата обусловлен отрицательным хроно- и инотропным действием, снижением сердечного выброса и общего периферического сосудистого сопротивления. При внутривенном введении эффект наступает через 5 мин. Из-за опасности побочных эффектов предпочтительна внутривенная инфузия препарата со скоростью 100–500 мкг/кг в минуту. Период полураспада препарата равен 9 мин. Побочное действие: гипотензия, выраженная брадикардия, снижение сократительной функции миокарда, отек легких.

### Блокаторы кальциевых каналов

**Нифедитин** является эффективным препаратом для купирования ГК. Ингибирует вход ионов кальция в клетки гладких мышц сосудистой стенки, уменьшает их способность к сокращению. В результате происходит расширение периферических артерий и артериол. Препарат применяется сублингвально или перорально в дозе 0,25 мг/кг. Эффект развивается на 6-й минуте, достигая максимума к 60–90-й минуте. Побочными эффектами являются тахикардия, стенокардия, гиперемия лица, отек голеностопных суставов.

**Никардипин** – БКК дигидропиридинового ряда. Вызывает расширение периферических и коронарных сосудов. Для купирования криза вводится в виде болюса 30 мкг/кг, но не более 2 мг на введение. Возможна внутривенная инфузия 0,5–4 мкг/кг в минуту. Препарат может вызвать рефлекторную тахикардию и повысить концентрацию такролимуса и циклоспорина в плазме крови.

**Исрадипин** – БКК дигидропиридинового ряда. Гипотензивный эффект сопровождается рефлекторной тахикардией, которая маскирует отрицательный инотропный эффект. Обладает мочегонными свойствами. Антигипертензивное действие сохраняется до 12 ч после однократного приема. При приеме внутрь всасывается на 95%, но биодоступность с учетом первого прохождения через печень составляет 15–24%. Для снижения значительного повышенного АД применяют препарат внутрь в дозе 0,05–0,1 мг/кг до 5 мг на прием каждые 6–8 ч. Побочные эффекты – тахикардия, стенокардия и ортостатическая гипотензия.

### Диуретики

**Фуросемид** вводится внутривенно в дозе 1–3 мг/кг в зависимости от клинической ситуации. Является эффективным средством снижения давления у пациентов с сердечной недостаточностью и отеком легких.

### Препараты центрального действия

**Клонидин** – агонист центральных  $\alpha_1$ -адренорецепторов. Снижает возбудимость сосудодвигательного центра и вызывает расширение периферических сосудов и некоторое снижение сердечного выброса. Оказывает также седативное действие. Побочные эффекты: сухость во рту, слабость и сонли-



**Таблица 16. Лечение моногенных форм АГ**  
**Table 16. Treatment of monogenous AH forms**

Моногенные формы АГ	Ген/наследование	Лечение
Синдром мнимого избытка минералокортикоидов	HSD11b2 Аутосомно-рецессивный	Амилорид Спиронолактон Эплеренон
Глюкокортикоид-опосредованный гиперальдостеронизм	CYP11B2/CYP11B1 Аутосомно-доминантный	Низкие дозы глюкокортикоидов (дексаметазон) Амилорид Триамтерен
Псевдоальдостеронизм, синдром Лиддла	SCNN1B/SCNN1G Аутосомно-доминантный	Амилорид Триамтерен Ограничение соли
Псевдогипоальдостеронизм 2-го типа, синдром Гордона	KLHL3, CUL3, WNK1, WNK4 Аутосомно-доминантный	Гипотиазид
Врожденная адrenaловая гиперплазия	CYP21A2/CYP11B1 Аутосомно-доминантный	Спиронолактон Эплеренон Дексаметазон

вость. При длительном постоянном приеме вызывает привыкание. Для купирования криза назначается внутрь или под язык 2–6 мг/кг на прием максимально до 0,3 мг на прием каждые 6–8 ч.

#### 4.7. Лечение артериальной гипертензии в особых группах пациентов

##### Особенности терапии нефрогенной АГ

У пациентов с ХБП необходимо регулярно контролировать уровень АД. Обнаружение у пациента с патологией почек высокого нормального уровня АД является показанием к немедикаментозной терапии. При диагностике АГ рекомендуется немедикаментозная и медикаментозная гипотензивная терапия. Принципы немедикаментозной терапии нефрогенной АГ соответствуют таковым при эссенциальной АГ. Детям с нефрогенной АГ (исключая пациентов с сольтеряющими формами болезней почек), особенно на фоне гиперволемии, необходимо соблюдать диету с пониженным содержанием соли: избегать подсаливания пищи во время приготовления и во время еды, использовать продукты с содержанием соли менее 0,5 г/100 г продукта. Целью гипотензивной терапии у пациентов с ХБП является снижение уровня АД <90-го перцентили по полу, возрасту, росту для детей до 16 лет и менее 130/80 мм рт. ст. – для пациентов 16 лет и старше. При хорошей переносимости гипотензивной терапии у пациентов младше 16 лет уровень АД может быть снижен ниже 75-го перцентили при протеинурических вариантах нефропатий и ниже 50-го перцентили при протеинурических вариантах. Для пациентов 16 лет и старше с протеинурическими вариантами патологии почек уровень среднесуточного АД (по данным СМАД) может быть снижен до 125/75 мм рт. ст. Необходимо помнить, что пациенты не должны иметь эпизоды гипотензии, регистрируемые как при разовых измерениях, так и по данным СМАД.

При острых заболеваниях почек, особенно в случаях развития острого почечного повреждения, уровень АД не должен превышать 90-го перцентили по полу, возрасту, росту для детей до 16 лет и 130/80 мм рт. ст. – для пациентов 16 лет и старше.

Выбор препарата стартовой терапии определяется возрастом ребенка, характером почечной патологии, расчетной СКФ, волемическим и электролитным статусом пациента, наличием сопутствующих заболеваний. Дозы гипотензивных препаратов должны быть скорректированы по СКФ. В терапии АГ при ХБП препаратами выбора являются блокаторы РААС (ИАПФ, БРА) за исключением случаев с наличием абсолютных противопоказаний: гиперкалиемия ( $K^+ > 5,5$  ммоль/л), двусторонний стеноз почечных артерий, стеноз почечной артерии единственной почки [69]. Лечение проводится под контролем уровней креатинина, калия крови каждые 5–10 дней от момента назначения и повышения дозы препарата. При повышении креатинина крови 25% и менее от исходного на фоне терапии динамический контроль креатинина и калия крови проводят

через 4–6 дней: при дальнейшем нарастании креатинина крови в динамике необходимо снизить дозу/отменить препарат. Повышение креатинина крови более 25% от исходного, калия крови более 5,5 ммоль/л требует снижения дозы/отмены препарата с контролем креатинина и калия крови через 4–6 дней.

У новорожденных и детей первых месяцев жизни, пациентов с СКФ <30 мл/мин, с наличием гиповолемии или высоким риском ее развития (выраженный отечный синдром на фоне гипоальбуминемии, диарея, полиурия, высокодозовая диуретическая терапия) препаратами выбора являются БКК. Гиповолемия характерна для детей с обострением нефротического синдрома, полиурией (тубулопатии, поликистозная болезнь почек, тубулоинтерстициальный нефрит).

В случае нефрогенной АГ, сопровождающейся гиперволемией (ренальная острая почечная недостаточность и острое почечное повреждение, острая фаза гломерулонефрита, сопутствующая сердечная недостаточность), используются диуретики. Гиперволемия характеризуется тахикардией, повышением амплитуды пульсации яремных вен, респираторными нарушениями, гипертермией конечностей.

У детей со стероидиндуцированной АГ (терапия стероидами) и выраженной тахикардией препаратами выбора (при неэффективности блокаторов РААС) являются  $\beta$ -АБ.

Лечение нефрогенной АГ проводится согласно общепринятым принципам: от монотерапии – к комбинированному лечению, от низких терапевтических доз – к средне-высоким. Рекомендуемые комбинации препаратов: ИАПФ/БРА + БКК, ИАПФ/БРА + диуретики (особенно у подростков и у пациентов с тенденцией к гиперкалиемии); менее эффективно сочетание ИАПФ/БРА +  $\beta$ -АБ; не показано использование комбинации ИАПФ + БРА.

Терапия в эффективных дозах должна быть продолжена под контролем уровня АД на протяжении всего периода сохранения ФР, способствующих развитию АГ, но не менее 3 мес. Коррекция доз гипотензивных препаратов осуществляется с учетом уровня АД в разовых измерениях/по СМАД, СКФ, калия крови. Объем гипотензивной терапии пересматривается при изменении параметров физического развития ребенка (масса тела, рост), устранении/возникновении провоцирующих факторов (иммуносупрессивная терапия), изменении активности заболевания, коррекции коморбидных состояний, но не реже 1 раза в 3 мес.

##### Лечение моногенных форм АГ

В табл. 16 представлены препараты для лечения моногенных форм.

#### 4.8. Принципы диспансерного наблюдения

Диспансеризация – это метод активного динамического наблюдения за состоянием здоровья населения, в том числе детей и подростков. Диспансерному наблюдению подлежат все дети и подростки с отягощенной наследственностью по ГБ, высоким нормальным АД и АГ.

*Диспансеризация включает в себя следующие мероприятия:*

- постановку на медицинский учет всех лиц детского и подросткового возраста с отягощенной наследственностью по ГБ, высоким нормальным АД и АГ;
  - периодическое медицинское обследование этих лиц с целью предупреждения прогрессирования АГ;
  - проведение комплекса оздоровительных и лечебных мероприятий, направленных на нормализацию АД;
  - проведение врачебно-профессиональной консультации и профориентации детей и подростков с АГ с учетом их пола и возраста.
- Дети и подростки с отягощенной наследственностью по ГБ, с высоким нормальным АД должны осматриваться врачом-педиатром 1 раз в 6 мес (обследование ограничивается антропометрией и 3-кратным измерением АД). Указанный контингент должен быть включен во II группу здоровья, а при наличии вегетативной дисфункции (при отсутствии изменений в сосудах глазного дна и на ЭКГ) – в III группу здоровья.

При подтверждении диагноза АГ (эссенциальной или симптоматической) ребенок или подросток наблюдается врачом-педиатром 1 раз в 3–4 мес. Для определения объема диагностических мероприятий, выработки тактики немедикаментозного и медикаментозного лечения и по вопросам борьбы с ФР ССЗ ребенок должен быть проконсультирован детским кардиологом. По показаниям ребенок или подросток может быть проконсультирован нефрологом, офтальмологом и детским неврологом. Обязательные исследования проводятся не реже 1 раза в год, дополнительные – по показаниям.

Дети и подростки с АГ 1-й степени без других ФР и ПОМ включаются в III группу здоровья. Дети и подростки с АГ 1-й степени, имеющие другие ФР и/или ПОМ, а также с АГ 2-й степени включаются в IV группу здоровья. При появлении сердечной недостаточности детей и подростков с АГ относят к V группе здоровья.

Все данные вносятся в историю болезни ребенка и медицинскую карту ребенка.

## Заключение

В 2003 г. впервые в нашей стране на основе российского и зарубежного опыта разработаны рекомендации по диагностике, лечению и профилактике АГ у детей и подростков. В их создании приняли участие ведущие специалисты в области педиатрии и кардиологии. Во 2-м пересмотре рекомендаций в 2009 г. была отражена новая, дополнительная информация, соответствующая современным представлениям о диагностике и лечении АГ [3]. За последние 10 лет накопились новые данные о распространенности, диагностике и лечении АГ, что послужило основанием для создания рекомендаций 3-го пересмотра, куда были включены обновленные таблицы и приложения, которые помогут врачам на современном уровне проводить диагностику, дифференциальную диагностику, своевременное лечение и профилактику АГ и в детском, и подростковом возрасте. Это позволит значительно улучшить ситуацию с выявлением АГ и других ССЗ в популяции в целом. Надеемся, что предлагаемый новый вариант рекомендаций будет способствовать дальнейшему развитию отечественных научных исследований в области изучения АГ у детей и подростков с последующим внесением в них изменений и дополнений.

Эксперты, принявшие участие в составлении данных рекомендаций, считают, что основными направлениями дальнейших исследований АГ в педиатрической практике являются:

- разработка точных приборов для измерения АД у детей опцилометрическим методом;

Показаниями для стационарного обследования детей и подростков с АГ являются: стойкое повышение АД, наличие сосудистых кризов, недостаточная эффективность лечения в амбулаторных условиях, неясность генеза АГ.

Для подростков с АГ, требующих постоянного лечения, переход от педиатрической помощи во взрослую сеть здравоохранения является очень важным этапом. В переводном эпикризе должна быть отражена информация относительно этиологии, клинических проявлений и осложнений АГ, проводимой терапии с анализом эффективности, что позволит обеспечить преемственность в наблюдении пациента.

## 4.9. Первичная профилактика артериальной гипертензии

Первичная профилактика начинается с выявления во время плановых профилактических медицинских осмотров детей и подростков ФР АГ и ССЗ, таких как отягощенная наследственность (наличие АГ, ранних ССЗ и СД у родителей), избыточная масса тела или ожирение, низкая физическая активность (физическая активность ограничена занятиями физкультурой в рамках школьной программы). АД должно измеряться (3-кратно на каждом визите) в возрасте 3 лет (перед поступлением в ясли-сад, детский сад), за 1 год до школы (в 5–6 лет), непосредственно перед школой (6–7 лет), после окончания 1-го класса (7–8 лет), в возрасте 10, 12, 14–15, 16 и 17 лет.

Первичная профилактика АГ проводится:

- на популяционном уровне (воздействие на все население);
- в группах риска (дети с отягощенной наследственностью, высоким нормальным АД, избыточной массой тела или ожирением, низкой физической активностью);
- профилактическое воздействие должно быть направлено на поддержание нормальной или снижение избыточной массы тела;
- необходимо оптимизировать физическую активность;
- должны быть даны рекомендации по рационализации питания.

- определение референтных значений АД для офисных, домашних и амбулаторных измерений, основанных на данных обследований детской популяции;
- получение новой информации о СМАД у детей;
- уточнение клинической значимости феномена гипертензии «белого халата», маскированной АГ и изолированной ночной АГ в детском и подростковом возрасте;
- продолжение изучения ПОМ, в особенности сосудов с определением центрального давления и скорости пульсовой волны у детей и подростков;
- изучение прогностической значимости изолированной систолической гипертензии в разных возрастных педиатрических группах;
- проведение дальнейших полномасштабных исследований с изучением скорости возникновения ПОМ, таких как микроальбуминурия и/или ГЛЖ, для определения времени начала антигипертензивной терапии и целевых уровней АД;
- проведение контролируемых исследований с применением АГП для получения новой информации о клинической эффективности и побочных эффектах и установления оптимальных дозировок при применении их у детей и подростков.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература/References

1. Чазова И.Е., Жернакова Ю.Е. Клинические рекомендации. Диагностика, лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019; 16: 6–31.

[Chazova I.E., Zhernakova Yu.E. Clinical recommendations. Diagnosis, treatment of arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2019; 16: 6–31. (in Russian.)]

2. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 00: 1–98.
3. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009; 8 (4; Прил. 1): 1–32. [Diagnostika, lechenie i profilaktika arterial'noi gipertenzii u detei i podrostkov. Rossijskie rekomendatsii (vtoroi peresmotr). *Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika*. 2009; 8 (4; Pril. 1): 1–32 (in Russian).]
4. Александров А.А., Бубнова М.Г., Кисляк О.А. и др. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте. Российские рекомендации. *Рос. кардиол. журн.* 2012; 6 (Прил. 1): 1–40. [Aleksandrov A.A., Bubnova M.G., Kisiak O.A. et al. Profilaktika serdечно-sosudistykh zabolevanii v detskom i podrostkovom vozraste. Rossijskie rekomendatsii. *Ros. kardiol. zhurn.* 2012; 6 (Pril. 1): 1–40 (in Russian).]
5. Lurbe E, Agabiti-Rosec E, Cruickshank JK et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens* 2016; 34 (10): 1887–920. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001039
6. Rosner B, Cook NR, Daniels S, Falkner B. Childhood blood pressure trends and risk factors for high blood pressure: the NHANES experience 1988–2008. *Hypertension* 2013; 62 (2): 247–54.
7. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2017; 140 (3): e20171904.
8. Kelishadi R, Mirmoghtadaee P, Najafi H, Keikha M. Systematic review on the association of abdominal obesity in children and adolescents with risk factors. *J Res Med Sci* 2015; 20 (3): 294–307.
9. Friedemann C, Heneghan C, Mahtani K et al. Cardiovascular disease risk in healthy children and its association with body mass index: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 345: e4759.
10. Flechtner-Mors M, Neuhauser H, Reinher T et al. APV initiative and the BMBF Competence Network Obesity. Blood pressure in 57,915 pediatric patients who are overweight or obese based on five reference systems. *Am J Cardiol* 2015; 115: 1587–94.
11. Parker ED, Sinaiko AR, Kharbanda EO et al. Change in weight status and development of hypertension. *Pediatrics* 2016; 137 (3): e20151662
12. Koebernick C, Black MH, Wu J et al. High blood pressure in overweight and obese youth: implications for screening. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013; 15 (11): 793–805.
13. Zhang T, Zhang H, Li S et al. Impact of adiposity on incident hypertension is modified by insulin resistance in adults: longitudinal observation from the Bogalusa Heart Study. *Hypertension* 2016; 67 (1): 56–62.
14. Kaelber DC. IBM explores cohort discovery tool. [www.ibm.com/watson/health/explorys](http://www.ibm.com/watson/health/explorys)
15. Halbach SM, Martz K, Mattoo T, Flynn J. Predictors of blood pressure and its control in pediatric patients receiving dialysis. *J Pediatr* 2012; 160 (4): 621–5.
16. Hartzell K, Avis K, Lozano D, Feig D. Obstructive sleep apnea and periodic limb movement disorder in a population of children with hypertension and/or nocturnal nondipping blood pressures. *J Am Soc Hypertens* 2016; 10 (2): 101–7.
17. Archbold KH, Vasquez MM, Goodwin JL, Quan SF. Effects of sleep patterns and obesity on increases in blood pressure in a 5-year period: report from the Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea Study. *J Pediatr* 2012; 161 (1): 26–30.
18. Au CT, Ho CK, Wing YK et al. Acute and chronic effects of sleep duration on blood pressure. *Pediatrics* 2014; 133 (1). [www.pediatrics.org/cgi/content/full/133/1/e64](http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/133/1/e64)
19. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114 (2 Suppl.): 555–76.
20. O'Brien E, Parati G, Stergiou G et al., European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2013; 31: 1731–68.
21. Wuhl E, Witte K, Soergel M et al., German Working Group on Pediatric Hypertension. Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: normalized reference values and role of body dimensions. *J Hypertens* 2002; 20: 1995–2007.
22. Mitsnefes M, Flynn J, Cohn S et al.; CKID Study Group. Masked hypertension associates with left ventricular hypertrophy in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21 (1): 137–44.
23. Lurbe E, Thijs L, Torro MI et al. Sexual dimorphism in the transition from masked to sustained hypertension in healthy youths. *Hypertension* 2013; 62: 410–4.
24. Swartz SJ, Srivaths PR, Croix B, Feig DL. Cost-effectiveness of ambulatory blood pressure monitoring in the initial evaluation of hypertension in children. *Pediatrics* 2008; 122 (6): 1177–81.
25. Valent-Morić B, Zigman T, Zaja-Franulović O et al. The importance of ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents. *Acta Clin Croat* 2012; 51 (1): 59–64.
26. Kavey RE, Kveselis DA, Atallah N, Smith FC. White coat hypertension in childhood: evidence for end-organ effect. *J Pediatr* 2007; 150 (5): 491–7.
27. Dionne J et al. Pediatric Nephrology Hypertension in infancy: diagnosis, management and outcome. 2012; 27 (1): 17–32.
28. Bochud M, Bovet P, Elston RC et al. High heritability of ambulatory blood pressure in families of East African descent. *Hypertension* 2005; 45: 445–50.
29. 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). *Eur Heart J* 2013; 34: 2159–219. DOI: 10.1093/eurheartj/ehf151
30. Khoury PR, Mitsnefes M, Daniels SR, Kimball TR. Age-specific reference intervals for indexed left ventricular mass in children. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22: 709–14.
31. Moller NC, Grontve A, Wedderkopp N. Cardiovascular disease risk factors and blood pressure response during exercise in health children and adolescents the European Youth Heart Study. *J Appl Physiol* 2010; 109: 1125–32.
32. Аверьянов С.Н., Амчелавский В.Г., Багаев В.Г., Тепаев Р.Ф. Определение скорости клубочковой фильтрации у детей: история и современные подходы. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (3): 218–23. DOI: 10.15690/pf.v15i3.1901 [Aver'ianov S.N., Amchelslavskii V.G., Bagaev V.G., Tepaev R.F. Opredelenie skorosti klubochkovoi fil'tratsii u detei: istoriia i sovremennye podkhody. *Pediatricheskaia farmakologiya*. 2018; 15 (3): 218–23. DOI: 10.15690/pf.v15i3.1901 (in Russian).]
33. Lubrano R, Travasso E, Raggi C et al. Blood pressure load, proteinuria and renal function in prehypertensive children. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 823–31.
34. Flynn J, Zhang Y, Solar-Yohay S, Shi V. Clinical and demographic characteristics of children with hypertension. *Hypertension* 2012; 60 (4): 1047–54.
35. Agarwal A, Kapur G, Altinok D. Childhood posterior reversible encephalopathy syndrome: magnetic resonance imaging findings with emphasis on increased leptomeningeal FLAIR signal. *Neuroradiol J* 2015; 28: 638–43.
36. Hager A, Kanz S, Kaemmerer H et al. Coarctation Long-term Assessment (COALA): significance of arterial hypertension in a cohort of 404 patients up to 27 years after surgical repair of isolated coarctation of the aorta, even in the absence of restenosis and prosthetic material. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134 (3): 738–45.
37. Di Salvo G, Castaldi B, Baldini L et al. Masked hypertension in young patients after successful aortic coarctation repair: impact on left ventricular geometry and function. *J Hum Hypertens* 2011; 25: 739–45.
38. Giordano U, Cifra B, Giannico S et al. Mid-term results, and therapeutic management, for patients suffering hypertension after surgical repair of aortic coarctation. *Cardiol Young* 2009; 19: 451–5.
39. Moltzer E, Mattace Raso FU, Karamermer Y et al. Comparison of candesartan versus metoprolol for treatment of systemic hypertension after repaired aortic coarctation. *Am J Cardiol* 2010; 105: 217–22.
40. Baracco R, Kapur G, Mattoo T et al. Prediction of primary vs secondary hypertension in children. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012; 14 (5): 316–21.
41. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report. *Pediatrics* 2011; 128: S213–256. DOI: 10.1542/peds.2009-2107C
42. Elkins C, Fruh S, Jones L, Bydalek K. Clinical Practice Recommendations for Pediatric Dyslipidemia. *J Pediatr Health Care* 2019; 33 (4): 494–504.
43. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F et al.; IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents: an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes* 2007; 8 (5): 299–306.
44. Torrance B, McGuire KA, Lewanczuk R, McGavock J. Overweight, physical activity and high blood pressure in children: a review of the literature. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3 (1): 139–49.
45. Farpour-Lambert NJ, Aggoun Y, Marchand LM et al. Physical activity reduces systemic blood pressure and improves early markers of atherosclerosis in pre-pubertal obese children. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (25): 2396–406. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.08.030
46. Kelley GA, Kelley KS, Tran ZV. The effects of exercise on resting blood pressure in children and adolescents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Prev Cardiol* 2003; 6 (1): 8–16.
47. Tompkins CL, Moran K, Freedom S, Brock DW. Physical activity-induced improvements in markers of insulin resistance in overweight and obese children and adolescents. *Curr Diabetes Rev* 2011; 7 (3): 164–70.
48. Damasceno MM, de Araújo MF, de Freitas RW et al. The association between blood pressure in adolescents and the consumption of fruits, vegetables and fruit juice—an exploratory study. *J Clin Nurs* 2011; 20 (11–12): 1553–60.
49. Saneei P, Hashemipour M, Kelishadi R et al. Effects of recommendations to follow the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet v. usual dietary advice on childhood metabolic syndrome: a randomized cross-over clinical trial. *Br J Nutr* 2013; 110 (12): 2250–9. DOI: 10.1017/S0007114513001724
50. Yang Q, Zhang Z, Kuklina EV et al. Sodium intake and blood pressure among US children and adolescents. *Pediatrics* 2012; 130 (4): 611–9. DOI: 10.1542/peds.2011-3870
51. Resnicow K, McMaster F, Bocian A et al. Motivational interviewing and dietary counseling for obesity in primary care: an RCT. *Pediatrics* 2015; 135 (4): 649–57. DOI: 10.1542/peds.2014-1880
52. Broccoli S, Davoli AM, Bonvicini L et al. Motivational interviewing to treat overweight children: 24-month follow-up of a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2016; 137 (1): e20151979. DOI: 10.1542/peds.2015-1979.30/wjcv.6.15.234
53. Webb NJ, Shahinfar S, Wells TG et al. Losartan and enalapril are comparable in reducing proteinuria in children. *Kidney Int* 2012; 82 (7): 819–26. DOI: 10.1038/ki.2012.210
54. Schaefer F, Litwin M, Zachwieja J et al. Efficacy and safety of valsartan compared to enalapril in hypertensive children: a 12-week, randomized, double-blind, parallel-group study. *J Hypertens* 2011; 29 (12): 2484–90. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32834625c
55. Chu PY, Campbell MJ, Miller SG, Hill KD. Anti-hypertensive drugs in children and adolescents. *World J Cardiol* 2014; 6: 234–44.
56. Baker-Smith CM, Benjamin DK, Califf RM. Cough in pediatric patients receiving angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy or angiotensin receptor blocker therapy in randomized controlled trials. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 87: 668–71. DOI: 10.1038/clpt.2009.231
57. Schaefer F, Coppo R, Bagga A et al. Efficacy and safety of valsartan in hypertensive children 6 months to 5 years of age. *J Hypertens* 2013; 31 (5): 993–1000. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32835f5721
58. Trachtman H, Hainer JW, Sugg J. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of candesartan cilexetil in hypertensive children aged 6 to 17 years. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10: 743–50. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2008.00022
59. Simonett GD, von Vigier RO, Konrad M et al. Candesartan cilexetil in children with hypertension or proteinuria: preliminary data. *Pediatr Nephrol* 2006; 21 (10): 1480–2.
60. Flynn JT. Efficacy and safety of prolonged amlodipine treatment in hypertensive children. *Pediatr Nephrol* 2005; 20 (5): 631–5.
61. Trachtman H, Frank R, Mahan JD et al. Clinical trial of extended release felodipine in pediatric essential hypertension. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 548–53. DOI: 10.1007/s00467-003-1134-0
62. Karnes JH, Cooper-DeHoff RM. Antihypertensive medications: benefits of blood pressure lowering and hazards of metabolic effects. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009; 7: 689–702. DOI: 10.1586/erc.09.31
63. Li JS, Flynn JT, Portman R et al. The efficacy and safety of the novel aldosterone antagonist eplerenone in children with hypertension: a randomized, double-blind, dose-response study. *J Pediatr* 2010; 157 (2): 282–7. DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.02.042
64. Batsky DL, Sorof JM, Sugg J et al. Efficacy and safety of extended release metoprolol succinate in hypertensive children 6 to 16 years of age: a clinical trial experience. *J Pediatr* 2007; 150 (2): 134–9. DOI: 10.1016/j.jpeds.2006.09.034
65. Poirier L, Tobe SW. Contemporary use of beta-blocker: clinical relevance of subclassification. *Can J Cardiol* 2014; 30: 59–15. DOI: 10.1016/j.cjca.2013.12.001
66. Narayan H, Webb DJ. New evidence supporting the use of mineralocorticoid receptor blockers in drug-resistant hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2016; 18 (5): 34. DOI: 10.1007/s11906-016-0643-8
67. Williams B, MacDonald TM, Morant S et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment of drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015; 386 (10008): 2059–68. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00257-3
68. White WB, Turner JR, Sica DA. Detection, evaluation, and treatment of severe and resistant hypertension: proceedings from an American Society of Hypertension Interactive forum held in Bethesda, MD, U.S.A., 2013. *J Am Soc Hypertens* 2014; 8 (10): 743–57. DOI: 10.1016/j.jash.2014.06.005
69. Gartenmann AC, Fossali E, von Vigier RO et al. Better renoprotective effect of angiotensin II antagonist compared to dihydropyridine calcium channel blocker in childhood. *Kidney Int* 2003; 64 (4): 1450–4.

**Приложение 1. Рекомендуемые размеры манжет в зависимости от величины окружности плеча [3]**  
**Supplement 1. Recommended sizes of blood pressure cuffs in dependence of upper arm circumference [3]**

Предназначение манжеты	Ширина внутренней камеры манжеты, см	Длина внутренней камеры манжеты, см	Окружность, см*	
			плеча	бедра
Новорожденные дети	4	8	10	
Дети грудного возраста	6	12	15	
Дети	9	18	22	
Крупные дети, подростки и худощавые взрослые	10	24	26	
Взрослые	13	30	34	
Крупные взрослые (люди с развитой мускулатурой или полные люди)	16	38	44	
Плечо большого объема, бедро	20	42		52

\*Длина резиновой камеры манжеты должна покрывать не менее 80% окружности плеча.

**Приложение 2. Значения среднего САД и ДАД при СМАД для мальчиков в зависимости от возраста [5]**  
**Supplement 2. Values of mean systolic BP and diastolic BP in 24-hour blood pressure monitoring in boys in dependence of age [5]**

Возраст, лет	24 ч				День				Ночь			
	50	75	90	95	50	75	90	95	50	75	90	95
5	105/65	109/69	113/72	116/74	111/72	116/76	120/79	123/81	95/55	99/59	103/62	106/65
6	106/66	110/69	115/73	118/75	112/72	116/76	121/79	124/81	96/55	100/59	105/63	108/66
7	106/66	111/70	116/73	119/75	112/73	117/76	122/80	125/82	96/56	101/60	106/64	110/67
8	107/66	112/70	117/73	120/75	112/73	117/76	122/80	125/82	97/56	102/60	108/64	111/67
9	108/67	113/70	118/73	121/75	113/72	118/76	123/80	126/82	97/56	103/60	109/64	112/67
10	109/67	114/70	119/73	123/75	113/72	119/76	124/80	127/82	98/56	104/60	110/64	113/67
11	110/67	116/71	121/74	125/76	115/72	121/76	126/80	129/82	99/56	105/60	111/64	115/67
12	113/67	118/71	124/74	127/76	117/72	123/76	128/80	132/82	101/56	107/60	113/64	116/67
13	115/67	121/71	126/74	130/76	120/72	126/76	131/80	135/82	103/56	109/60	115/64	119/67
14	118/68	124/71	129/75	133/77	122/73	129/77	134/80	138/82	106/57	112/61	118/64	121/67
15	121/68	127/72	132/75	136/77	125/73	132/77	137/80	141/83	108/57	114/61	120/64	123/66
16	123/69	129/72	135/76	138/78	128/74	135/78	140/81	144/84	111/57	117/61	123/64	122/66

**Приложение 3. Значения среднего САД и ДАД при СМАД для девочек в зависимости от возраста [5]**  
**Supplement 3. Values of mean systolic BP and diastolic BP in 24-hour blood pressure monitoring in girls in dependence of age [5]**

Возраст, лет	24 ч				День				Ночь			
	50	75	90	95	50	75	90	95	50	75	90	95
5	103/66	108/69	112/72	115/74	108/73	114/77	118/80	121/82	95/56	100/61	105/66	108/69
6	104/66	109/69	114/72	116/74	110/73	115/77	120/80	122/82	96/56	100/61	106/65	110/68
7	105/66	110/69	115/72	118/74	111/72	116/77	121/80	123/82	96/56	102/60	107/65	111/67
8	107/66	112/69	116/72	120/74	112/72	117/76	122/80	124/82	97/57	103/60	108/64	112/67
9	108/66	113/70	117/73	121/75	112/72	118/76	122/80	125/82	98/55	103/59	109/64	112/67
10	109/66	114/70	118/73	122/75	113/72	119/76	123/79	126/81	98/55	104/59	110/64	113/67
11	110/66	115/70	119/73	123/75	114/72	120/76	124/79	127/81	99/54	105/59	110/63	114/66
12	111/67	116/70	120/74	123/76	115/72	121/76	125/80	128/82	100/54	105/59	110/63	114/66
13	112/67	117/71	121/74	124/76	116/72	122/77	126/80	129/82	101/54	106/59	111/63	114/66
14	113/67	118/71	122/74	130/76	118/73	123/77	127/80	130/82	101/55	106/59	111/63	114/65
15	114/68	118/71	123/75	125/77	119/73	124/77	128/80	130/82	102/55	107/59	111/63	114/65
16	115/68	119/71	123/75	126/77	120/74	124/77	129/80	131/82	103/55	107/59	111/63	114/65

**Приложение 4. Значения среднего САД и ДАД при СМАД для мальчиков в зависимости от роста [5]**

**Supplement 4. Values of mean systolic BP and diastolic BP in 24-hour blood pressure monitoring in boys in dependence of child's stature [5]**

Рост, см	24 ч				День				Ночь			
	50	75	90	95	50	75	90	95	50	75	90	95
120	105/66	109/70	114/74	117/77	111/72	116/77	122/80	125/82	94/54	99/58	103/61	106/63
125	105/66	110/70	115/74	118/77	111/72	117/76	122/80	125/82	95/55	100/58	105/61	108/63
130	106/66	111/70	116/74	119/77	112/72	117/76	122/80	126/82	96/55	101/59	106/62	110/64
135	107/66	112/70	117/74	120/77	112/72	117/76	123/80	126/82	97/56	102/59	108/63	111/65
140	108/67	113/71	118/75	121/77	113/72	118/76	123/80	126/82	98/56	104/60	109/63	113/65
145	110/67	115/71	120/75	123/77	114/72	119/76	124/79	127/81	99/56	105/60	111/64	114/66
150	111/67	116/71	121/75	124/77	115/72	120/76	125/79	128/81	100/56	106/60	112/64	116/66
155	113/67	118/71	123/75	126/77	117/72	122/76	127/79	130/81	101/56	107/60	113/64	117/66
160	114/67	120/71	124/75	127/77	119/72	124/76	129/79	133/81	103/56	108/60	114/64	118/66
165	116/68	121/71	126/75	129/78	121/72	126/76	132/80	135/82	104/57	110/60	116/64	119/66
170	118/68	123/71	130/75	131/78	123/73	128/77	134/80	138/82	106/57	112/61	117/64	121/66
175	120/68	125/72	130/75	133/78	124/73	130/77	136/81	140/83	107/57	113/61	119/64	122/66
180	122/68	127/72	131/76	134/78	126/73	132/77	138/81	142/83	109/57	115/61	120/64	124/66
185	123/68	128/72	133/76	136/78	128/73	134/78	140/81	144/84	110/57	116/61	122/64	125/66

**Приложение 5. Значения среднего САД и ДАД при СМАД для девочек в зависимости от роста [5]**

**Supplement 5. Values of mean systolic BP and diastolic BP in 24-hour blood pressure monitoring in girls in dependence of child's stature [5]**

Рост, см	24 ч				День				Ночь			
	50	75	90	95	50	75	90	95	50	75	90	95
120	104/66	108/69	112/71	114/72	110/73	114/77	118/80	120/82	95/55	99/60	103/63	106/65
125	105/66	109/69	111/70	116/73	111/73	115/77	119/80	121/82	96/55	100/60	104/63	107/66
130	106/66	110/69	114/72	117/73	111/72	116/76	120/80	122/82	96/55	101/59	106/63	108/66
135	107/66	111/70	115/72	118/74	112/72	116/76	120/80	123/82	97/55	102/59	107/63	109/66
140	108/66	112/70	116/73	119/75	112/72	117/76	121/80	124/82	98/55	103/59	108/63	110/66
145	109/66	113/70	117/73	120/75	113/72	118/76	123/80	125/82	98/54	103/59	109/63	112/66
150	110/67	115/70	119/74	121/76	114/72	119/76	124/80	127/82	99/54	104/59	110/63	113/66
155	111/67	116/71	120/74	123/76	116/72	121/76	125/80	128/82	100/54	106/59	111/63	114/66
160	112/67	117/71	121/74	123/76	117/72	122/76	126/80	129/82	101/55	106/59	111/63	114/66
165	114/67	118/71	122/74	124/76	118/73	123/77	127/80	130/82	102/55	107/59	112/63	114/66
170	115/68	119/71	123/74	125/76	120/74	124/77	128/80	131/82	103/55	108/61	112/67	115/71
175	116/69	120/72	124/75	126/76	121/75	125/78	129/81	131/82	105/55	109/59	113/63	115/66

**Приложение 6. Значения процентилей роста (см) у мальчиков и девочек в возрасте 1–17 лет [3]**

**Supplement 6. Growth percentiles measures (sm) in boys and girls aged 1–17 years [3]**

Возраст, лет	Мальчики (процентили)							Девочки (процентили)						
	5-й	10-й	25-й	50-й	75-й	90-й	95-й	5-й	10-й	25-й	50-й	75-й	90-й	95-й
1	71,7	72,8	74,3	76,1	77,7	79,8	81,2	69,8	70,8	72,4	74,3	76,3	78,0	79,1
2	82,5	83,5	85,3	86,8	89,2	92,0	94,4	81,6	82,1	84,0	86,8	89,3	92,0	93,6
3	89,0	90,3	92,6	94,9	97,5	100,1	102,0	88,3	89,3	91,4	94,1	96,6	99,0	100,6
4	95,8	97,3	100,0	102,9	105,7	108,2	109,9	95,0	96,4	98,8	101,6	104,3	106,6	108,3
5	102,0	103,7	106,5	109,9	112,8	115,4	117,0	101,1	102,7	105,4	108,4	111,4	113,8	115,6
6	107,7	109,6	112,5	116,1	119,2	121,9	123,5	106,6	108,4	111,3	114,6	118,1	120,8	122,7
7	113,0	115,0	118,0	121,7	125,0	127,9	129,7	111,8	113,6	116,8	120,6	124,4	127,6	129,5
8	118,1	120,2	123,2	127,0	130,5	133,6	135,7	116,9	118,7	122,2	126,4	130,6	134,2	136,2
9	122,9	125,2	128,2	132,2	136,0	139,4	141,8	122,1	123,9	127,7	132,2	136,7	140,7	142,9
10	127,7	130,1	133,4	137,5	141,6	145,5	148,1	127,5	129,5	133,6	138,3	142,9	147,2	149,5
11	132,6	135,1	138,7	143,3	147,8	152,1	154,9	133,5	135,6	140,0	144,8	149,3	153,7	156,2
12	137,6	140,3	144,4	149,7	154,6	159,4	162,3	139,8	142,3	147,0	151,5	155,8	160,0	162,7
13	142,9	145,8	150,5	156,5	161,8	167,0	169,8	145,2	148,0	152,8	157,1	161,3	165,3	168,1
14	148,8	151,8	156,9	163,1	168,5	173,8	176,7	148,7	151,5	155,9	160,4	164,6	168,7	171,3
15	155,2	158,2	163,3	169,0	174,1	178,9	181,9	150,5	153,2	157,2	161,8	166,3	170,5	172,8
16	161,1	163,9	168,7	173,5	178,1	182,4	185,4	151,6	154,1	157,8	162,4	166,9	171,1	173,3
17	164,9	167,7	171,9	176,2	180,5	184,4	187,3	152,7	155,1	158,7	163,1	167,3	171,2	173,5

**Приложение 7. Уровни САД и ДАД у мальчиков в возрасте 1–17 лет в зависимости от процентильного распределения роста [3]**

**Supplement 7. Values of systolic BP and diastolic BP in boys aged 1–17 years in dependence of percentile distribution of child's stature [3]**

Возраст, лет	Процентиль АД ↓	САД (мм рт. ст.), процентиль роста							ДАД (мм рт. ст.), процентиль роста						
		5-й	10-й	25-й	50-й	75-й	90-й	95-й	5-й	10-й	25-й	50-й	75-й	90-й	95-й
1	50-й	80	81	83	85	87	88	89	34	35	36	37	38	39	39
	90-й	94	95	97	99	100	102	103	49	50	51	52	53	53	54
	95-й	98	99	101	103	104	106	106	54	54	55	56	57	58	58
	99-й	105	106	108	110	112	113	114	61	62	63	64	65	66	66
2	50-й	84	85	87	88	90	92	92	39	40	41	42	43	44	44
	90-й	97	99	100	102	104	105	106	54	55	56	57	58	58	59
	95-й	101	102	104	106	108	109	110	59	59	60	61	62	63	63
	99-й	109	110	111	113	115	117	117	66	67	68	69	70	71	71
3	50-й	86	87	89	91	93	94	95	44	44	45	46	47	48	48
	90-й	100	101	103	105	107	108	109	59	59	60	61	62	63	63
	95-й	104	105	107	109	110	112	113	63	63	64	65	66	67	67
	99-й	111	112	114	116	118	119	120	71	71	72	73	74	75	75
4	50-й	88	89	91	93	95	96	97	47	48	49	50	51	51	52
	90-й	102	103	105	107	109	110	111	62	63	64	65	66	66	67
	95-й	106	107	109	111	112	114	115	66	67	68	69	70	71	71
	99-й	113	114	116	118	120	121	122	74	75	76	77	78	78	79
5	50-й	90	91	93	95	96	98	98	50	51	52	53	54	55	55
	90-й	104	105	106	108	110	111	112	65	66	67	68	69	69	70
	95-й	108	109	110	112	114	115	116	69	70	71	72	73	74	74
	99-й	115	116	118	120	121	123	123	77	78	79	80	81	81	82
6	50-й	91	92	94	96	98	99	100	53	53	54	55	56	57	57
	90-й	105	106	108	110	111	113	113	68	68	69	70	71	72	72
	95-й	109	110	112	114	115	117	117	72	72	73	74	75	76	76
	99-й	116	117	119	121	123	124	125	80	80	81	82	83	84	84
7	50-й	92	94	95	97	99	100	101	55	55	56	57	58	59	59
	90-й	106	107	109	111	113	114	115	70	70	71	72	73	74	74
	95-й	110	111	113	115	117	118	119	74	74	75	76	77	78	78
	99-й	117	118	120	122	124	125	126	82	82	83	84	85	86	86
8	50-й	94	95	97	99	100	102	102	56	57	58	59	60	60	61
	90-й	107	109	110	112	114	115	116	71	72	72	73	74	75	76
	95-й	111	112	114	116	118	119	120	75	76	77	78	79	79	80
	99-й	119	120	122	123	125	127	127	83	84	85	86	87	87	88
9	50-й	95	96	98	100	102	103	104	57	58	59	60	61	61	62
	90-й	109	110	112	114	115	117	118	72	73	74	75	76	76	77
	95-й	113	114	116	118	119	121	121	76	77	78	79	80	81	81
	99-й	120	121	123	125	127	128	129	84	85	86	87	88	88	89
10	50-й	97	98	100	102	103	105	106	58	59	60	61	61	62	63
	90-й	111	112	114	115	117	119	119	73	73	74	75	76	77	78
	95-й	115	116	117	119	121	122	123	77	78	79	80	81	81	82
	99-й	122	123	125	127	128	130	130	85	86	86	88	88	89	90
11	50-й	99	100	102	104	105	107	107	59	59	60	61	62	63	63
	90-й	113	114	115	117	119	120	121	74	74	75	76	77	78	78
	95-й	117	118	119	121	123	124	125	78	78	79	80	81	82	82
	99-й	124	125	127	129	130	132	132	86	86	87	88	89	90	90
12	50-й	101	102	104	106	108	109	110	59	60	61	62	63	63	64
	90-й	115	116	118	120	121	123	123	74	75	75	76	77	78	79
	95-й	119	120	122	123	125	127	127	78	79	80	81	82	82	83
	99-й	126	127	129	131	133	134	135	86	87	88	89	90	90	91
13	50-й	104	105	106	108	110	111	112	60	60	61	62	63	64	64
	90-й	117	118	120	122	124	125	126	75	75	76	77	78	79	79
	95-й	121	122	124	126	128	129	130	79	79	80	81	82	83	83
	99-й	128	130	131	133	135	136	137	87	87	88	89	90	91	91

Возраст, лет	Процентиль АД ↓	САД (мм рт. ст.), процентиль роста							ДАД (мм рт. ст.), процентиль роста						
		5-й	10-й	25-й	50-й	75-й	90-й	95-й	5-й	10-й	25-й	50-й	75-й	90-й	95-й
14	50-й	106	107	109	111	113	114	115	60	61	62	63	64	65	65
	90-й	120	121	123	125	126	128	128	75	76	77	78	79	79	80
	95-й	124	125	127	128	130	132	132	80	80	81	82	83	84	84
	99-й	131	132	134	136	138	139	140	87	88	89	90	91	92	92
15	50-й	109	110	112	113	115	117	117	61	62	63	64	65	66	66
	90-й	122	124	125	127	129	130	131	76	77	78	79	80	80	81
	95-й	126	127	129	131	133	134	135	81	81	82	83	84	85	85
	99-й	134	135	136	138	140	142	142	88	89	90	91	92	93	93
16	50-й	111	112	114	116	118	119	120	63	63	64	65	66	67	67
	90-й	125	126	128	130	131	133	134	78	78	79	80	81	82	82
	95-й	129	130	132	134	135	137	137	82	83	83	84	85	86	87
	99-й	136	137	139	141	143	144	145	90	90	91	92	93	94	94
17	50-й	114	115	116	118	120	121	122	65	66	66	67	68	69	70
	90-й	127	128	130	132	134	135	136	80	80	81	82	83	84	84
	95-й	131	132	134	136	138	139	140	84	85	86	87	87	88	89
	99-й	139	140	141	143	145	146	147	92	93	93	94	95	96	97

**Приложение 8. Уровни САД и ДАД у девочек в возрасте 1–17 лет в зависимости от процентильного распределения роста [3]**

**Supplement 8. Values of systolic BP and diastolic BP in girls aged 1–17 years in dependence of percentile distribution of child's stature [3]**

Возраст, лет	Процентиль АД ↓	САД (мм рт. ст.), процентиль роста							ДАД (мм рт. ст.), процентиль роста						
		5-й	10-й	25-й	50-й	75-й	90-й	95-й	5-й	10-й	25-й	50-й	75-й	90-й	95-й
1	50-й	83	84	85	86	88	89	90	38	39	39	40	41	41	42
	90-й	97	97	98	100	101	102	103	52	53	53	54	55	55	56
	95-й	100	101	102	104	105	106	107	56	57	57	58	59	59	60
	99-й	108	108	109	111	112	113	114	64	64	65	65	66	67	67
2	50-й	85	85	87	88	89	91	91	43	44	44	45	46	46	47
	90-й	98	99	100	101	103	104	105	57	58	58	59	60	61	61
	95-й	102	103	104	105	107	108	109	61	62	62	63	64	65	65
	99-й	109	110	111	112	114	115	116	69	69	70	70	71	72	72
3	50-й	86	87	88	89	91	92	93	47	48	48	49	50	50	51
	90-й	100	100	102	103	104	106	106	61	62	62	63	64	64	65
	95-й	104	104	105	107	108	109	110	65	66	66	67	68	68	69
	99-й	111	111	113	114	115	116	117	73	73	74	74	75	76	76
4	50-й	88	88	90	91	92	94	94	50	50	51	52	52	53	54
	90-й	101	102	103	104	106	107	108	64	64	65	66	67	67	68
	95-й	105	106	107	108	110	111	112	68	68	69	70	71	71	72
	99-й	112	113	114	115	117	118	119	76	76	76	77	78	79	79
5	50-й	89	90	91	93	94	95	96	52	53	53	54	55	55	56
	90-й	103	103	105	106	107	109	109	66	67	67	68	69	69	70
	95-й	107	107	108	110	111	112	113	70	71	71	72	73	73	74
	99-й	114	114	116	117	118	120	120	78	78	79	79	80	81	81
6	50-й	91	92	93	94	96	97	98	54	54	55	56	56	57	58
	90-й	104	105	106	108	109	110	111	68	68	69	70	70	71	72
	95-й	108	109	110	111	113	114	115	72	72	73	74	74	75	76
	99-й	115	116	117	119	120	121	122	80	80	80	81	82	83	83
7	50-й	93	93	95	96	97	99	99	55	56	56	57	58	58	59
	90-й	106	107	108	109	111	112	113	69	70	70	71	72	72	73
	95-й	110	111	112	113	115	116	116	73	74	74	75	76	76	77
	99-й	117	118	119	120	122	123	124	81	81	82	82	83	84	84
8	50-й	95	95	96	98	99	100	101	57	57	57	58	59	60	60
	90-й	108	109	110	111	113	114	114	71	71	71	72	73	74	74
	95-й	112	112	114	115	116	118	118	75	75	75	76	77	78	78
	99-й	119	120	121	122	123	125	125	82	82	83	83	84	85	86

Возраст, лет	Процентиль АД ↓	САД (мм рт. ст.), процентиль роста							ДАД (мм рт. ст.), процентиль роста						
		5-й	10-й	25-й	50-й	75-й	90-й	95-й	5-й	10-й	25-й	50-й	75-й	90-й	95-й
9	50-й	96	97	98	100	101	102	103	58	58	58	59	60	61	61
	90-й	110	110	112	113	114	116	116	72	72	72	73	74	75	75
	95-й	114	114	115	117	118	119	120	76	76	76	77	78	79	79
	99-й	121	121	123	124	125	127	127	83	83	84	84	85	86	87
10	50-й	98	99	100	102	103	104	105	59	59	59	60	61	62	62
	90-й	112	112	114	115	116	118	118	73	73	73	74	75	76	76
	95-й	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	80	80
	99-й	123	123	125	126	127	129	129	84	84	85	86	86	87	88
11	50-й	100	101	102	103	105	106	107	60	60	60	61	62	63	63
	90-й	114	114	116	117	118	119	120	74	74	74	75	76	77	77
	95-й	118	118	119	121	122	123	124	78	78	78	79	80	81	81
	99-й	125	125	126	128	129	130	131	85	85	86	87	87	88	89
12	50-й	102	103	104	105	107	108	109	61	61	61	62	63	64	64
	90-й	116	116	117	119	120	121	122	75	75	75	76	77	78	78
	95-й	119	120	121	123	124	125	126	79	79	79	80	81	82	82
	99-й	127	127	128	130	131	132	133	86	86	87	88	88	89	90
13	50-й	104	105	106	107	109	110	110	62	62	62	63	64	65	65
	90-й	117	118	119	121	122	123	124	76	76	76	77	78	79	79
	95-й	121	122	123	124	126	127	128	80	80	80	81	82	83	83
	99-й	128	129	130	132	133	134	135	87	87	88	89	89	90	91
14	50-й	106	106	107	109	110	111	112	63	63	63	64	65	66	66
	90-й	119	120	121	122	124	125	125	77	77	77	78	79	80	80
	95-й	123	123	125	126	127	129	129	81	81	81	82	83	84	84
	99-й	130	131	132	133	135	136	136	88	88	89	90	90	91	92
15	50-й	107	108	109	110	111	113	113	64	64	64	65	66	67	67
	90-й	120	121	122	123	125	126	127	78	78	78	79	80	81	81
	95-й	124	125	126	127	129	130	131	82	82	82	83	84	85	85
	99-й	131	132	133	134	136	137	138	89	89	90	91	91	92	93
16	50-й	108	108	110	111	112	114	114	64	64	65	66	66	67	68
	90-й	121	122	123	124	126	127	128	78	78	79	80	81	81	82
	95-й	125	126	127	128	130	131	132	82	82	83	84	85	85	86
	99-й	132	133	134	135	137	138	139	90	90	90	91	92	93	93
17	50-й	108	109	110	111	113	114	115	64	65	65	66	67	67	68
	90-й	122	122	123	125	126	127	128	78	79	79	80	81	81	82
	95-й	125	126	127	129	130	131	132	82	83	83	84	85	85	86
	99-й	133	133	134	136	137	138	139	90	90	91	91	92	93	93

### Приложение 9. Гестационный возраст и показатели АД у новорожденных [27]

#### Supplement 9. Gestational age and BP measurements in newborns [27]

Гестационный возраст, нед	50-й процентиль			95-й процентиль			99-й процентиль		
	САД	ДАД	среднее АД	САД	ДАД	среднее АД	САД	ДАД	среднее АД
44	88	50	63	105	68	80	110	73	85
42	85	50	62	98	65	76	102	70	81
40	80	50	60	95	65	75	100	70	80
38	77	50	59	92	65	74	97	70	79
36	72	50	57	87	65	72	92	70	77
34	70	40	50	85	55	65	90	60	70
32	68	40	49	83	55	64	88	60	69
30	65	40	48	80	55	63	85	60	68
28	60	38	45	75	50	58	80	54	63
26	55	30	38	72	50	57	77	56	63



**Приложение 10. Значения индекса Кетле у детей и подростков, соответствующие показателям избыточной массы тела (25 кг/м<sup>2</sup>) и ожирения (30 кг/м<sup>2</sup>) у взрослых [3]**

**Supplement 10. Quetelet index value in children and adolescents corresponding with overweight (25 kg/m<sup>2</sup>) and obesity (30 kg/m<sup>2</sup>) in grown-ups [3]**

Возраст, лет	Индекс Кетле (25 кг/м <sup>2</sup> )		Индекс Кетле (30 кг/м <sup>2</sup> )	
	мальчики	девочки	мальчики	девочки
2	18,41	18,02	20,09	19,81
2,5	18,13	17,76	19,80	19,55
3	17,89	17,56	19,57	19,36
3,5	17,69	17,40	19,39	19,23
4	17,55	17,28	19,29	19,15
4,5	17,47	17,19	19,26	19,12
5	17,42	17,15	19,30	19,17
5,5	17,45	17,20	19,47	19,34
6	17,55	17,34	19,78	19,65
6,5	17,71	17,53	20,23	20,08
7	17,92	17,75	20,63	20,51
7,5	18,16	18,03	21,09	21,01
8	18,44	18,35	21,60	21,57
8,5	18,76	18,69	22,17	22,18
9	19,10	19,07	22,77	22,81
9,5	19,46	19,45	23,39	23,46
10	19,84	19,86	24,00	24,11
10,5	20,20	20,29	24,57	24,77
11	20,55	20,74	25,10	25,42
11,5	20,89	21,20	25,58	26,05
12	21,22	21,68	26,02	26,67
12,5	21,56	22,14	26,43	27,24
13	21,91	22,58	26,84	27,76
13,5	22,27	22,98	27,25	28,20
14	22,62	23,34	27,63	28,57
14,5	22,96	23,66	27,98	28,87
15	23,29	23,94	28,30	29,11
15,5	23,60	24,17	28,60	29,29
16	23,90	24,37	28,88	29,43
16,5	24,19	24,54	29,14	29,56
17	24,46	24,70	29,41	29,69
17,5	24,73	24,85	29,70	29,84
18	25	25	30	30

**Приложение 11. Половое развитие по Таннеру [3]**

**Supplement 11. Tanner's sexual development [3]**

ДЕВОЧКИ		
Стадия	Оволосение лобка	Развитие грудных желез
I	Препубертатное; только пушковые волосы	Препубертатное; увеличение только соска
II	Редкие, слегка пигментированные волосы в области больших половых губ	Увеличение грудных желез, определяемое визуально или пальпаторно; увеличение диаметра ареол
III	Волосы более темные, грубые, вьющиеся, распространяющиеся на лобок	Дальнейшее увеличение грудных желез и ареол без выделения их контура
IV	Взрослый тип оволосения без распространения на внутреннюю поверхность бедер	Выступление ареолы и соска над поверхностью грудной железы
V	Взрослый тип оволосения с распространением на внутреннюю поверхность бедер в форме перевернутого треугольника, но без перехода на linea alba	Взрослые контуры грудной железы с выступанием над ее поверхностью только соска
МАЛЬЧИКИ		
Стадия	Оволосение лобка	Развитие половых органов
I	Препубертатное; только пушковые волосы	Половые органы препубертатные; размер яичек в длину <2,5 см
II	Редкие, слегка пигментированные волосы у основания полового члена	Утолщение и покраснение мошонки; увеличение размера яичек: от 2,5 до 3,2 см
III	Волосы более темные, грубые, вьющиеся, распространяющиеся на лобок	Увеличение полового члена, особенно в длину; дальнейшее увеличение размера яичек: от 3,3 до 4,0 см

МАЛЬЧИКИ		
Стадия	Оволосение лобка	Развитие половых органов
IV	Взрослый тип оволосения без распространения на внутреннюю поверхность бедер	Дальнейшее увеличение полового члена в длину и толщину; увеличение яичек: от 4,1 до 4,5 см; пигментация мошонки
V	Взрослый тип оволосения с распространением на внутреннюю поверхность бедер в форме перевернутого треугольника, но без перехода на linea alba	Половые органы взрослого человека по форме и размерам; размер яичек >4,5 см

### Приложение 12. Целевые, пограничные и высокие уровни липидов у детей и подростков [42]

#### Supplement 12. Target, boundary, and high lipid levels in children and adolescents [42]

Категория	Уровни		
	целевые (мг/дл)	пограничные (мг/дл)	высокие (мг/дл)
Общий ХС	<170	170–199	≥200
ХС ЛПНП	<110	110–129	≥130
ХС не-ЛПВП	<120	120–144	≥145
Триглицериды 0–9 лет	<75	75–99	≥100
Триглицериды 10–19 лет	<90	90–129	≥130
ХС ЛПВП	>45	40–45	<45

### Приложение 13. Процентильное распределение окружности талии (см) у мальчиков и девочек в возрасте от 2 до 18 лет [43]

#### Supplement 13. Percentile distribution of waist circumference (sm) in boys and girls aged from 2 to 18 years [43]

Возраст, лет	Мальчики					Девочки				
	10-й	25-й	50-й	75-й	90-й	10-й	25-й	50-й	75-й	90-й
2	42,9	46,9	47,1	48,6	50,6	43,1	45,1	47,4	49,6	52,5
3	44,7	48,8	49,2	51,2	54	44,7	46,8	49,3	51,9	55,4
4	46,5	50,6	51,3	53,8	57,4	46,3	48,5	51,2	54,2	58,2
5	48,3	52,5	53,3	56,5	60,8	47,9	50,2	53,1	56,5	61,1
6	50,1	54,3	55,4	59,1	64,2	49,5	51,8	55	58,8	64
7	51,9	56,2	57,5	61,7	67,6	51,1	53,5	56,9	61,1	66,8
8	53,7	58,1	59,6	64,3	71	52,7	55,2	58,8	63,4	69,7
9	55,5	59,9	61,7	67	74,3	54,3	56,9	60,7	65,7	72,6
10	57,3	61,8	63,7	69,6	77,7	55,9	58,6	62,5	68	75,5
11	59,1	63,6	65,8	72,2	81,1	57,5	60,2	64,4	70,3	78,3
12	60,9	65,5	67,9	74,9	84,5	59,1	61,9	66,3	72,6	81,2
13	62,7	67,4	70	77,5	87,9	60,7	63,6	68,2	74,9	84,1
14	64,5	69,2	72,1	80,1	91,3	62,3	65,3	70,1	77,2	86,9
15	66,3	71,1	74,1	82,8	94,7	63,9	67	72	79,5	89,8
16	68,1	72,9	76,2	85,4	98,1	65,5	68,6	73,9	81,8	92,7
17	69,9	74,8	78,3	88	101,5	67,1	70,3	75,8	84,1	95,5
18	71,7	76,7	80,4	90,6	104,9	68,7	72	77,7	86,4	98,4

### Приложение 14. Критерии МС у детей и подростков [43]

#### Supplement 14. Metabolic syndrome criteria in children and adolescents [43]

Параметры	Возраст	
	от 10 до 16 лет	16 лет и старше
Ожирение	Окружность талии >90-го перцентилья*	Окружность талии >94 см для мальчиков и >80 см для девочек
Снижение ХС ЛПВП	≤1,03 ммоль/л (мальчики ≤40 мг/дл)	Мальчики ≤1,03 ммоль/л (мальчики ≤40 мг/дл); девочки ≤1,3 ммоль/л (девочки ≤50 мг/дл)
Гипертриглицеридемия	>1,7 ммоль/л (150 мг/дл)	>1,7 ммоль/л (150 мг/дл)
Нарушение глюкозотолерантности	Глюкоза >5,6 ммоль/л; 110 мг/дл натощак	Глюкоза >5,6 ммоль/л; 110 мг/дл натощак
АГ	АД>95-го перцентилья	АД>130/85 мм рт. ст.

Оригинальная статья

# Первые результаты российского многоцентрового проспективного клинического исследования VICTORY II: эффективность и безопасность препаратов Вамлосет® и Ко-Вамлосет у пациентов с артериальной гипертонией 2 и 3-й степени

И.Е. Чазова<sup>1</sup>, Т.В. Мартынюк<sup>2,3</sup>, О.В. Родненков<sup>1</sup>, Ш.Б. Гориева<sup>1</sup>, А.Н. Рогоза<sup>1</sup>, М.В. Архипов<sup>3</sup>, Ю.И. Гринштейн<sup>4</sup>, О.Д. Остроумова<sup>5</sup>, А.С. Галявич<sup>6</sup>, О.П. Ротарь<sup>7</sup>, Л.А. Хаишева<sup>8</sup>, Т.Р. Каменева<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия;

<sup>5</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>6</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

<sup>7</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>8</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;

<sup>9</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница им. М.П. Кончаловского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

✉trukhiniv@mail.ru

## Аннотация

**Цель исследования VICTORY II.** Оценка эффективности и безопасности применения препаратов Вамлосет® и Ко-Вамлосет в достижении целевого уровня артериального давления (АД) у пациентов с артериальной гипертонией (АГ) 2 и 3-й степени.

**Материалы и методы.** В российское многоцентровое открытое проспективное клиническое исследование в 8 клинических центрах в 6 городах Российской Федерации включены 103 пациента старше 18 лет с эссенциальной АГ 2–3-й степени (согласно Европейским рекомендациям 2013 г.): ранее не леченные (офисное систолическое АД – САД  $\geq 160$  мм рт. ст. и/или офисное диастолическое АД – ДАД  $\geq 100$  мм рт. ст.) или не достигшие целевого офисного АД на фоне моно- или двойной терапии. Целевые уровни офисного АД для пациентов без сахарного диабета (СД) составили для САД  $\leq 139$  мм рт. ст., ДАД  $\leq 89$  мм рт. ст.; для пациентов с СД САД  $\leq 139$  мм рт. ст., ДАД  $\leq 84$  мм рт. ст. Всем пациентам с АГ 2-й степени (1-я группа) назначался препарат Вамлосет® (амлодипин/валсартан, 5/80 мг), больным АГ 3-й степени – Вамлосет® (амлодипин/валсартан, 5/160 мг). Коррекция терапии проводилась каждые 4 нед согласно предусмотренным схемам. На визитах наблюдения (каждые 4 нед) решение о необходимости коррекции антигипертензивной терапии (АГТ) принимал врач-исследователь на основании анализа жалоб пациента, общего состояния и физикального осмотра, результатов измерения офисного АД, данных дневника самостоятельного контроля АД; 40 пациентам из подгруппы с дополнительными обследованиями проводились: суточное мониторирование АД, измерение скорости распространения пульсовой волны и центрального АД, расчет индекса аугментации, определение уровня маркеров повреждения эндотелия.

**Результаты.** В активную фазу исследования были включены 100 пациентов в возрасте  $59,5 \pm 10,9$  года (59% женщин) с длительностью АГ  $83,4 \pm 8,4$  мес, которым была назначена терапия исследуемым препаратом (популяция безопасности), в популяцию по протоколу (выборка Per Protocol) вошли 80 пациентов, завершивших исследование без серьезных нарушений протокола. Предшествующую АГТ к моменту включения в исследование получали 83% больных. Средняя длительность лечения для всех пациентов составила 15,9 нед. В популяции Per Protocol целевого уровня офисного АД через 16 нед достигли 90,0% (95% доверительный интервал 81,2–95,6%) больных. Общей клинической эффективности (градации: чрезвычайно высокая, очень высокая, высокая, удовлетворительная) достигли 98,8% [95% доверительный интервал 93,2–100%]. Среднее изменение в общей группе составило для САД -32,2 мм рт. ст., для ДАД – -16,0 мм рт. ст. В группе с АГ 2-й степени целевого уровня офисного АД достигли 93,8% больных, при этом среднее изменение САД составило -30,7 мм рт. ст., ДАД – -15,5 мм рт. ст. У пациентов с АГ 3-й степени целевые уровни АД были достигнуты у 84,4% больных, среднее изменение САД составило -34,6 мм рт. ст., ДАД – -16,7 мм рт. ст. Через 16 нед терапии в популяции Full Analysis Set с восстановлением пропущенных значений с помощью Last Observation Carried Forward 40,2% пациентов достигли целевого уровня АД по данным самостоятельного контроля АД. Учитывая ограничения в оценке результатов, данная практика нуждается в дальнейшем изучении, стандартизации и улучшении. По данным суточного мониторирования АД через 16 нед терапии 26,5% пациентов достигли целевого уровня показателей суточного профиля АД (для пациентов из подгруппы с дополнительными обследованиями в популяции Full Analysis Set с восстановлением пропущенных значений с помощью Last Observation Carried Forward), что указывает на дополнительное влияние исследуемой АГТ на прогноз пациентов с АГ 2–3-й степени.

**Заключение.** В клиническом исследовании VICTORY II у больных с АГ 2–3-й степени показана оптимальная эффективность и безопасность препаратов Вамлосет® и Ко-Вамлосет.

**Ключевые слова:** VICTORY II, российское клиническое исследование, артериальная гипертония, фиксированные комбинации, валсартан, амлодипин, гидрохлоротиазид.

**Для цитирования:** Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Родненков О.В. и др. Первые результаты российского многоцентрового проспективного клинического исследования VICTORY II: эффективность и безопасность препаратов Вамлосет® и Ко-Вамлосет у пациентов с артериальной гипертонией 2 и 3-й степени. Системные гипертензии. 2020; 17 (2): 36–47. DOI: 10.26442/2075082X.2020.2.200123

# First results of Russian multicenter prospective clinical study VICTORY II: Vamloset® and Co-Vamloset effectiveness and safety in patients with stage 2 and 3 arterial hypertension

[Original Article]

Irina E. Chazova<sup>1</sup>, Tamila V. Martynyuk<sup>2,1,2</sup>, Oleg V. Rodnenkov<sup>1</sup>, Shurat B. Gorieva<sup>1</sup>, Anatolii N. Rogozha<sup>1</sup>, Mikhail V. Arkhipov<sup>3</sup>, Yury I. Grinshtein<sup>4</sup>, Olga D. Ostroumova<sup>5</sup>, Albert S. Galiavich<sup>6</sup>, Oxana P. Rotar<sup>7</sup>, Larisa A. Khaisheva<sup>8</sup>, Tatiana R. Kameneva<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia;

<sup>4</sup>Voino-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

<sup>5</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

<sup>6</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

<sup>7</sup>Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;

<sup>8</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;

<sup>9</sup>Konchalovskiy City Clinical Hospital, Moscow, Russia

✉trukhiniv@mail.ru

**For citation:** Chazova I.E., Martynyuk T.V., Rodnenkov O.V. et al. First results of Russian multicenter prospective clinical study VICTORY II: Vamloset® and Co-Vamloset effectiveness and safety in patients with stage 2 and 3 arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2020; 17 (2): 36–47. DOI: 10.26442/2075082X.2020.2.200123

## Abstract

**VICTORY II study objective.** Evaluation of Vamloset and Co-Vamloset safety and effectiveness in reaching target blood pressure (BP) level in patients with stages 2–3 arterial hypertension (AH).

**Materials and methods.** Russian multicenter prospective clinical study conducted in 8 clinical centers in 6 cities in Russian Federation included 103 patients over 18 years of age with diagnosed essential hypertension of stages 2–3 (in accordance with 2013 European guidelines) who previously did not receive treatment (with office systolic BP – sBP $\geq$ 160 mm Hg and/or office diastolic BP – dBP $\geq$ 100 mmHg) or did not achieve target BP levels after receiving mono- or dual therapy. Office BP target levels comprised  $\leq$ 139 mmHg for sBP and  $\leq$ 89 mm Hg for dBP for patients without diabetes mellitus (DM), and  $\leq$ 139 mm Hg for sBP and  $\leq$ 84 mm Hg for dBP for patients with DM. All patients with stage 2 AH (group 1) were prescribed Vamloset® (amlodipine/valsartan, 5/80 mg), patients with stage 3 AH – Vamloset® (amlodipine/valsartan, 5/160 mg). Therapy correction Vamloset® (amlodipine/valsartan) in doses 5/160 mg, 10/160 mg and Co-Vamloset (amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide) in doses 10/160/12.5 mg, 10/160/25 mg ("KPKA-RUS") was performed every 4 weeks according to provided schemes. At follow-up every 4 weeks the decision on necessity of antihypertensive treatment (AHT) correction were made by medical researcher in accordance with analysis of patients' complaints, general condition and physical examination, results of office BP measurement, diary of BP self-control. In 40 patients in subgroup with additional assessment 24-hour BP monitoring, pulse wave velocity measurement, central BP evaluation, augmentation index calculation, and endothelium damage markers determination were performed.

**Results.** Active phase of the study included 100 patients aged 59.5 $\pm$ 10.9 years (59% female) suffering from AH for 83.4 $\pm$ 8.4 months. The patients received treatment with study medication (safety population). The protocol population (sampling Per Protocol) included 80 patients who completed the study without severe protocol violation. At the moment of study entrance 83% of patients received AHT. In all patients treatment duration comprised 15.9 weeks. In Per Protocol population target office BP level was achieved by 90.0% (95% confidence interval 81.2–95.6%) of the patients. Overall clinical effectiveness (extremely high, very high, high, and sufficient) was achieved in 98.8% [95% confidence interval 93.2–100%] of the patients. In group of patients with stage 2 AH target office BP level was achieved by 93.8% of patients, in group with stage 3 AH – by 84.4% of patients. Mean BP change in study group was -32.2 mm Hg for SBP and -16.0 mm Hg for DBP. Among patients with stage 2 AH target office BP level was achieved by 93.8% of patients, with mean BP change -30.7 mm Hg for SBP and -15.5 mm Hg for DBP. In patients with stage 3 AH target BP levels were achieved in 84.4% of patients with mean BP change -34.6 mm Hg for SBP and -16.7 mm Hg for DBP. After 16 weeks of treatment in Full Analysis Set population with recovery of missed measures using Last Observation Carried Forward 40.2% of patients reached target BP levels according to BP self-control results. Considering the limitations of results evaluation this practice requires further assessment, standardization, and improvement. According to 24-hour BP monitoring results after 16 weeks of treatment 26.5% of patients achieved target BP daily profile (for patients from subgroup with additional assessment in Full Analysis Set population with recovery of missed measures using Last Observation Carried Forward), that indicates additional influence of studied AHT on the prognosis of patients with stages 2–3 AH.

**Conclusion.** In clinical study VICTORY II Vamloset® and Co-Vamloset optimal effectiveness and safety in patients with stage 2 and 3 arterial hypertension were shown.

**Key words:** VICTORY II, Russian clinical study, arterial hypertension, fixed combinations, valsartan, amlodipine, hydrochlorothiazide.

Артериальная гипертония (АГ) во всем мире остается одной из наиболее острых медико-социальных проблем современного здравоохранения. Значительная распространенность заболевания в популяции, высокий риск развития осложнений – ишемической болезни сердца, мозговых инсультов, сердечной и почечной недостаточности – обуславливают важную роль АГ в качестве модифицируемого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний [1]. По данным зарубежных исследований, распространенность АГ среди взрослого населения достигает 30–45% [2]. К 2025 г., по прогнозам экспертов, ожидается прирост числа лиц с АГ на 15–20%, с достижением примерно 1,5 млрд человек [3]. В российской популяции распространенность АГ у женщин составляет примерно 40%, по данным отечественных исследований, у мужчин она несколько выше, в некоторых регионах до 47% [4, 5].

Основной целью лечения пациентов с АГ остается максимальное снижение риска развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений, цереброваскулярных осложнений, хронической болезни почек [1, 4]. Для реализации данной цели необходимы снижение артериального давления (АД) до целевых уровней, коррекция модифицируемых факторов риска (курение, дислипидемия, гипергликемия, ожирение и др.), предупреждение/замедление темпа прогрес-

сирования и/или регресс поражений органов-мишеней, а также лечение сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, цереброваскулярных и почечных заболеваний. В 2018 г. целевым для всех категорий больных определен уровень клинического АД <140/90 мм рт. ст. [1, 5].

Эффективность снижения АД до целевых значений подтверждена как результатами крупнейших клинических исследований, так и увеличением продолжительности жизни взрослого населения в США и странах Евросоюза по мере улучшения контроля АГ в популяции. Так, в метаанализе, включавшем 1 млн пациентов в 61 проспективном наблюдательном исследовании, было показано, что снижение систолического АД (САД) на 2 мм рт. ст. приводит к снижению риска смерти от ишемической болезни сердца на 7%, смерти от мозгового инсульта – на 10%, в то время как снижение САД на 20 мм рт. ст., а диастолического (ДАД) – на 10 мм рт. ст. обеспечивает уменьшение смертности от сердечно-сосудистых причин почти в 2 раза [6].

Несмотря на широкое внедрение в практику антигипертензивных препаратов (АГП) и достигнутый прогресс в клинической медицине, по-прежнему остаются открытые вопросы. И один из основных – это недостаточный контроль АД: эффективность лечения АГ в нашей стране составляет всего 49,2%, что значительно ниже аналогичного показателя в США

и Канаде (53 и 67% соответственно) [1, 3, 7]. В то же время, по результатам фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР IV, назначение российскими врачами антигипертензивной терапии (АГТ) в целом соответствует современным рекомендациям [8]. Однако у пациентов с АГ не всегда используется стратегия стартовой двойной АГТ, что приводит к недостижению или медленному достижению целевых уровней АД. Часто российские врачи не используют комбинированную терапию и не торопятся с добавлением третьего АГП. В многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) доказано, что монотерапия способствует эффективному снижению АД лишь у ограниченного числа пациентов с АГ, большинству же пациентов требуется комбинация как минимум двух АГП. Метаанализ более 40 РКИ показал, что комбинация двух средств из любых классов АГП существенно усиливает степень снижения АД в сравнении с повышением дозы одного препарата [9]. Еще одно преимущество комбинированной терапии – возможность физиологического и фармакологического синергизма между препаратами разных классов, что приводит к более выраженному снижению АД и улучшению переносимости АГТ [1, 5, 10]. Комбинированная терапия позволяет также подавить контррегуляторные механизмы повышения АД. Все преимущества комбинированной АГТ характерны для рациональных комбинаций. В свете современных рекомендаций фиксированные комбинации (ФК) стали основой лекарственной терапии АГ, они значительно повышают приверженность к лечению [1, 5].

Концепция исследования VICTORY II явилась отражением ступенчатого подхода и стратегии одной таблетки. Результаты позволяют изучить, насколько успешно данная стратегия реализуется в клинической практике на примере конкретных АГП.

**Цель исследования VICTORY II** – оценка эффективности и безопасности применения препаратов Вамлосет® (амлодипин/валсартан, 5/80 мг, 5/160 мг, 10/160 мг) и Ко-Вамлосет (амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид – ГХТ, 10/160/12,5 мг, 10/160/25 мг) в достижении целевого уровня АД у пациентов с АГ 2 и 3-й степени.

Для достижения намеченной цели были поставлены следующие **задачи исследования**:

1. Оценить степень достижения целевых уровней АД (офисного АД, АД по данным самоконтроля и суточного мониторинга АД – СМАД).

2. Оценить общую клиническую эффективность исследуемой терапии.

3. Изучить влияние исследуемой терапии на функцию эндотелия: уровень С-реактивного белка, фактор некроза опухоли  $\alpha$ , уровни интерлейкинов-6 и -10, молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа (sVCAM-1) и сосудистого фактора роста эндотелия (VEGF-A) – для подгруппы с дополнительными обследованиями.

4. Оценить влияние исследуемой терапии на эластичность артерий (сравнение скорости распространения пульсовой волны и индекса аугментации до начала приема исследуемых препаратов и после 16 нед приема исследуемых препаратов) для подгруппы с дополнительными обследованиями.

5. Оценить влияние исследуемой терапии на уровень центрального аортального давления для подгруппы с дополнительными обследованиями.

6. Оценить метаболическую нейтральность исследуемых препаратов (глюкоза, мочевая кислота, липидный профиль).

7. Оценить влияние исследуемых препаратов на эректильную функцию у всех испытуемых-мужчин (по результатам заполнения пациентами опросников МИЭФ-5).

8. Оценить влияние исследуемой терапии на уровень альбумина в моче пациентов.

9. Оценить влияние исследуемой терапии на качество жизни пациентов (по результатам анкет оценки качества жизни SF-36).

10. Оценить удобство исследуемой терапии для пациентов (по результатам визуальных аналоговых шкал по оценке удобства текущей АГТ).

11. Оценить безопасность исследуемой терапии, в частности оценить частоту развития ортостатической гипотензии у пациентов при применении исследуемых препаратов (ортостатическая гипотензия – снижение САД  $\geq 20$  мм рт. ст. и/или ДАД  $\geq 10$  мм рт. ст. при перемене положения тела – сидя, стоя, – сохраняющееся в течение 3 мин после подъема).

В связи с большим объемом результатов, полученных в исследовании, данная статья посвящена анализу влияния терапии препаратами Вамлосет® и Ко-Вамлосет на параметры АД и общую безопасность. Анализ остальных результатов, заявленных в задачах исследования, будет представлен в дальнейшем.

## Материалы и методы

VICTORY II – российское многоцентровое открытое проспективное клиническое исследование. Пациенты включались в 8 клинических центрах в 6 городах страны. Главными исследователями были: академик РАН, профессор И.Е. Чазова, координатор исследования (Москва), профессор М.В. Архипов (Екатеринбург), профессор Ю.И. Гринштейн (Красноярск), профессор О.Д. Остроумова (Москва), профессор А.С. Галявич (Казань), доктор медицинских наук О.П. Ротарь (Санкт-Петербург), профессор Л.А. Хаишева (Ростов-на-Дону), кандидат медицинских наук Т.Р. Камнева (Москва).

**Критерии включения** в исследование:

- лица обоих полов с эссенциальной АГ 2 и 3-й степени в соответствии с Европейским руководством по лечению АГ 2013 г. [2], которые не изменились в обновленных рекомендациях по АГ 2018 г.;

- ранее не леченные больные с АГ 2 или 3-й степени (офисное САД  $\geq 160$  мм рт. ст. и/или офисное ДАД  $\geq 100$  мм рт. ст.) или больные АГ 2 или 3-й степени, не достигшие целевого уровня офисного АД на проводимой моно- или двойной АГТ; наличие у пациента АГ 2 или 3-й степени определялось на основании изучения медицинской документации пациента (медицинская карта, медицинские выписки и т.п.);

- возраст не менее 18 лет;

- соблюдение адекватного метода контрацепции женщинами с сохраненной детородной функцией на протяжении всего исследования;

- наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

**Целевые уровни офисного АД для пациентов без сахарного диабета (СД) составили:** САД  $< 139$  мм рт. ст., ДАД  $\leq 89$  мм рт. ст.; для пациентов с СД – САД  $\leq 139$  мм рт. ст., ДАД  $\leq 84$  мм рт. ст. [2].

**Критериями невключения** явились противопоказания и состояния «с осторожностью», перечисленные в инструкциях по медицинскому применению препаратов исследования: Вамлосет® (амлодипин + валсартан) и Ко-Вамлосет (амлодипин + валсартан + ГХТ), а также неспособность пациента соблюдать требования протокола исследования вне зависимости от причин и любые другие причины, препятствующие, по мнению исследователя, успешному участию пациента в исследовании.

Всего в исследование были включены 103 пациента. По результатам скрининга в активную фазу исследования были включены 100 пациентов, которым назначена терапия исследуемыми препаратами. У одного пациента отсутствовали данные для оценки показателей эффективности после начала АГТ, поскольку он по собственному желанию после визита 1 прекратил участие в исследовании; 99 пациентов были включены в полный набор данных для анализа эффективности. Рандомизация больных не проводилась.

В период скрининга – с момента подписания информированного согласия до визита 1 – ранее леченные пациенты продолжали прием предшествующей АГТ. В день визита 1 до посещения клинического центра пациенты не принимали АГТ. Последний прием АГП короткого действия допускался вечером накануне визита 1. В случае приема АГП пролонгированного действия последний прием должен был состояться не менее чем за 24 ч до визита 1. Пациентам с САД  $> 160$  мм рт. ст. и/или ДАД  $> 100$  мм рт. ст., у которых на визите скрининга вы-

Таблица 1. Схема визитов исследования и процедур

Table 1. Scheme of study visits and procedures

Визиты	Скрининг <sup>2</sup>	Визит 1 <sup>2</sup>	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5 (a) <sup>1</sup>	Визит 5
Сроки	Не более чем за 3 дня до визита 1	1-я неделя исследования	5-я неделя (день 29 ± 2 дня)	9-я неделя (визит 2 + 28 дней ± 2 дня)	13-я неделя (визит 3 + 28 дней ± 2 дня)	16-я неделя (за день до визита 5)	17-я неделя (визит 4 + 28 дней ± 2 дня)
Подписание информированного согласия, заполнение и выдача страхового полиса	X						
Оценка критериев включения/невключения	X	X					
Сбор медицинского анамнеза	X						
Физикальное обследование	X	X	X	X	X	X	X
Измерение массы тела и роста	X						
Измерение АД и частоты сердечных сокращений	X	X	X	X	X	X	X
Электрокардиография	X <sup>3</sup>						
Общий анализ крови	X <sup>4</sup>						X
Биохимический анализ крови, С-реактивный белок	X <sup>4</sup>						X
Общий анализ мочи (+ количественное определение уровня альбумина)	X <sup>4</sup>						X
Тест на беременность (анализ мочи на хорионический гонадотропин человека, только для женщин с сохраненной детородной функцией)	X						
Оценка эректильной функции (только у мужчин по результатам заполнения опросников МИЭФ-5)		X					X
Оценка удобства АГТ (по результатам заполнения пациентами визуальных аналоговых шкал по оценке удобства текущей АГТ)		X					X
Оценка качества жизни (по результатам заполнения пациентами анкет оценки качества жизни SF-36)		X					X
Выдача пациентам дневников для самостоятельной ежедневной регистрации АД		X	X	X	X		
Сбор у пациентов заполненных дневников для самостоятельной ежедневной регистрации АД			X	X	X		X
Выдача пациентам тонометров для самостоятельного измерения АД		X					
Выдача пациентам препарата		X	X	X	X		
Возврат пациентами упаковок с неиспользованным препаратом, подсчет количества возвращенных таблеток, оценка комплаентности пациентов			X	X	X		X
Мониторинг НЯ			X	X	X	X	X
Возврат пациентами тонометров							X

**Дополнительные процедуры, предусмотренные для пациентов из подгруппы с дополнительными обследованиями**

СМАД	Установка прибора	Возврат прибора на следующий день после установки				Установка прибора	Возврат прибора на следующий день после установки
Измерение скорости распространения пульсовой волны, измерение центрального аортального давления, расчет индекса аугментации		X					X
Определение фактора некроза опухоли, интерлейкинов-6, -10, sVCAM-1, VEGF-A		X					X

Примечание. Биохимический анализ крови: глюкоза, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза,  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза, билирубин, креатинин, калий, натрий, кальций, магний, хлор, липидный профиль (триглицериды, холестерин общий, холестерин липопротеидов низкой плотности, холестерин липопротеидов высокой плотности), мочевая кислота.

<sup>1</sup>Визит 5 (a) – только для пациентов из подгруппы с дополнительными обследованиями.

<sup>2</sup>Проведение визита скрининга и визита 1 было возможно в один день только для пациентов из подгруппы с общими обследованиями, с соблюдением условия, что пациент в этот день не принимал антигипертензивных средств, назначенных ему ранее, и у пациента есть результаты требуемых по протоколу анализов, которые были сданы не более чем за 2 нед (14 дней) до включения в исследование.

<sup>3</sup>При отсутствии результатов электрокардиографии, выполненной в течение 6 мес до включения в исследование.

<sup>4</sup>При отсутствии результатов анализов, которые были сданы не более чем за 14 дней до включения в исследование.

Note. Biochemical blood test: glucose, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase,  $\gamma$ -glutamyltransferase, bilirubin, creatinine, potassium, sodium, calcium, magnesium, chloride, serum lipid profile (triglycerides, total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol, high density lipoprotein cholesterol), uric acid.

<sup>1</sup>Visit 5 (a) – only for patients from subgroup with additional assessment.

<sup>2</sup>Screening visit and visit 1 were possible to be performed in one day only for patients from subgroup without additional assessment provided with the patient did not use previously prescribes antihypertensive medications that day and had results of blood tests required by the protocol that were performed not more than 2 weeks (14 days) prior to the study entrance.

<sup>3</sup>In case of no available results of electrocardiography performed no more than in 6 months prior to the study entrance.

<sup>4</sup>In case of no available results of blood tests that were performed not more than 2 weeks (14 days) prior to the study entrance.

Рис. 1. Схема назначения препаратов пациентам с АГ 2-й степени.

Fig. 1. Dosage regimen in patients with stage 2 AH.

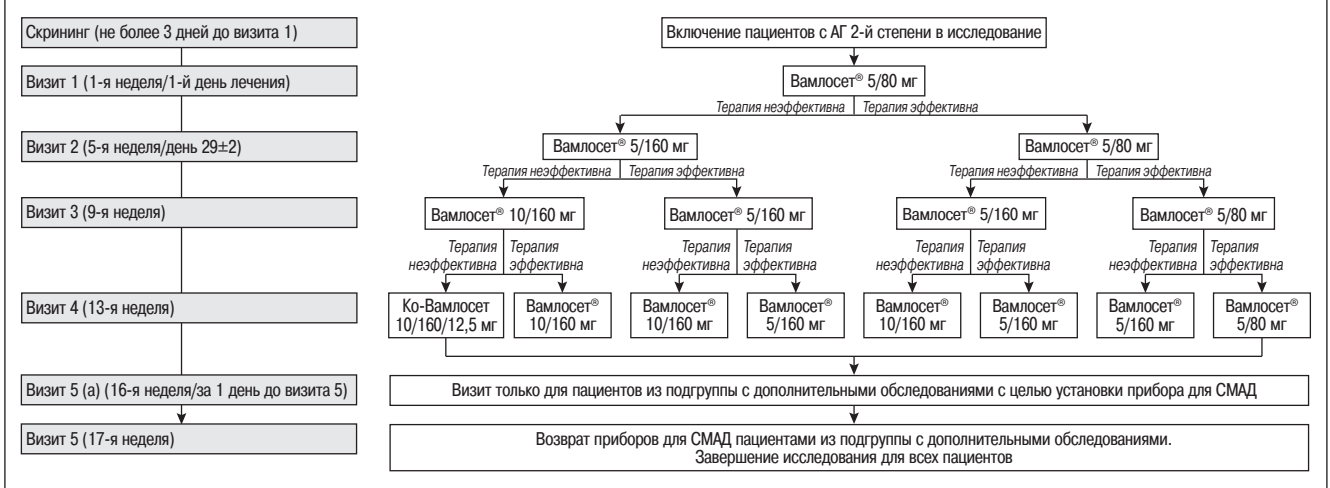
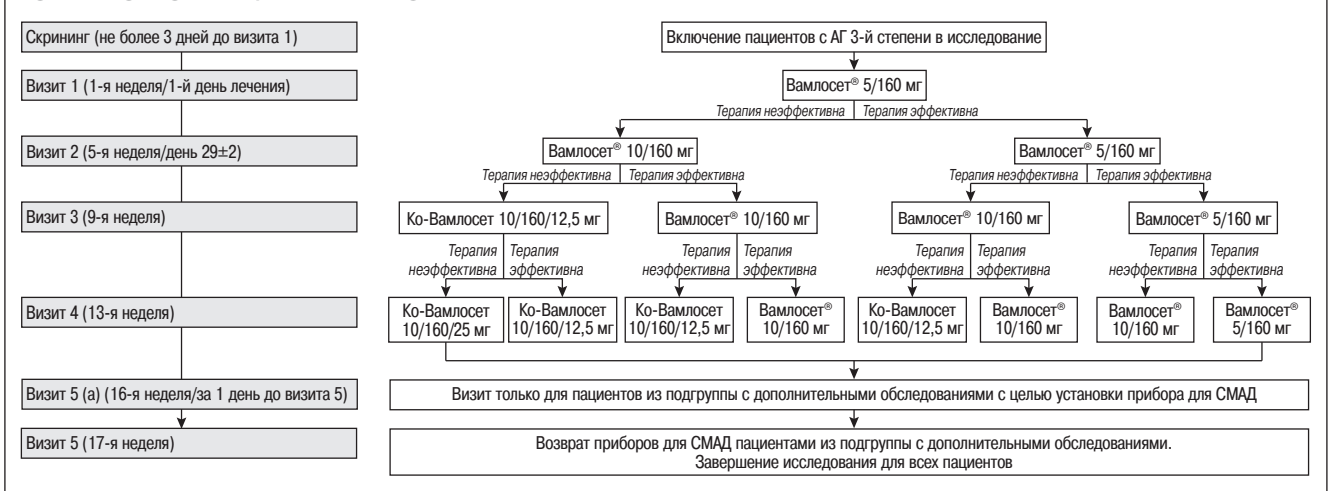


Рис. 2. Схема назначения препаратов пациентам с АГ 3-й степени.

Fig. 2. Dosage regimen in patients with stage 3 AH.



являлись симптомы повышенного АД без АГТ, на период до визита 1 разрешалось назначение одного из короткодействующих препаратов: каптоприл, нифедипин, моксонидин.

В исследовании лечение проводилось препаратами Вамлосет® (амлодипин/валсартан) в дозах 5/80 мг, 5/160 мг, 10/160 мг и Ко-Вамлосет (амлодипин/валсартан/ГХТ) в дозах 10/160/12,5 мг, 10/160/25 мг. Дозировки, способ введения и режим дозирования препаратов Вамлосет® и Ко-Вамлосет соответствовали рекомендациям, изложенным в инструкциях по медицинскому применению лекарственных препаратов. Пациенты принимали препарат ежедневно внутрь, запивая небольшим количеством воды, независимо от времени приема пищи 1 раз в день утром, между 7:00 и 11:00. В дни визитов в клинический центр пациенты не принимали исследуемые АПТ до измерения АД врачом-исследователем.

В исследовании формировалось две группы лечения, включающие пациентов с АГ 2 и 3-й степени, отличающиеся схемой назначения лекарственных препаратов. Всем пациентам с АГ 2-й степени назначался препарат Вамлосет® (амлодипин/валсартан, 5/80 мг); рис. 1. Всем больным с АГ 3-й степени назначался препарат Вамлосет® (амлодипин/валсартан, 5/160 мг); рис. 2. Терапию пересматривали и при необходимости корректировали каждые 4 нед согласно представленным схемам.

Для самостоятельного контроля АД (СКАД) всем пациентам на визите 1 выдавались автоматические тонометры и дневники СКАД, которые пациенты заполняли самостоятельно со-

гласно рекомендациям (измерения должны были проводиться каждый день утром с 7:00 до 11:00 и вечером с 19:00 до 23:00). Пациенты должны были приносить дневники на следующий визит для сдачи врачу-исследователю. Для того чтобы сделать заключение по параметру эффективности, рассчитывался «процент пациентов, достигших целевого уровня АД по данным СКАД через 16 нед терапии», у которых по данным дневников в течение 7 последних дней приема препарата до визита 5 не было зафиксировано превышения целевого уровня АД.

**Целевыми уровнями АД по данным СКАД** явились: САД $\leq$ 134 мм рт. ст., ДАД $\leq$ 84 мм рт. ст. [2].

Пациентам из подгруппы с дополнительными обследованиями помимо всех процедур проводилось СМАД. Остальные показатели (измерение скорости распространения пульсовой волны, измерение центрального аортального давления, расчет индекса аугментации, определение уровней маркеров повреждения эндотелия) будут рассмотрены в дальнейшем. Набор пациентов в подгруппу с дополнительными обследованиями осуществлялся только в трех клинических центрах – Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, МБУЗ «Городская больница скорой медицинской помощи г. Ростова-на-Дону».

Длительность лечения у всех пациентов составляла примерно 16 нед, пациенты должны были посещать клинический центр с интервалом в 4 нед. В течение исследования каждый

**Таблица 2. Включение пациентов в популяции для анализа**  
**Table 2. Inclusion of patients in populations for analysis**

Название популяции	Число пациентов со 2-й степенью АГ	Число пациентов с 3-й степенью АГ	Общее число пациентов в исследовании
Популяция безопасности	60	40	100
Полный набор данных для анализа эффективности, FAS	60	39	99
Популяция по протоколу, PP	48	32	80

**Таблица 3. Характеристика пациентов\***  
**Table 3. Patients' characteristics\***

Показатель	Группа с АГ 2-й степени (n=60)	Группа с АГ 3-й степени (n=40)	Все больные (n=100)
Возраст (среднее $\pm$ CO), лет	60,0 $\pm$ 10,6	58,7 $\pm$ 11,4	59,5 $\pm$ 10,9
Пол (%) [мужчины/ женщины]	22 (36,7%)/38 (63,3%)	19 (47,5%)/21 (52,5%)	41 (41%)/59 (59%)
Раса европеоидная, n (%)	60 (100%)	40 (100%)	100 (100%)
Длительность АГ, мес (среднее $\pm$ стандартная ошибка среднего)	83,8 $\pm$ 11,6	82,7 $\pm$ 11,9	83,4 $\pm$ 8,4
Рост, см (среднее $\pm$ CO)	166,9 $\pm$ 9,2	169,7 $\pm$ 10,0	168,0 $\pm$ 9,6
Масса тела, кг (среднее $\pm$ CO)	84,9 $\pm$ 15,5	85,2 $\pm$ 16,5	85,0 $\pm$ 15,8
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> (среднее $\pm$ CO)	30,5 $\pm$ 5,4	29,5 $\pm$ 4,5	30,1 $\pm$ 5,1

\*Популяция безопасности

\*Safety population

**Таблица 4. Перенесенные/сопутствующие заболевания и вмешательства\***  
**Table 4. Previous/concurrent disorders and surgical interventions\***

Заболевание/вмешательства	Группа с АГ 2-й степени, n=60 (%)	Группа с АГ 3-й степени, n=40 (%)	Общая группа, n=100
Дислипидемия/гиперхолестеринемия	21 (35,0%)/9 (15,0%)	20 (50,0%)/3 (7,5%)	41 (41,0%)/12 (12,0%)
Ожирение	20 (33,3%)	12 (30,0%)	32 (32%)
Эндокринные нарушения	11 (18,3%)	1 (0%)	12 (12,0%)
Нарушение проводимости и ритма сердца	9 (15%)	2 (5,0%)	11 (11,0%)
Инфекции респираторной системы (бронхит/пневмония)	6 (10,0%)	2 (5,0%)	8 (8,0%)
Хроническая сердечная недостаточность	5 (8,3%)	6 (15,0%)	11 (11,0%)
Варикозная болезнь вен	5 (8,3%)	5 (12,5%)	10 (10,0%)
Сахарный диабет 2-го типа	5 (8,3%)	6 (15,0%)	11 (11,0%)
Гипергликемия натощак/нарушение толерантности к глюкозе	5 (8,3%)/3 (5,0%)	2 (5,0%)/0 (0%)	7 (7,0%)/3 (3,0%)
Стенокардия	4 (6,7%)	3 (7,5%)	7 (7,0%)
Атеросклероз аорты/брахиоцефальных артерий	3 (5,0%)/4 (6,7%)	2 (5,0%)/2 (5,0%)	5 (5,0%)/6 (6,0%)
Холецистэктомия	3 (5,0%)	2 (5,0%)	5 (5,0%)
Новообразования	3 (5,0%)	1 (2,5%)	4 (4,0%)
Атеросклероз периферических артерий	2 (3,3%)	1 (2,5%)	3 (3,0%)
Тиреоидэктомия	2 (3,3%)	0 (0%)	2 (2,0%)
Аллергические реакции	2 (3,3%)	1 (0%)	3 (3,0%)
Ишемия миокарда	1 (1,7%)	0 (0%)	1 (1,0%)
Абляция в анамнезе	1 (1,7%)	0 (0%)	1 (1,0%)
Тромбоцитопеническая пурпура	1 (1,7%)	0 (0%)	1 (1,0%)
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	1 (1,7%)	1 (2,5%)	2 (2,0%)
Эрозивный гастрит	1 (1,7%)	0 (0%)	1 (1,0%)
Нефрэктомия	1 (1,7%)	0 (0%)	1 (1,0%)
Аденома простаты	1 (1,7%)	1 (2,5%)	2 (2,0%)
Хроническая болезнь почек/нефролитиаз	0 (0%)/1 (1,7%)	1 (2,5%)/0 (0%)	1 (1,0%)/1 (1,0%)
Диабетическая нефропатия	0 (0%)	1 (2,5%)	1 (1,0%)
Протеинурия	0 (0%)	1 (2,5%)	1 (1,0%)
Холелитиаз	0 (0%)	3 (7,5%)	3 (3,0%)

\*Популяция безопасности

\*Safety population



**Таблица 5. АГТ и другая предшествующая терапия у больных до включения в исследование\***

**Table 5. AHT and other prior therapy of the patients prior to the study\***

АГП, n (%)	Группа с АГ 2-й степени (n=60)	Группа с АГ 3-й степени (n=40)	Все больные (n=100)
По меньшей мере один АГП	47 (78,3%)	36 (90,0%)	83 (83,0%)
БРА	18 (30,0%)	17 (42,5%)	35 (35,0%)
ИАПФ	20 (33,3%)	15 (37,5%)	35 (35,0%)
БКК/дигидропиридиновые производные	9 (15%)	14 (35%)	23 (23%)
БКК/производные фенилалкиламина	1 (1,7%)	1 (2,5%)	2 (2,0%)
Тиазидный диуретик/спиронолактон	1 (1,7%)	0 (0%)	1 (1,0%)
β-АБ	3 (5,0%)	3 (7,5%)	6 (6,0%)
Моксонидин	1 (1,7%)	0 (0%)	1 (1,0%)
α-АБ	0 (0%)	1 (2,5%)	1 (1,0%)
БРА + диуретик	1 (1,7%)	0 (0%)	1 (1,0%)
БРА + БКК	1 (1,7%)	1 (2,5%)	2 (2,0%)
ИАПФ + БКК	2 (3,3%)	0 (0%)	2 (2,0%)
β-АБ + БКК	1 (1,7%)	0 (0%)	1 (1,0%)
β-АБ + диуретик	0 (0%)	1 (2,5%)	1 (1,0%)
<b>Сопутствующая терапия</b>			
Статины	1 (1,7%)	0 (0%)	1 (1,0%)
Сульфонамиды	10 (16,7%)	6 (15,0%)	16 (16%)
Бигуаниды	0 (0%)	1 (2,5%)	1 (1,0%)
Глюкокортикоиды	1 (1,7%)	0 (0%)	1 (1,0%)
Ингибиторы протонной помпы	0 (0%)	1 (2,5%)	1 (1,0%)
Тиреодные гормоны	2 (3,3%)	0 (0%)	2 (2,0%)
Варфарин	1 (1,7%)	0 (0%)	1 (1,0%)
Ацетилсалициловая кислота	4 (6,7%)	6 (15,0%)	10 (10%)

**Примечание.** АБ – адреноблокатор.

\*Популяция безопасности

\*Safety population

**Таблица 6. Статус пациентов на момент включения в исследование\***

**Table 6. Patients status at study enrollment\***

Статус пациентов	Группа АГ 2-й степени (n=60)		Группа АГ 3-й степени (n=40)		Всего (n=100)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Больные, получавшие до включения в исследование АГТ и не достигшие целевого уровня АД	47	78,3	36	90,0	83	83,0
Больные, ранее не принимавшие АГТ (офисное САД≥160 мм рт. ст. и/или офисное ДАД≥100 мм рт. ст.)	13	21,7	4	10,0	17	17,0

**Примечание:** n – число пациентов в популяции.

**Note:** n – number of patients in population.

\*Популяция безопасности

\*Safety population

пациент должен был пройти не менее 5 визитов (не менее 7 визитов для пациентов из подгруппы с дополнительными обследованиями). Для визитов 2, 3, 4, 5 допускалось отклонение ±2 дня от прописанных в протоколе дней посещения клинического центра. Для пациентов из подгруппы с дополнительными обследованиями предусматривались дополнительные визиты для измерения СМАД.

На визитах наблюдения решение о необходимости коррекции АГТ принимал врач-исследователь на основании анализа жалоб пациента, общего состояния и физикального осмотра, результатов измерения офисного АД, данных дневника СКАД. Схема визитов исследования и процедур представлена в табл. 1.

При оценке **эффективности гипотензивной терапии** оценивались следующие параметры:

• **Первичные:**

- процент пациентов, достигших целевого уровня офисного АД через 16 нед терапии (снижение САД/ДАД по крайней мере до 139/89 мм рт. ст. или как минимум до 139/84 мм рт. ст. у пациентов с СД);
- достижение общей клинической эффективности.

• **Вторичные:**

- уровень снижения АД в мм рт. ст. через 16 нед терапии в общей группе и у пациентов с АГ 2 и 3-й степени (отдельно для каждой степени АГ);
- процент пациентов, достигших целевого уровня АД по данным СКАД через 16 нед терапии;
- процент пациентов, достигших целевого уровня показателей суточного профиля АД по данным СМАД через 16 нед терапии (для пациентов из подгруппы с дополнительными обследованиями);
- для пациентов из подгруппы с дополнительными обследованиями оценивался процент пациентов, у которых определено положительное влияние исследуемой терапии через 16 нед на следующие показатели: функцию эндотелия, эластичность артерий (динамика скорости распространения пульсовой волны и индекс аугментации), центральное аортальное давление;
- у всех пациентов также оценивались метаболическая нейтральность исследуемых препаратов (уровни глюкозы, мочевой кислоты, липидный профиль), уровень альбуми-

---

на в моче, эректильная функция у мужчин, качество жизни по сравнению с исходными данными (по результатам анкет оценки качества жизни SF-36).

- *Третьичные*: процент пациентов, которые оценили исследуемую терапию как более удобную по сравнению с предыдущей АГТ (по результатам заполнения визуальных аналоговых шкал).

**Общая клиническая эффективность** исследуемых препаратов оценивалась в конце лечения в соответствии со следующими критериями на основании достигнутого уровня офисного АД, наличия и тяжести нежелательных явлений (НЯ):

- *Чрезвычайно высокая* – достигнуто снижение офисного АД до 139/89 мм рт. ст. (139/84 мм рт. ст. у пациентов с СД) или более низких значений при отсутствии НЯ.
- *Очень высокая* – достигнуто снижение офисного АД до 139/89 мм рт. ст. (139/84 мм рт. ст. у пациентов с СД) или более низких значений при наличии легких НЯ, которые не требовали отмены исследуемых препаратов.
- *Высокая* – не достигнуто целевое офисное АД, но достигнуто снижение офисного САД как минимум на 10 мм рт. ст. и офисного ДАД как минимум на 5 мм рт. ст. при отсутствии НЯ.
- *Удовлетворительная* – достигнуто снижение офисного АД до 139/89 мм рт. ст. (139/84 мм рт. ст. у пациентов с сахарным диабетом) либо более низких значений, либо снижение офисного систолического АД как минимум на 10 мм рт. ст. и офисного диастолического АД как минимум на 5 мм рт. ст. при наличии нежелательных явлений легкой степени тяжести, которые не требовали отмены исследуемых препаратов; либо было достигнуто снижение только офисного систолического АД как минимум на 10 мм рт. ст., либо только офисного диастолического АД как минимум на 5 мм рт. ст. при наличии нежелательных явлений легкой/ средней степени тяжести, которые не требовали отмены исследуемых препаратов.
- *Неудовлетворительная* – у пациента развились НЯ, потребовавшие отмены исследуемых препаратов, или офисное САД снизилось менее чем на 10 мм рт. ст. или офисное ДАД – менее чем на 5 мм рт. ст.

**При оценке параметров безопасности** оценивалась общая частота НЯ, связанных с применением препарата, в частности частота развития ортостатической гипотензии – снижения САД  $\geq 20$  мм рт. ст. и/или ДАД  $\geq 10$  мм рт. ст. при перемене положения тела (сидя, стоя), сохраняющегося в течение 3 мин после подъема; частота НЯ, стратифицированных по типам; частота случаев досрочного выбывания пациентов из-за причин, связанных с безопасностью лечения.

**Статистические методы.** Описательная статистика для количественных переменных представлена числом валидных наблюдений, средним значением, стандартным отклонением (СО), медианой, стандартной ошибкой среднего, минимальными и максимальными значениями; для категориальных (качественных) переменных – числом и долей пациентов. Для среднего изменения САД и ДАД рассчитан 95% доверительный интервал (ДИ) для каждого показателя (САД и ДАД), а также 97,5% ДИ для каждого показателя, чтобы гарантировать совместную валидность. В случае значительного отклонения распределения изменений от нормального закона дополнительно применялся непараметрический парный критерий знаковых рангов Уилкоксона. Для показателей, представляющих собой доли, результат представлен с двусторонним 95% ДИ Клоппера–Пирсона. Для показателей, оцениваемых только у пациентов из подгруппы с дополнительными обследованиями, доли вычислены от численности подгруппы в соответствующей популяции. Статистический анализ был выполнен компанией ООО «Дата МАТРИКС» в соответствии со статистическими методами, предусмотренными протоколом, с использованием программного обеспечения IBM SPSS, версия 24.0.

## Результаты и обсуждение

В популяцию безопасности включены 100 пациентов, которым назначена терапия исследуемыми препаратами (табл. 2).

---

В полный набор данных для анализа эффективности (Full Analysis Set – FAS) были включены 99 пациентов (у 1 пациента отсутствовали данные для оценки показателей эффективности после начала АГТ, поскольку он по собственному желанию после визита 1 прекратил участие в исследовании). Популяция по протоколу (выборка Per Protocol – PP) включала 80 пациентов полного набора данных, завершивших исследование без серьезных нарушений протокола, которые могли бы повлиять на оценку первичных параметров эффективности.

Популяция PP была взята в качестве основной для анализа следующих показателей через 16 нед терапии: целевого уровня офисного АД; уровня снижения АД в мм рт. ст.; достижения общей клинической эффективности. Популяция FAS с восстановлением пропущенных значений с помощью Last Observation Carried Forward (LOCF) использовалась для анализа через 16 нед терапии: процента пациентов, достигших целевого уровня АД по данным СКАД; процента пациентов, достигших целевого уровня показателей суточного профиля АД по данным СМАД.

В общей группе из 100 больных в возрасте  $59,5 \pm 10,9$  года 41% составили мужчины, 59% – женщины. Длительность предшествующей АГ была в среднем  $83,4 \pm 8,4$  мес (табл. 3). Средний индекс массы тела на 1-м визите составил  $30,1 \pm 5,1$  кг/м<sup>2</sup>, ожирение отмечалось у 32% больных. Группы больных с АГ 2 и 3-й степени были сопоставимы по возрасту, полу, длительности АГ, индексу массы тела. Статус курения отмечался у 13% пациентов, курение в прошлом – у 12% больных; 100% указали на отсутствие злоупотребления алкоголем и отрицали употребление наркотических и психотропных средств.

У 41 (41%) пациента в общей группе отмечалась дислипидемия, у 12 (12,0%) – гиперхолестеринемия. Атеросклероз периферических артерий встречался у 3% больных, атеросклероз аорты, брахиоцефальных артерий – у 11% больных. Гипергликемия натощак и нарушение толерантности к глюкозе выявлены у 7 (7,0%) и 3 (3,0%) пациентов соответственно. СД 2-го типа отмечался у 11% пациентов в общей группе, у 8,3 и 15% больных в группах с АГ 2 и 3-й степени. Хронической сердечной недостаточностью страдали 11% больных в общей группе, у 7% пациентов отмечалась стенокардия. Спектр перенесенной и сопутствующей патологии представлен в табл. 4.

Предшествующую АГТ к моменту включения в исследование получали 83 пациента. Из них блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) наиболее часто применялись в режиме предшествующей монотерапии (35,0 и 35,0% соответственно); табл. 5.

При оценке исходного статуса АГТ у пациентов на момент включения в исследование в общей группе доля больных, принимавших моно- или двойную АГТ и не достигших целевого уровня офисного АД, составила 83% и была наибольшей в группе АГ 3-й степени – 90% (табл. 6). Ранее не леченные больные (офисное САД  $\geq 160$  мм рт. ст. и/или офисное ДАД  $\geq 100$  мм рт. ст.) в популяции исследования составили 17%, в группах 2 и 3-й степени АГ – 21,7% и 10% соответственно.

Таким образом, пациенты с АГ 2 и 3-й степени включались в исследование VICTORY II в связи с недостижением целевых уровней АД на фоне применения у подавляющего большинства больных гипотензивной терапии. К моменту включения в исследование пациенты с АГ 2 и 3-й степени получали главным образом основные классы АГП, для которых в многочисленных РКИ доказана способность предупреждать развитие сердечно-сосудистых осложнений [1, 2, 5]. Однако у 1% больных в режиме монотерапии назначались  $\alpha$ -адреноблокаторы, у 1% – моксонидин. В соответствии с современными рекомендациями у данных пациентов должна была рассматриваться региональная комбинированная АГТ.

В исследовании VICTORY II исследуемыми препаратами были ФК антигипертензивных компонентов с дополняющим друг друга механизмом контроля АД: блокатора медленных кальциевых каналов амлодипина, БРА валсартана и тиазидного диуретика ГХТ. Применение комбинированных АГП с фиксированными дозами упрощает схему лечения и позволяет

избежать ухудшения результатов лечения при пропуске приема препарата [10, 11]. Амлодипин обладает более высокой сосудистой избирательностью, более медленным и постепенным началом действия, длительностью действия и более низкой рефлекторной симпатической активацией [2, 12]. Валсартан, высокоселективный БРА, не обладающий свойствами антагониста, помимо антигипертензивного эффекта оказывает кардиопротективное действие – уменьшение гипертрофии и фиброза миокарда, улучшение гемодинамики и функции сердца [1, 10]. ГХТ – мощный диуретик, который ингибирует реабсорбцию натрия и хлоридов в дистальных отделах собирательных канальцев почек и увеличивает объем мочи. Установлено, что диуретики способны усиливать антигипертензивное действие большинства других АГП, нивелируя их побочные эффекты, приводящие к задержке воды и соли [10, 13].

В общей группе исследования наибольшая длительность применения –  $75,9 \pm 39,9$  дня – отмечалась для стартовой дозы препарата Вамлосет® 5/80 мг (табл. 7). В результате титрации пациенты получали Вамлосет® в дозировках 5/160 мг и 10/160 мг, а также Ко-Вамлосет в дозах 10/160/12,5 мг и 10/160/25 мг. Ко-Вамлосет, комбинация трех АГП с дополняющими друг друга механизмами контроля АД, приводит к более выраженному снижению АД по сравнению с динамикой, достигнутой при назначении монотерапии одним из препаратов в составе комбинации.

Группа пациентов с АГ 2-й степени (n=60) в среднем  $75,9 \pm 39,9$  дня получали Вамлосет® 5/80 мг; в среднем  $53,8 \pm 28,1$  и  $39,5 \pm 19,5$  дня – Вамлосет® 5/160 мг и 10/160 мг соответственно. Ко-Вамлосет 10/160/12,5 мг назначался в течение  $28,0 \pm 0$  дня. Потребности в назначении препарата Ко-Вамлосет 10/160/25 мг не отмечалось. В группе с АГ 3-й степени (n=40) стартовая терапия препаратом Вамлосет® 5/160 мг проводилась на протяжении  $71,3 \pm 41,2$  дня. Вамлосет® 10/160 мг назначался в течение  $54,3 \pm 26,5$  дня. Длительность лечения Ко-Вамлосетом 10/160/12,5 мг в этой группе была наиболее длительной –  $43,2 \pm 14,9$  дня. Ко-Вамлосет 10/160/25 мг назначался в течение  $28,7 \pm 1,5$  дня (см. табл. 7). В таблице представлено среднее количество дней лечения, рассчитанное по данным всех пациентов. Все режимы терапии характеризовались высокой комплаентностью пациентов.

Более высокая клиническая эффективность комбинации амлодипин/валсартан и амлодипин/валсартан/ГХТ по сравнению с монотерапией показана в ряде исследований. Комбинированная терапия оказывает одновременное действие на разные физиологические системы, участвующие в регуляции АД [14, 15]. Кроме того, сочетание двух или более препаратов может способствовать более высокому уровню приверженности в связи с упрощением схемы лечения; привести к более адекватному контролю АД, чем при монотерапии; улучшить переносимость терапии за счет снижения частоты дозозависимых НЯ, наблюдаемых при применении более высоких доз отдельных препаратов, ослабление побочных эффектов некоторых препаратов при совместном назначении; проявить дополнительные/синергические вазопротекторные или плейотропные эффекты [5, 16]. Эти преимущества позволяют достигнуть целевых значений АД у наибольшего числа пациентов.

Важно отметить, что шаги АГТ в исследовании VICTORY II отражают современный алгоритм лечения АГ, когда в качестве стартовой комбинации рассматривается БРА или ИАПФ в сочетании с блокаторами кальциевых каналов (БКК) или диуретиком, предлагается или возможность использования более высоких дозировок в комбинации, или сразу переход на 3-компонентную схему лечения. Оба подхода допустимы на этапе 2-компонентной схемы, но они должны обеспечить достижение целевого АД в течение 3 мес с шагом титрации дозы приблизительно 4 нед [1, 5]. Именно такие временные интервалы разделяли визиты у больных в исследовании VICTORY II. ФК в сравнении со свободными комбинациями значительно повышают приверженность к лечению [5, 11].

**Таблица 7. Прием препаратов и комплаентность по препаратам исследования\***  
**Table 7. Medications use and patients compliance to study medications\***

	Группа с АГ 2-й степени (n=60)	Группа с АГ 3-й степени (n=40)	Все больные (n=100)
<b>Вамлосет® 5/80 мг</b>			
Прием препарата, дней	75,9±39,9	–	75,9±39,9
Прием препарата, таблеток	90,0 [26; 119]	–	90,0 [26; 119]
Комплаентность, %	100,5±2,9	–	100,5±2,9
<b>Вамлосет® 5/160 мг</b>			
Прием препарата, дней	53,8±28,1	71,3±41,2	63,7±36,9
Прием препарата, таблеток	30,0 [27; 90]	60,0 [26; 120]	56 [26; 120]
Комплаентность, %	101,7±6,2	101,0±2,8	101,3±4,6
<b>Вамлосет® 10/160 мг</b>			
Прием препарата, дней	39,5±19,5	54,3±26,5	49,2±25,0
Прием препарата, таблеток	29,0 [12; 60]	55,0 [25; 90]	50,5 [12; 90]
Комплаентность, %	99,6±3,2	99,6±4,4	99,6±3,9
<b>Ко-Вамлосет 10/160/12,5 мг</b>			
Прием препарата, дней	28,0±0	43,3±14,9	40,2±14,6
Прием препарата, таблеток	29,0 [28; 30]	42,0 [28; 59]	30,0 [28; 59]
Комплаентность, %	103,6±5,1	99,0±1,9	99,9±3,1
<b>Ко-Вамлосет 10/160/25 мг</b>			
Прием препарата, дней	–	28,7±1,5	28,7±1,5
Прием препарата, таблеток	–	35,0 [32; 35]	35,0 [32; 35]
Комплаентность, %	–	118,6±2,0	118,6±2,0

**Примечание.** Значения: прием препарата, дней; комплаентность – взяты по среднему значению; значение: прием препарата, таблеток – взяты по медиане.

**Note.** Indicators: taking the drug, days; compliance – are presented as the average value; indicator: taking the drug, tablets

\*Популяция безопасности

\*Safety population

**Таблица 8. Доля пациентов, достигших целевого уровня офисного АД через 16 нед терапии**

**Table 8. Proportion of patients who achieved target BP level after 16 weeks of treatment**

Достижение целевого уровня офисного АД	Группа с АГ 2-й степени	Группа с АГ 3-й степени	Все больные
Популяция PP (n=80)	93,8% (n=48)	84,4% (n=32)	90,0%

**Таблица 9. Достижение общей клинической эффективности\***

**Table 9. Overall clinical effectiveness achievement\***

		Группа		Всего	
		2-я степень АГ	3-я степень АГ		
Общая клиническая эффективность	Чрезвычайно высокая	n	34	26	60
		%	70,8%	81,3%	75,0%
	Очень высокая	n	11	1	12
		%	22,9%	3,1%	15,0%
	Высокая	n	1	0	1
		%	2,1%	0,0%	1,3%
	Удовлетворительная	n	1	5	6
		%	2,1%	15,6%	7,5%
	Неудовлетворительная	n	1	0	1
		%	2,1%	0,0%	1,3%
	Всего	n	48	32	80
		%	100,0%	100,0%	100,0%

\*Популяция PP

\*Population PP

В соответствие с Европейскими рекомендациями 2013 г. (и обновленными рекомендациями по АГ 2018 г.) под достижением целевого уровня офисного АД подразумевается снижение САД/ДАД по крайней мере до 139/89 мм рт. ст. или как минимум до 139/84 мм рт. ст. у пациентов с СД [1, 2]. Среди включенных в исследование пациентов у 5 пациентов с АГ 2-й степени и у 6 пациентов с АГ 3-й степени отмечался СД 2-го типа – всего 11 (11%) пациентов.

В популяции PP целевого уровня офисного АД через 16 нед достигли 90,0% (95% ДИ 81,2–95,6%) больных (табл. 8).

В популяции PP общей клинической эффективности (градации чрезвычайно высокая + очень высокая + высокая + удовлетворительная) достигли 98,8% больных (95% ДИ 93,2–100%); табл. 9.

Все средние изменения офисного АД на всех визитах после начала терапии и в обеих группах лечения (АГ 2 и 3-й степени), а также во всех анализируемых наборах данных были высокозначимые (парный критерий Стьюдента,  $p < 0,001$ ). При назначении АГТ в исследовании частота сердечных сокращений существенно не менялась (70,2±7,5 и 70,0±6,9 уд/мин исходно и к визиту 5).

У 80 больных (популяция PP) в общей группе исходное офисное АД 158,5/94,5 мм рт. ст. достоверно снизилось к визиту 5 до 126,3/78,5 мм рт. ст. (-32,2/-16,0 мм рт. ст.); в группе с АГ 2-й степени – с 155,5/94,2 мм рт. ст. до 124,9/78,7 мм рт. ст. (-30,7/-15,5 мм рт. ст.), в группе с АГ 3-й степени – с 163,0/94,9 мм рт. ст. до 128,5/78,2 мм рт. ст. (-34,6/-16,7 мм рт. ст.); табл. 10. Цифры представленных АД (исходных и конечных) – рассчитанные средние значения.

**Таблица 10. Динамика офисного САД и ДАД на фоне терапии препаратами Вамлосет® и Ко-Вамлосет®**  
**Table 10. Office sBP and dBP dynamics in patients treated with Vamloset® and Co-Vamloset®**

Группа	Визит 1/1-я неделя/день 1	Визит 5/17-я неделя/визит 4 + 28 дней ± 2 дня
АГ 2-й степени (n=48)	155,5±8,9/94,2±9,1	124,9±7,8/78,7±5,8
АГ 3-й степени (n=32)	163,0±12,8/94,9±9,2	128,5±8,5/78,2±6,2
Все больные (n=80)	158,5±11,2/94,5±9,1	126,3±8,2/78,5±5,9

\*В популяции PP; все значения и изменения в среднем, значения округлены.

\*In PP population; all parameters and mean changes, rounded values.

В свете современных рекомендаций метод СКАД может применяться для диагностики АГ, а также осуществления мониторинга результатов лечения АГП и контроля достижения целевого АД [5]. Доля пациентов, достигших целевого уровня АД по данным СКАД через 16 нед терапии, определялись на основании жесткого критерия – отсутствие случаев превышения целевого уровня АД в течение 7 последних дней приема препарата до визита 5 в популяции FAS с восстановлением пропущенных значений с помощью LOCF. В общей группе она составила 40,2% (95% ДИ 30,1–51,0%), в группе с АГ 2-й степени – 32,1% (95% ДИ 20,3–46,0%), в группе с АГ 3-й степени – 52,8% (95% ДИ 35,5–69,6%).

Обсуждая полученные результаты, следует принимать во внимание тот факт, что оценка СКАД может быть проблематичной, если тщательно не определена технология измерения/учета результатов и соблюдения пациентами полученных инструкций по измерению АД. Например, по данным некоторых исследований, точность и воспроизводимость данных при использовании приборов для измерения АД с функцией памяти была намного выше, чем при использовании дневников самоконтроля. Качество ведения дневников давления также может быть недостаточным, в том числе и в обычной клинической практике. На измерения при СКАД могут оказывать влияние образ жизни пациентов: их пищевые привычки, водный баланс, эмоциональный фон, прием алкоголя во время или после ужина, привычка принимать душ перед сном и др. К тому же измерения АД на дому могут являться стрессовым фактором, что *per se* может приводить к более высоким цифрам АД. При чрезмерном мониторинге больной может записывать более высокие цифры. Все это может приводить к определенным ограничениям в оценке результатов СКАД и снижать их достоверность. Данное исследование обозначило оценку СКАД с должным качеством измерений АД пациентами на дому как чрезвычайно важную проблему.

СМАД с оценкой суточного профиля АД является важным инструментом как для диагностики АГ, так и для оценки эффективности проводимой АГТ, роль и методы подчеркиваются в современных рекомендациях [1, 5]. Данный показатель в рамках исследования VICTORY II оценивался в дополнительной группе обследования у 40 пациентов в 3 медицинских центрах, техническое оснащение которых позволяло сделать измерения. Целевого уровня всех показателей суточного профиля АД по данным СМАД через 16 нед терапии достигли 26,5% (95% ДИ 12,9–44,4%) для пациентов из подгруппы с дополнительными обследованиями в популяции FAS с восстановлением пропущенных значений с помощью LOCF. Тем не менее все средние изменения (снижения) в обеих группах и в общей группе (анализ с помощью парного критерия Стьюдента) были статистически значимыми на уровне значимости 5%, за исключением показателя среднего ночного САД в группе пациентов с АГ 2-й степени ( $p=0,364$ ) и среднего ночного ДАД в группе пациентов с АГ 3-й степени ( $p=0,086$ ). Таким образом, в результате исследования показаны возможности терапии препаратами Вамлосет® и Ко-Вамлосет в улучшении суточного профиля АД, что может улучшить прогноз больных с АГ 2–3-й степени.

Остальные результаты анализа данных из подгруппы больных с дополнительными исследованиями будут представлены в последующем.

В популяции безопасности только 6 НЯ у 5 (5%) пациентов привели к отмене терапии исследуемым препаратом: периферические отеки (3 случая), фибрилляция предсердий и пнев-

мония, аллергический дерматит. Большинство НЯ были легкой степени, 15 НЯ – среднетяжелые, 1 НЯ – тяжелое (пароксизм фибрилляции предсердий). Среди НЯ, связанных с приемом исследуемых препаратов, отмечались: ортостатическая гипотония (10%), периферические отеки (7%), головная боль (1%), головокружение (1%), астения (2%), гипотония (2%). Случаев смерти в ходе проведения исследования зарегистрировано не было.

### Заключение

В клиническом исследовании VICTORY II у больных с АГ 2–3-й степени показаны эффективность и безопасность препаратов Вамлосет® и Ко-Вамлосет. Дизайн исследования предполагал назначение ФК Вамлосет® (амлодипин/валсартан 5/80 мг, 5/160 мг) на старте терапии с пошаговой титрацией доз АГП. Эта стратегия одной таблетки прописана в современных рекомендациях и должна использоваться в рутинной практике для контроля АД, в том числе у пациентов, имеющих сопутствующую патологию. Назначение препаратов Вамлосет® и Ко-Вамлосет обеспечило оптимальное снижение АД, даже у больных, ранее принимавших АГТ:

- 90% пациентов с АГ 2–3-й степени в популяции PP через 16 нед терапии достигли целевого уровня офисного АД, среднее изменение САД составило -32,2 мм рт. ст., ДАД – -16,0 мм рт. ст.
- В группе с АГ 2-й степени целевого уровня офисного АД достигли 93,8% больных, при этом среднее изменение САД составило -30,7 мм рт. ст., ДАД – -15,5 мм рт. ст.
- У пациентов с АГ 3-й степени целевые уровни АД были достигнуты у 84,4% больных, среднее изменение САД составило -34,6 мм рт. ст., ДАД – -16,7 мм рт. ст.
- Общая клиническая эффективность, свидетельствующая об оптимальной эффективности лечения с достижением целевого уровня офисного АД и благоприятном профиле переносимости, отмечалась у 98,8% больных.
- Через 16 нед терапии в популяции FAS с восстановлением пропущенных значений с помощью LOCF 40,2% пациентов достигли целевого уровня АД по данным СКАД. Учитывая ограничения в оценке результатов, данная практика нуждается в дальнейшем изучении, стандартизации и улучшении.
- По данным СМАД через 16 нед терапии 26,5% пациентов достигли целевого уровня показателей суточного профиля АД (для пациентов из подгруппы с дополнительными обследованиями в популяции FAS с восстановлением пропущенных значений с помощью LOCF), что указывает на дополнительное влияние исследуемой АГТ на прогноз пациентов с АГ 2–3-й степени.
- В исследовании получены данные, свидетельствующие о хорошей переносимости АГТ, что согласуется с установленным профилем безопасности исследуемых лекарственных препаратов. Только у 6 пациентов потребовалась отмена исследуемой терапии в связи с развитием НЯ/серьезных НЯ. Из 3 случаев серьезных НЯ только один был связан с приемом препаратов исследования. Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что исследуемая терапия продемонстрировала оптимальную эффективность и безопасность и может широко применяться у больных с АГ 2–3-й степени.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература/References

- Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). Eur Heart J 2018; 39: 3021–104.
- 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 (7): 1281–357.
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet 2005; 365: 217–23.
- Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России». Рос. кардиол. журн. 2012; 5: 6–11. [Shal'nova S.A., Konradi A.O., Karpov Yu.A. et al. Analiz smernosti ot serdechno-sosudistykh zabolovaniy v 12 regionakh Rossiiskoi Federatsii, uchastvuyushchikh v issledovanii "Epidemiologiya serdechno-sosudistykh zabolovaniy v razlichnykh regionakh Rossi". Ros. kardiolog. zhurn. 2012; 5: 6–11 (in Russian).]
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019; 16 (1): 6–31. [Chazova I.E., Zernakova Yu.V. on behalf of experts. Clinical recommendations. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2019; 16 (1): 6–31 (in Russian).]
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002; 360: 1903–13.
- De Buyzere ML, Clement DL. Management of hypertension in peripheral arterial disease. Prog Cardiovasc Dis 2008; 50: 238–63.
- Леонова М.В., Штейнберг Л.Л., Белоусов Ю.Б. и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии Пифагор IV: приверженность врачей. Рос. кардиол. журн. 2015; 1: 59–66. [Leonova M.V., Shteinberg L.L., Belousov Yu.B. et al. Rezul'taty farmakoepidemiologicheskogo issledovaniya arteriальной gipertenzii Pifagor IV: priverzhennost' vrachei. Ros. kardiolog. zhurn. 2015; 1: 59–66 (in Russian).]
- 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: 290–300.
- Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. от имени группы российских исследователей. Первые результаты международного клинического исследования VICTORY: эффективность и безопасность антигипертензивной монотерапии валсартаном и его фиксированной комбинации с гидрохлоротиазидом в разных дозовых режимах у пациентов с артериальной гипертензией 1–2-й степени. Системные гипертензии. 2015; 12 (2): 71–82. [Chazova I.E., Martynyuk T.V. on behalf of a group of Russian researchers. The first results of the VICTORY international clinical trial: the efficacy and safety of antihypertensive monotherapy with valsartan and its fixed combination with hydrochlorothiazide in different dose modes in patients with grade 1–2 arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2015; 12 (2): 71–82 (in Russian).]
- Volpe M, Christian Rump L, Ammentorp B, Laeis P. Efficacy and safety of triple antihypertensive therapy with the olmesartan/amlodipine/hydrochlorothiazide combination. Clin Drug Invest 2012; 32: 649–64.
- Matsuzaki M, Ogihara T, Umemoto S et al. Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events Trial Group. Prevention of cardiovascular events with calcium channel blocker-based combination therapies in patients with hypertension: a randomized controlled trial. J Hypertens 2011; 29: 1649–59.
- Колос И.П., Мартынюк Т.В., Сафарян А.С. и др. Изучение эффективности терапии ингибитором ангиотензин-прекращающего фермента рамиприлом и его комбинации с гидрохлортазидом у пациентов с артериальной гипертензией избыточной массой тела: исследование ХАРИЗМА. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2008; 7 (2): 65–71. [Kolos I.P., Martynyuk T.V., Safaryan A.S. et al. Izuchenie effektivnosti terapii ingibitorom angiotenzin-prekrashchayushchego fermenta ramiprilom i ego kombinatsii s gidrokhlortazidom u patsientov s arteriальной gipertenziei izbytochnoi massoi tela: issledovanie KhARIZMA. Kardiolog. terapiya i profilaktika. 2008; 7 (2): 65–71 (in Russian).]
- Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. Lancet 2004; 363: 2049–51.
- Мацкевич С.А., Барбук О.А. Применение валсартана (валзан Н) в лечении пациентов с артериальной гипертензией. Мед. новости. 2013; 3: 60–3. [Matskevich S.A., Barbuk O.A. Primenenie valsartana (valzan N) v lechenii patsientov s arteriальной gipertenziei. Med. novosti. 2013; 3: 60–3 (in Russian).]
- MacDonald TM, Williams B, Webb DJ et al. British Hypertension Society Programme of Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm-based Therapy (PATHWAY). Combination therapy is superior to sequential monotherapy for the initial treatment of hypertension: a double-blind randomized controlled trial. J Am Heart Assoc 2017; 6: e006986.

## Информация об авторах / Information about the authors

**Чазова Ирина Евгеньевна** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. ген. дир. по научно-экспертной работе, рук. отд. гипертензии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: c34h@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9822-4357

**Мартынюк Тамила Витальевна** – д-р мед. наук, рук. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии», проф. каф. кардиологии ФДПО ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: trukhiniv@mail.ru

**Родненков Олег Владимирович** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

**Гориева Шурат Бадиевна** – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. функциональной диагностики ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

**Рогоза Анатолий Николаевич** – д-р биол. наук, проф., рук. отд. функциональной диагностики ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

**Архипов Михаил Викторович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии ФПК и ПП ФГБОУ ВО УГМУ

**Гринштейн Юрий Исаевич** – д-р мед. наук, проф., каф. терапии ИПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»

**Остроумова Ольга Дмитриевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0795-8225; eLibrary SPIN: 3910-6585

**Галивич Альберт Сарварович** – д-р мед. наук, проф., каф. кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ»

**Ротарь Оксана Петровна** – д-р мед. наук, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»

**Хаишева Лариса Анатольевна** – д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО РостГМУ

**Каменева Татьяна Рудольфовна** – канд. мед. наук, ГБУЗ «ГКБ им. М.П. Кончаловского ДЗМ»

**Irina E. Chazova** – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology. E-mail: c34h@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9822-4357

**Tamila V. Martynyuk** – D. Sci. (Med.), Prof., Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: trukhiniv@mail.ru

**Oleg V. Rodnenkov** – Cand. Sci. (Med.), Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology

**Shurat B. Gorieva** – Cand. Sci. (Med.), Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology

**Anatolii N. Rogozha** – D. Sci. (Biol.), Prof., Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology

**Mikhail V. Arkhipov** – D. Sci. (Med.), Prof., Ural State Medical University

**Yury I. Grinshtein** – D. Sci. (Med.), Prof., Voino-Yasenski Krasnoyarsk State Medical University

**Olga D. Ostroumova** – D. Sci. (Med.), Prof., Department of Therapy and Multimorbidity, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID:0000-0002-0795-8225; eLibrary SPIN: 3910-6585

**Albert S. Galivich** – D. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University

**Oxana P. Rotar** – D. Sci. (Med.), Almazov National Medical Research Centre

**Larisa A. Khaishava** – D. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University

**Tatiana R. Kameneva** – Cand. Sci. (Med.), Konchalovskiy City Clinical Hospital

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.04.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.07.2020

Оригинальная статья

# Особенности церебральной ауторегуляции и реактивности у больных артериальной гипертензией старших возрастных групп с ортостатическими гипотензивными реакциями

И.В. Атюнина, Е.В. Ощепкова, А.Н. Рогоза

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

✉ atyunina\_i@mail.ru

## Аннотация

**Цель.** Изучить состояния цереброваскулярной ауторегуляции и реактивности при различных вариантах ортостатических гипотензивных реакций (ОГР) у больных артериальной гипертензией (АГ) пожилого возраста.

**Материалы и методы.** Обследованы 50 больных АГ (80% – женщины) в возрасте от 60 до 82 лет (68,5±5,3). Длительность АГ от 2 до 43 лет (16,8±11,6 года). Суточный профиль артериального давления (АД) оценивался методом суточного мониторинга АД – СМАД (BPLab, Россия). Исследование ОГР проводилось с использованием активной ортостатической пробы (АОП) с непрерывным контролем церебрального кровотока (ЦК) и с ежеминутным измерением АД осциллометрическим методом и непрерывным неинвазивным измерением систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) в пальцевой артерии (Task Force Monitor, CNSSystems, Австрия). Скорость церебрального кровотока в средней мозговой артерии (СМА) оценивалась при помощи транскраниального датчика с частотой 2 МГц на ультразвуковом аппарате «Ангиодин-2К» (фирма «БИОСС», Россия). В СМА регистрировали систолическую (Vs), диастолическую (Vd), среднюю скорость церебрального кровотока – ССЦК (Vm), индекс пульсационности (Pi), индекс сосудистого сопротивления (Ri). Рассчитывалась разница между показателями исходно и при выполнении АОП (в первые 30 с и на 3-й минуте):  $\Delta Vm30s$ , %,  $\Delta Vm3m$ , %. Реактивность оценивалась с помощью гиперкапнической пробы (ГКП) с задержкой дыхания. Относительное изменение показателей церебрального кровотока в СМА рассчитывалось по формуле:  $Kr = (Vm1 - Vm2) \times 100\% / Vm1$ , где  $Kr$  – коэффициент реактивности,  $Vm1$  – ССЦК в покое;  $Vm2$  – ССЦК в ходе пробы. Статистический анализ выполнен непараметрическим методом Манна-Уитни с использованием Statistica 6.0

**Результаты.** У 17 (34%) больных АГ выявлены ОГР. У 6 (12%) обследованных выявлена начальная ортостатическая гипотензия (НОГ), у 6 (12%) классическая ортостатическая гипотензия (КОГ), у 5 (10%) имело место сочетание КОГ+НОГ. По данным СМАД у больных с ОГР по сравнению с больными без ОГР существенных различий суточного уровня АД (мм рт. ст.) не отмечалось (САД: 131,7±12,2 vs 131,3±13,8,  $p>0,05$ ; ДАД 74,3±11,8 vs 75,3±8,9,  $p>0,05$ ). В АОП у больных с ОГР статистически значимо больше снижалась Vm в ортостазе, по сравнению с больными без ОГР, как в первые 30 с, так и на 3-й минуте ( $Vm30s$ : 25,0±5,5 vs 30,4±4,7,  $p<0,05$ ;  $Vm3m$ : 27,0±5,2 vs 31,2±4,7,  $p<0,05$ ;  $\Delta Vm30s$ , %: 17,0±6,5 vs 8,3±4,1,  $p<0,05$ ;  $\Delta Vm3m$ , %: 11,7±6,3 vs 5,8±2,4,  $p<0,05$ ). При выполнении ГКП между больными с ОГР и без ОГР статистически значимых отличий показателей индексов Pi (0,79±0,08 vs 0,78±0,16,  $p>0,05$ ) и Ri (0,51±0,09 vs 0,53±0,07,  $p>0,05$ ) не выявлено, однако у больных с ОГР отмечается тенденция к менее выраженному увеличению ССЦК на пике ГКП по сравнению с больными без ОГР (36,8±6,4 vs 40,0±6,6,  $p=0,13$ ). У больных с ОГР коэффициент церебральной реактивности был ниже, чем у больных без ОГР (13,4±3,9 vs 20,7±6,6,  $p<0,05$ ).

**Выводы.** У больных АГ старших возрастных групп с ОГР выявлено статистически значимое снижение ССЦК в ортостазе. У больных с НОГ выявлено снижение ССЦК в 1-е секунды ортостаза с последующей его стабилизацией. У лиц с КОГ отмечается сохранность механизмов церебральной ауторегуляции в 1-е секунды ортостаза, но при длительной ортостатической нагрузке (3-я минута) эффективность ауторегуляторных механизмов снижается. ОГР у больных АГ старших возрастных групп сопряжены со снижением церебральной реактивности.

**Ключевые слова:** ортостатическая гипотензия, пожилой возраст, церебральная ауторегуляция, церебральная реактивность, артериальная гипертензия.

**Для цитирования:** Атюнина И.В., Ощепкова Е.В., Рогоза А.Н. Особенности церебральной ауторегуляции и реактивности у больных артериальной гипертензией старших возрастных групп с ортостатическими гипотензивными реакциями. Системные гипертензии. 2020; 17 (2): 48–55. DOI: 10.26442/2075082X.2020.2.200214

## Features of cerebral autoregulation and reactivity in patients with arterial hypertension in older age groups with orthostatic hypotensive reactions

[Original Article]

Irina V. Atyunina,  
Elena V. Oshchepkova,  
Anatolii N. Rogozha  
National Medical Research  
Center of Cardiology, Moscow,  
Russia

✉ atyunina\_i@mail.ru

**For citation:** Atyunina I.V.,  
Oshchepkova E.V., Rogozha A.N.  
Features of cerebral  
autoregulation and reactivity  
in patients with arterial  
hypertension in older age  
groups with orthostatic  
hypotensive reactions.  
Systemic Hypertension. 2020;  
17 (2): 48–55.  
DOI: 10.26442/2075082X.2020.  
200214

## Abstract

**Aim.** To study the condition of cerebrovascular autoregulation and reactivity in different variants of orthostatic hypotensive reactions (OHR) in elderly patients with hypertension (AH).

**Materials and methods.** 50 patients with AH were examined (80% of women) aged 60 to 82 years (68.5±5.3). The duration of hypertension is from 2 to 43 years (16.8±11.6 years). The daily blood pressure profile was evaluated by the method of daily monitoring of blood pressure (BPLab, Russia). A study of OHR was carried out using an active orthostatic test (AOP) with continuous monitoring of cerebral blood flow (CBF) and with a minute measurement of blood pressure by the oscillometric method and continuous non-invasive measurement of SBP (systolic blood pressure) and DBP (diastolic blood pressure) in the finger artery (Task Force Monitor CNSSystems Austria). The CBF velocity in the middle cerebral artery (SMA) was estimated using a transcranial sensor with a frequency of 2 MHz on an Angiodin-2K ultrasound machine (BIOSS company, Russia). In SMA, systolic (Vs), diastolic (Vd), average cerebral blood flow velocity – ACBF (Vm), pulsation index (Pi), and vascular resistance index (Ri) were recorded. The difference between the indicators was calculated initially and during AOP (in the first 30 seconds and for 3 minutes):  $\Delta Vm30s$ , %,  $\Delta Vm3m$ , %. Reactivity was assessed using a hypercapnic test (HCT) with breath holding. The relative change in the CBF indicators in the MCA was calculated by the formula:  $Kr = (Vm1 - Vm2) \times 100\% / Vm1$ , where  $Kr$  is the reactivity coefficient,  $Vm1$  – ACBF at rest;  $Vm2$  – ACBF during the test. Statistical analysis was performed using the non-parametric Mann-Whitney method using Statistica 6.0.

**Results.** In 17 (34%) patients with AH, OGR was detected. In 6 (12%) examined patients, initial OHR (IOH) was detected, in 6 (12%) classic OHR (COH), in 5 (10%) there was a combination of COH+IOH. According to the ABPM data, in patients with OHR compared with patients without OHR, there were no significant differences in the daily level of blood pressure (mmHg), SBP: 131.7±12.2 vs 131.3±13.8,  $p>0,05$ ; DBP 74.3±11.8 vs 75.3±8.9,  $p>0,05$ ). In AOP, patients with OHR significantly decreased Vm in orthostasis compared with patients without OHR, both in the first 30 seconds and at 3 minutes ( $Vm30s$ : 25.0±5.5 vs 30.4±4.7,  $p<0,05$ ;  $Vm3m$ : 27.0±5.2 vs 31.2±4.7,  $p<0,05$ ;  $\Delta Vm30s$ , %: 17.0±6.5 vs 8.3±4.1,  $p<0,05$ ;  $\Delta Vm3m$ , %: 11.7±6.3 vs 5.8±2.4,  $p<0,05$ ). When performing HCT between patients with OHR and without OHR, statistically significant differences in the indices Pi (0.79±0.08 vs 0.78±0.16,  $p>0,05$ ) and Ri (0.51±0.09 vs 0.53±0.07,  $p>0,05$ ) was not detected, however, in patients with OHR there is a tendency to a less pronounced increase in ACBF at the peak of HCT compared with patients without OHR (36.8±6.4 vs 40.0±6.6,  $p=0,13$ ). In patients with OHR, the cerebral reactivity coefficient was lower than in patients without OHR (13.4±3.9 vs 20.7±6.6,  $p<0,05$ ).

**Conclusions.** In patients with AH of older age groups with OHR, a statistically significant decrease in ACBF in orthostasis was revealed. Patients with IOH showed a decrease in ACBF in the first seconds of orthostasis with its subsequent stabilization. Persons with COH have preserved the mechanisms of cerebral autoregulation in the first seconds of orthostasis, but with prolonged orthostatic load (3 minutes), the effectiveness of autoregulatory mechanisms decreases. OHR in patients with hypertension of older age groups is associated with a decrease in cerebral reactivity.

**Key words:** orthostatic hypotension, older adults, cerebral autoregulation, cerebral reactivity, arterial hypertension.

Артериальная гипертензия (АГ) занимает ведущее место по вкладу в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и является фактором риска цереброваскулярных заболеваний [1, 2]. Длительно текущая и плохо контролируемая АГ в совокупности с атеросклеротическим поражением церебральных артерий приводит к развитию церебральной микроангиопатии [3]. У больных АГ старших возрастных групп развитие ортостатических гипотензивных реакций (ОГР), по-видимому, может усугублять состояние кровоснабжения головного мозга. В ряде исследований продемонстрирована связь ортостатической гипотензии с развитием сердечно-сосудистых осложнений, таких как транзиторная ишемическая атака (ТИА), инсульт и даже инфаркт миокарда [4–6]. У больных АГ старших возрастных групп с ОГР выявлено снижение когнитивных функций [7–9]. Потенциальным механизмом, лежащим в основе таких проявлений, является транзиторная, но периодически повторяющаяся церебральная гипоперфузия, возникающая при ортостатической гипотензии. Важным звеном этого процесса является нарушение процессов миогенной, метаболической и нейрогенной регуляции мозгового кровотока с дисбалансом вазоконстрикторных и вазодилатационных реакций [10, 11]. Применение гиперкапнических тестов дает возможность оценить состояние механизмов метаболической регуляции и реактивности церебрального кровотока [12]. Выявить нарушения функциональной полноценности миогенного и нейрогенного механизмов регуляции региональной и системной гемодинамики при АГ позволяет ортостатическая проба с одновременным контролем артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и церебрального кровотока с помощью транскраниальной доплерографии. С использованием методики измерения АД с помощью метода beat-to-beat стало возможным исследование начальных реакций АД в первые 5–30 с ортостаза [13]. При этом важно синхронно регистрировать начальную реакцию на ортостаз не только системного АД, но и мозгового кровотока для оценки состояния его регуляторных механизмов. В настоящее время существуют единичные зарубежные публикации, посвященные изучению состояния церебральной ауторегуляции во время ортостатической пробы у больных АГ пожилого возраста. В ряде работ продемонстрировано нарушение ауторегуляции и реактивности мозгового кровотока у больных с ОГР [14–17], однако в представленных исследованиях изучались разнородные группы больных по возрасту, сопутствующей патологии, имел место разный подход в оценке результатов исследования. Цель исследования – изучение состояния цереброваскулярной ауторегуляции и реактивности при различных вариантах ОГР у больных АГ пожилого возраста.

### Материалы и методы

Обследованы 59 больных АГ 1–3-й степени пожилого и старческого возраста, прошедших обследование и лечение в Институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. 9 пациентов были исключены из исследования по причинам:

а) неудовлетворительного качества записи данных во время проведения ортостатических проб, затрудняющего интерпретацию;

б) выявления парадоксального повышения систолического АД (САД) в ответ на ортостатическую нагрузку.

Всего в исследование были включены 50 больных АГ, из которых 80% составили женщины. Возраст обследованных больных составил от 60 до 82 лет ( $68,5 \pm 5,3$  года). Длительность АГ (по анамнезу) – от 2 до 43 лет ( $16,8 \pm 11,6$  года). Все больные АГ получали антигипертензивную терапию, назначенную врачами в поликлинике. При осмотре обследуемых лиц проводилась коррекция доз и комбинаций препаратов.

Суточный профиль АД оценивался методом суточного мониторинга АД с интервалом между измерениями в 30 мин днем и в 60 мин ночью (BPLab, Россия).

Больным АГ проводилось анкетирование с использованием опросника для выявления ортостатических жалоб [18]. Оценка неврологического статуса проводилась врачом-неврологом.

Исследование ОГР проводилось с использованием активной ортостатической пробы (АОП) с ежеминутным измерением АД на плече осциллометрическим методом и непрерывным неинвазивным измерением САД и диастолического АД (ДАД) в пальцевой артерии фотокомпенсационным методом (Task Force Monitor, CNSystems, Австрия). По протоколу АОП больной в течение 3–5 мин находился в положении сидя с целью стабилизации гемодинамики, затем еще 5 мин находился в положении сидя с поддержкой ног на уровне голени с помощью «мягкого упора» [19, 20]. Затем больной быстро переходил в вертикальное положение и оставался в положении стоя в течение 5 мин.

Критерии классической ортостатической гипотензии (КОГ) и начальной ортостатической гипотензии (НОГ) представлены в табл. 1. Динамика АД анализировалась путем расчета среднего гемодинамического АД (срАД) по формуле:

$$\text{срАД} = 1/3 \times \text{САД} + 2/3 \times \text{ДАД}$$

На основании полученных данных строился и анализировался график «поударного» изменения срАД во времени. Кроме того, в покое, на 1 и 3-й минуте ортостаза данные усреднялись на протяжении 30-секундного эпизода измерения.

Всем больным в ходе пробы осуществлялся непрерывный контроль церебральной гемодинамики в средней мозговой артерии (СМА). Допплерографическое исследование скорости кровотока осуществлялось на ультразвуковом аппарате «Ангиодин-2К» (фирма «БИОСС», Россия), при помощи транскраниального датчика с частотой 2 МГц, который на время активной ортопробы фиксировался в специальном шлеме. Исследование кровотока в СМА проводилось через транстемпоральный доступ в зоне наименьшей толщины челуши височной кости между наружным краем орбиты и ушной раковины по линии, соответствующей верхнему краю скуловидного отростка. В СМА регистрировали следующие показатели гемодинамики: систолическую ( $V_s$ , см/с), диастолическую ( $V_d$ , см/с), среднюю скорость церебрального кровотока – ССЦК ( $V_m$ , см/с, этот интегральный показатель рассчитывался прибором автоматически); индекс пульсационности Гослинга [ $P_i = (V_s - V_d) / V_m$ ]], индекс сосудистого сопротивления Pourselot [ $R_i = (V_s - V_d) / V_s$ ]]. Параметры оценивались в покое и при проведении функциональных проб.

При проведении ортопроб стабильность церебрального кровотока в ортостазе оценивалась на основании максималь-

Таблица 1. Диагностические критерии ОГР при проведении АОП [21]

Table 1. Diagnostic criteria of orthostatic hypotensive reactions (OHR) in active orthostatic test (AOT) [21]

Критерии КОГ	Критерии НОГ
Симптомное или бессимптомное снижение САД $\geq 20$ и/или ДАД $\geq 10$ мм рт. ст. в течение 3 мин ортостаза Снижение САД $< 90$ мм рт. ст. У больных с исходным уровнем САД $> 140$ мм рт. ст. критерий снижения САД $> 30$ мм рт. ст.	Симптомное (общая слабость, головокружение, предобморочное состояние, нечеткость зрения или потемнение в глазах) чрезмерное снижение АД (САД $\geq 40$ мм рт. ст. и/или по ДАД $\geq 20$ мм рт. ст.) и/или менее выраженное, но длительное снижение АД, приводящее к формированию начальной «незавершенной» депрессорной реакции АД (nonrecovery type)



**Таблица 2. Клинико-инструментальная характеристика больных артериальной гипертонией (АГ) с ортостатическими гипотензивными реакциями (ОГР) и без ОГР (M±SD)**

**Table 2. Clinical and instrumental characteristics of patients with AH with OHR or without OHR (M±SD)**

Показатель	Больные АГ с ОГР (n=17)	Больные АГ без ОГР (n=33)	p
Возраст, лет	68,8±4,9	68,4±5,5	0,65
	60–74 года: 14 (82%); 75–90 лет: 3 (18%)	60–74 года: 30 (90%); 75–90 лет: 3 (10%)	
Продолжительность АГ, годы	17,2±11,2	16,8±11,9	0,82
Клиническое САД, мм рт. ст.	131,7±12,2	131,3±13,8	0,68
Клиническое ДАД, мм рт. ст.	74,3±11,8	75,3±8,9	0,74
24 ч САД, мм рт. ст.	131,1±13,8	129,1±14,1	0,71
24 ч ДАД, мм рт. ст.	72,8±10,4	73,0±9,6	0,72

**Таблица 3. Антигипертензивная терапия в группах сравнения**

**Table 3. Antihypertensive therapy in control groups**

Группа препаратов	Больные АГ с ОГР (n=17)		Больные АГ без ОГР (n=33)		p*
	абс.	%	абс.	%	
ИАПФ/БРА	15	88	29	88	>0,05
β-Адреноблокаторы	16	94	27	82	>0,05
Блокаторы кальциевых каналов	8	47	21	63	>0,05
Диуретики	2	12	21	23	>0,05

Примечание. ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II.  
Comment. ACE inhibitors – angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB – angiotensin II receptor blocker.

ного сдвига параметров ( $\Delta$ ) от исходных (в покое) в первые 30 с от начала ортостаза и на 3-й минуте ортостаза. Для оценки ауторегуляции церебрального кровотока рассчитывался «индекс нестабильности церебрального кровотока»:

$$KA30s = (Vm1 - Vm2) / Vm1 / (срАД1 - срАД2) / срАД1,$$

где срАД 1 – среднее АД исходно, срАД 2 – минимальное значение среднего АД в первые 30 с ортостаза, Vm1 – ССЦК исходно (данные усреднялись на основании показателей за 5–6 дыхательных циклов), Vm2 – ССЦК в первые 30 с.

При полной стабилизации кровотока этот показатель равен 0, а в случаях, когда кровоток падает пропорционально снижению давления, он возрастает до 1. Аналогично рассчитывался показатель ауторегуляции на 3 мин ортостаза КА3м. Гиперкапническая проба (ГКП) использовалась для оценки реактивности церебральных сосудов к CO<sub>2</sub>. Для создания гиперкапнии применяли вариант пробы с задержкой дыхания [22]. При проведении пробы пациенту предлагалось задержать дыхание в течение 30–40 с. Контроль достигнутой гиперкапнии осуществлялся с помощью монитора CO<sub>2</sub> MA-509-«ВИТА». Пациент выполнял дыхание через нос. Воздухозаборная трубка капнографа фиксировалась у носового входа. Оценивалось процентное содержание CO<sub>2</sub> в выдыхаемом воздухе исходно и при завершении ГКП. Для этого при прекращении задержки дыхания больной делал «остаточный выдох» воздуха. Пиковая концентрация CO<sub>2</sub> оценивалась на выдохе после задержки дыхания. Относительное изменение показателей мозгового кровотока по СМА рассчитывалось по формуле:

$$K_r = (Vm1 - Vm2) \times 100\% / Vm1,$$

где K<sub>r</sub> – коэффициент реактивности, Vm1 – ССЦК в покое; Vm2 – ССЦК в ходе пробы.

Статистическую обработку данных проводили в программе Statistica 6.0. Определялся характер распределения количественных признаков методом Колмогорова–Смирнова. При отсутствии нормального распределения вычисляли медиану с указанием межквартильного размаха (25 и 75-й процентиля) и сравнивали независимые выборки с использованием U-критерия Манна–Уитни. При нормальном распределении количественные данные представлены в виде M±m, где M – среднее значение, а m – стандартная ошибка среднего. Статистически значимыми считались отличия при p<0,05.

## Результаты

По результатам АОП больные были разделены на 2 группы с наличием и отсутствием ОГР.

У 17 (34%) больных выявлены различные типы ОГР, из них у 6 (12%) – изолированная КОГ, у 6 (12%) – КОГ, среди которых у 5 (10%) больных имело место сочетание КОГ+НОГ.

Критерием нейрогенного варианта при КОГ в данном исследовании был недостаточный прирост ЧСС при проведении АОП (менее 10 ударов в минуту) [21], который был отмечен у всех больных с КОГ.

При межгрупповом анализе в 2 группах больных с ортостатическими реакциями и без таковых не было выявлено статистически значимых различий по возрасту, продолжительности АГ. Больные были также сопоставимы по уровню клинического САД и ДАД, показателей суточного САД и ДАД (табл. 2). Целевой уровень клинического АД был достигнут у 7 (41%) в группе больных с ОГР и у 17 (51%) больных без ОГР.

Статистически значимых различий в проводимой антигипертензивной терапии (классы препаратов) между больными с ОГР и без ОГР выявлено не было (табл. 3).

По результатам опросника 38 из 50 (76%) больных АГ хотя бы однократно отмечали потемнение в глазах, головокружение или предобморочное состояние при резком вставании (ортостатические жалобы). Во время проведения АОП ортостатические жалобы возникли у 1/33 (3%) больного без ОГР и у 13/17 (76%) больных АГ с ОГР (табл. 4).

Исследование скорости кровотока по СМА показало следующее. Статистически значимых отличий в базовой скорости церебрального кровотока по СМА между больными с ОГР и без таковых не отмечалось (табл. 5). При выполнении АОП у больных с ОГР регистрировалось более выраженное статистически значимое снижение скорости мозгового кровотока (показатели Vm30s, м/с и Vm3m, м/с) в ортостатическом положении, по сравнению с больными без ОГР, как в первые 30 с, так и на 3-й минуте ортостаза. Показатели индексов церебрального сосудистого сопротивления (Ri) и пульсационности (Pi) статистически значимо не отличались исходно и при проведении АОП (см. табл. 5). Выраженность изменений церебрального кровотока в ортостазе в совокупности с изменением системного АД оценивалась при помощи коэффициен-

**Таблица 4. Частота ортостатических жалоб у больных АГ с ортостатической гипотензивной реакцией (ОГР) и без при проведении АОП и в анамнезе**

Table 4. Frequency of orthostatic complaints in patients with AH with positive OHR and without it in AOT in history

Группа	Больные без ОГР (n=33)		Больные с ОГР (n=17)	
	абс.	%	абс.	%
Ортостатические жалобы в анамнезе	21	64	17	100
Ортостатические жалобы во время АОП	1	3	13	76

**Таблица 5. Динамика церебрального кровотока исходно и при проведении АОП**

Table 5. Cerebral blood flow dynamics at baseline and after AOT

Признак	Больные с ОГР (n=17)	Больные без ОГР (n=33)	p
Vm <sub>исх</sub> , м/с	30,7±6,1	33,2±5,0	0,16
Vm <sub>30s</sub> , м/с	25,0±5,5	30,4±4,7	<b>0,001*</b>
Vm <sub>3m</sub> , м/с	27,0±5,2	31,2±4,7	<b>0,004*</b>
ΔVm <sub>30s</sub> , %	17,0±6,5	8,3±4,1	<b>0,0001*</b>
ΔVm <sub>3m</sub> , %	11,7±6,3	5,8±2,4	<b>0,0007*</b>
Pi <sub>исх</sub>	0,87±0,2	0,92±0,20	0,59
Pi <sub>30s</sub>	0,96±0,35	1,13±0,38	0,23
Pi <sub>3m</sub>	0,88±0,22	0,96±0,26	0,50
ΔPi <sub>30s</sub> , %	19,1±9,2	23,5±14,0	0,53
ΔPi <sub>3m</sub> , %	9,3±4,5	10,7±7,4	0,79
Ri <sub>исх</sub>	0,57±0,09	0,58±0,07	0,90
Ri <sub>30s</sub>	0,58±0,13	0,62±0,11	0,40
Ri <sub>3m</sub>	0,55±0,10	0,57±0,08	0,65
ΔRi <sub>30s</sub> , %	11,8±7,5	14,2±7,5,3	0,28
ΔRi <sub>3m</sub> , %	5,0±2,1	5,9±5,2	0,65
KA <sub>30s</sub>	0,82±0,13	0,73±0,23	0,35
KA <sub>3m</sub>	0,85±0,17	0,79±0,15	0,31
ΔKA	0,11±0,2	0,06±0,2	0,32

\*Здесь и далее в табл. 6, 8, 9: p<0,05, p в сравнении с группой без ОГР.

Примечание. Здесь и далее в табл. 6: Vm<sub>исх</sub> – ССЦК исходно, Vm<sub>30s</sub> – ССЦК первые 30 с АОП, Vm<sub>3m</sub> – ССЦК на 3-й минуте АОП, ΔССЦК 30s, % – снижение ССЦК в первые 30 с от исходных значений; ΔССЦК3m, % – снижение ССЦК на 3-й минуте от исходных значений; Pi<sub>исх</sub> – Pi исходно, сидя; Ri<sub>исх</sub> – Ri исходно, сидя; Pi<sub>30s</sub> – Pi первые 30 с АОП; Ri<sub>30s</sub> – Ri первые 30 с АОП; Pi<sub>3m</sub> – Pi на 3-й минуте АОП; Ri<sub>3m</sub> – Ri на 3-й минуте АОП; KA – коэффициент ауторегуляции первые 30 с АОП; KA<sub>3m</sub> – коэффициент ауторегуляции на 3-й минуте АОП.

\*here and elsewhere in tables 6, 8, 9: p<0.05, p in comparison with group without OHR.

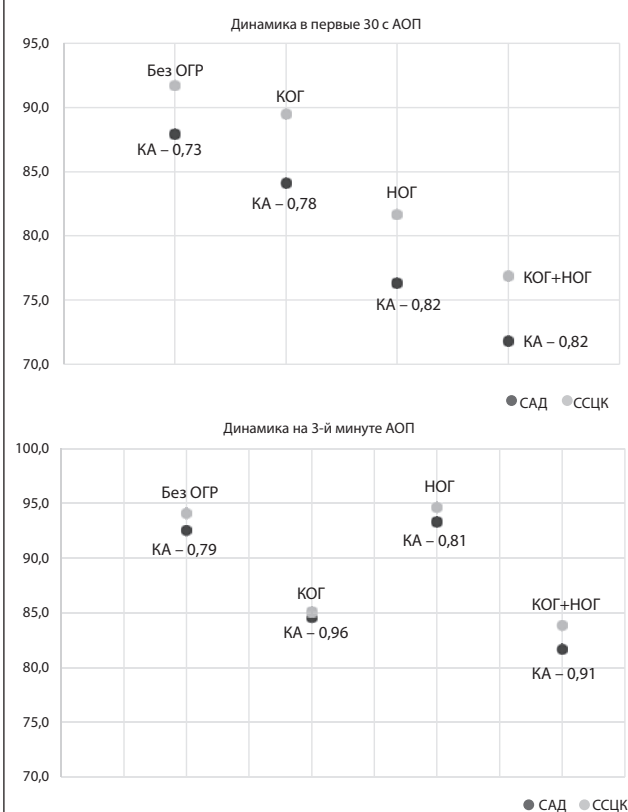
Comment. Here and elsewhere in table 6: Vm<sub>baseline</sub> – ACBFS at baseline, Vm<sub>30s</sub> – ACBFS in first 30 seconds of AOT, Vm<sub>3m</sub> – ACBFS at the 3rd minute of AOT, ΔACBFS30s, % – decrease of ACBFS in first 30 seconds compared with baseline; ΔACBFS3m, % – decrease of ACBFS at the 3rd minute compared with baseline; Pi<sub>baseline</sub> – Pi at baseline, sitting; Ri<sub>baseline</sub> – Ri at baseline, sitting; Pi<sub>30s</sub> – Pi in first 30 seconds of AOT; Ri<sub>30s</sub> – Ri in first 30 seconds of AOT; Pi<sub>3m</sub> – Pi at the 3rd minute of AOT; Ri<sub>3m</sub> – Ri at the 3rd minute of AOT; AC – autoregulation coefficient in first 30 seconds of AOT; AC3m – autoregulation coefficient at the 3rd minute of AOT.

та ауторегуляции в первые 30 с (KA<sub>30s</sub>) и на 3-й минуте ортостаза (KA<sub>3m</sub>). Статистически значимых отличий коэффициентов ауторегуляции у больных с ОГР и без ОГР как в 1-е секунды ортостаза, так и на 3-й минуте, не выявлено.

Для выявления состояния церебрального кровотока при различных видах ОГР больные были выделены в группы с НОГ, КОГ, комбинированной ОГ (НОГ+КОГ) и без ОГР (табл. 6). При проведении АОП в первые 30 с у больных АГ с НОГ отмечалось статистически значимо более выраженное сниже-

**Рис 1. Показатели изменения среднего АД и ССЦК в первые 30 с активной ортостатической пробы – АОП (%).**

Fig. 1. Characteristics of changes in mean blood pressure (BP) and average cerebral blood flow speed (ACBFS) in first 30 seconds of AOT (%).



Примечания: KA – коэффициент ауторегуляции – ΔССЦК (%)/ΔСАД(%); САД – уровень снижения среднего АД (%); ССЦК – уровень снижения ССЦК (%).

Comment: AC – oregulation coefficient – ΔACBFS(%)/ΔMBP(%); MBP – mean BP decrease (%); ACBFS – ACBFS decrease (%).

ние Vm в отличие от больных без ОГР (17,0±6,5% против 8,3±4,1%, соответственно, p<0,01). Также у этих больных выявлялись более низкие показатели индекса Ri в первые 30 с, что свидетельствует о снижении церебрального сосудистого сопротивления в 1-е секунды ортостаза в сравнении с больными без ОГР.

У больных АГ с КОГ при проведении АОП отмечалось достоверно большее снижение средней скорости кровотока на 3-й минуте ортостаза по сравнению с группой больных без ОГР. Статистически значимых отличий показателей индексов Pi и Ri как в 1-е секунды ортостаза, так и на протяжении АОП не выявлено.

У больных с комбинированными ОГР (НОГ+КОГ) статистически значимо чаще снижалась скорость кровотока в СМА (Vm) в первые 30 с ортостаза, однако на 3-й минуте показатели Vm<sub>3m</sub> не отличались от аналогичных показателей у боль-

**Таблица 6. Динамика церебрального кровотока при выполнении АОР у больных АГ с различными типами ортостатических реакций**  
 Table 6. Cerebral blood flow dynamics in AOT carbonometry in patients with AH with different types of orthostatic reactions

Признак	Больные без ОГР (n=33)	Больные с НОГ (n=6)	p	Больные с КОГ (n=6)	p	Больные с КОГ+НОГ (n=5)	p
Vmисх, м/с	33,2±5,0	29,1±6,2	0,12	31,4±6,1	0,58	33,2±5,0	0,76
Vm30s, м/с	30,4±4,7	24,2±6,15	<b>0,002*</b>	27,7±4,5	0,19	26,2±6,0	0,07
Vm3m, м/с	31,2±4,7	27,7±6,4	0,13	26,±4,5	<b>0,02*</b>	28,3±4,8	0,14
ΔVm30s, %	8,3±4,1	17,3±5,3	<b>0,0005*</b>	10,5±2,0	0,08	23,1±6,2	<b>0,00001*</b>
ΔVm3m, %	5,8±2,4	4,8±2,8	0,37	14,9±2,9	<b>0,0001*</b>	16,2±5,5%	<b>0,00008*</b>
Riисх	0,92±0,18	0,82±0,08	0,18	0,79±0,25	0,39	1,0±0,2	0,19
Ri30s	1,1±0,38	0,8±0,18	<b>0,02*</b>	0,87±0,42	0,28	1,31±0,2	0,24
Ri3m	0,96±0,26	0,80±0,13	0,08	0,84±0,31	0,56	1,05±0,03	0,19
ΔRi30s, %	23,5±14,0	13,7±7,5	0,10	22,1±9,5	0,80	24,1±8,2	0,22
ΔRi3m	10,7±7,4	9,9±3,6	0,90	9,1±5,8	0,89	7,03±4,2	0,51
Riисх	0,58±0,07	0,55±0,04	0,26	0,55±0,15	1,01	0,61±0,06	0,32
Ri30s	0,62±0,11	0,65±0,09	<b>0,04*</b>	0,54±0,18	0,55	0,68±0,06	0,30
Ri3m	0,57±0,08	0,55±0,06	0,50	0,50±0,15	0,32	0,61±0,05	0,38
ΔRi30s	14,2±7,5	9,8±6,2	0,20	13,9±8,8	0,90	11,6±8,2	0,38
ΔRi3m	6,5±5,1	5,5±1,6	0,92	3,2±1,6	0,13	6,1±2,3	0,69
KA30s	0,73±0,22	0,82±0,11	0,52	0,78±0,14	0,77	0,82±0,11	0,52
KA3m	0,79±0,15	0,81±0,21	0,95	0,96±0,04	<b>0,006*</b>	0,91±0,16	0,20
ΔK	0,06±0,2	0,04±0,3	0,71	0,19±0,1	<b>0,04*</b>	0,09±0,15	0,80

Примечание. ΔK – разница между KA3m и KA30s («ускользание» эффективности ауторегуляции).  
 Comment. ΔK – difference between AC3m and AC30s («escape» of autoregulation effectiveness).

**Таблица 7. Показатели капнометрии исходно и после задержки дыхания у больных АГ с ОГР и без ОГР**  
 Table 7. Carbonometry parameters at baseline and after breath holding in patients with AH with OHR and without it

Группа	Концентрация CO <sub>2</sub> исходно, мм рт. ст.	p	Концентрация CO <sub>2</sub> максимально, на выдохе, мм рт. ст.	p
Группа больных без ОГР (n=33)	33,1±1,2	–	44,5±1,8	–
Больные с ОГР (n=17)	33,1±1,3	0,90	44,6±2,2	0,70
Больные с НОГ (n=6)	33,6±1,0	0,55	44,8±2,6	0,55
Больные с КОГ (n=6)	32,8±1,9	0,88	45,1±2,1	0,51
Больные с КОГ+НОГ (n=5)	32,8±0,8	0,61	43,8±2,1	0,57

Примечание. p – в сравнении с группой без ОГР.  
 Comment. p – in comparison with group without OHR.

ных АГ без ОГР. Показатели церебрального сосудистого сопротивления Ri статистически значимо не отличались на протяжении всей пробы у больных АГ с ОГР по сравнению с больными без ОГР.

У больных АГ с КОГ повышался коэффициент ауторегуляции (KA3m) к 3-й минуте ортостаза, что отражает снижение церебрального кровотока при снижении системного АД в ортостазе. Эти результаты свидетельствуют о нарушении механизмов ауторегуляции церебрального кровотока в ортостазе у этих больных. У больных АГ без ОГР нарушений ауторегуляции церебрального кровотока не выявлено (рис. 1).

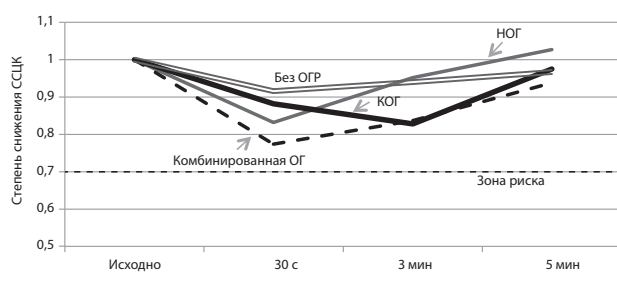
Динамика церебрального кровотока у больных с разными типами ОГР представлена на рис. 2.

Показатели церебральной реактивности оценивались при проведении ГКП. Концентрация CO<sub>2</sub> в выдыхаемом воздухе исходно и после задержки дыхания была сопоставима во всех группах больных АГ (табл. 7).

Статистически значимых отличий в показателях индексов периферического сопротивления (Ri) и пульсационности (Pi) в ГКП между больными с ОГР и без ОГР не выявлено, однако у больных с ОГР отмечается тенденция к менее выраженному

**Рис. 2. Динамика церебрального кровотока у больных АГ с различными вариантами ОГР.**

Рис. 2. Cerebral blood flow dynamics in patients with AH with different types of OHR.



увеличению скорости церебрального кровотока Vm2 на пике ГКП, что свидетельствует о нарушении адаптивных механизмов цереброваскулярной реактивности (табл. 8).

**Таблица 8. Динамика церебрального кровотока исходно и при проведении гиперкапнической пробы (ГКП) у больных артериальной гипертензией (АГ) с ортостатической гипотензивной реакцией ОГР и без таковых.**  
**Table 8. Cerebral blood flow dynamics at baseline and after hypercapnic test (HCT) in patients with arterial hypertension (AH) with orthostatic hypotensive reactions (OHR) and without it**

Признак	Больные с ОГР (n=17)	Больные без ОГР (n=33)	p
Vm1, м/с	32,4±5,3	33,2±5,4	0,73
Vm2, м/с	36,8±6,4	40,0±6,6	0,13
ΔVm, %	13,4±3,9	20,7±6,6	<b>0,00002*</b>
Piисх	0,86±0,3	0,90±0,21	0,58
Piгкт	0,79±0,08	0,78±0,16	0,54
dPiгкт, %	13,7±13,9	18,7±8,9	0,12
Riисх	0,57±0,03	0,58±0,002	0,89
Riгкт	0,51±0,09	0,53±0,07	0,37
ΔRiгкт, %	8,9±5,1	10,8±5,7	0,25
Kr, %	13,4±3,9	20,7±6,6	<b>0,00002*</b>

Примечание. Здесь и далее в табл. 9: Vm1 – ССЦК исходно, Vm2 – макс. ССЦК во время проведения ГКТ, Piисх – Pi исходно, Riисх – Ri исходно, Piгкт – Pi при проведении ГКТ, Riгкт – Ri при проведении ГКТ, Kr, % – коэффициент реактивности, ΔVm, % – разница между Vm2 и Vm1, ΔPiгкт, % – разница между Piгкт и Piисх, ΔRiгкт, % – разница между Riгкт и Riисх.

Comment. Here and elsewhere in table 9: Vm1 – ACBFS at baseline, Vm2 – max. ACBFS during HCT, Pibaseline – Pi at baseline, Ribaseline – Ri at baseline, Pihct – Pi during HCT, Rihct – Ri during HCT, Kr, % – reactivity coefficient, ΔVm, % – difference between Vm2 and Vm1, ΔPihct, % – difference between Pihct and Pibaseline, ΔRihct, % – difference between Rihct and Ribaseline.

**Таблица 9. Динамика церебрального кровотока исходно и при проведении гиперкапнической пробы (ГКП) у больных с различными видами ортостатических гипотензивных реакций (ОГР)**

**Table 9. Cerebral blood flow dynamics at baseline and after hypercapnic test (HCT) in patients with different types of orthostatic hypotensive reactions (OHR)**

Признак	Больные без ОГР (n=33)	Больные с НОГ (n=6)	p	Больные с КОГ (n=6)	p	Больные с комбинированной ОГ (n=5)	p
Vm1, м/с	33,2±5,4	28,8±6,3	0,13	32,9±2,5	0,86	36,2±4,0	0,24
Vm2, м/с	40,0±6,6	33,0±7,9	0,08	37,0±2,5	0,17	41,1±5,8	0,77
ΔVm, %	20,7±6,6	14,3±4,8	<b>0,014*</b>	12,6±3,7	<b>0,0009*</b>	13,5±3,8	<b>0,01*</b>
Piисх	0,90±0,21	0,82±0,08	0,18	0,79±0,25	0,39	1,0±0,2	0,19
Piгкт	0,78±0,16	0,69±0,08	0,15	0,64±0,19	0,18	0,91±0,2	0,15
ΔPiгкт	18,6±8,9	13,6±9,9	0,33	13,4±7,1	0,08	14,0±24,3	0,77
Riисх	0,58±0,002	0,55±0,04	0,26	0,55±0,15	1,01	0,61±0,06	0,32
Riгкт	0,53±0,07	0,48±0,04	0,11	0,46±0,10	0,16	0,6±0,09	0,18
ΔRiгкт	10,8±5,7	7,47±3,8	0,21	9,06±4,3	0,52	10,2±7,5	0,73
Kr	20,7±6,6	14,3±4,7	<b>0,014*</b>	12,6±3,7	<b>0,009*</b>	13,5±3,8	<b>0,01*</b>

Снижение церебральной реактивности отмечалось у всех больных с различными видами ОГР (табл. 9). У больных с НОГ, КОГ и комбинированной ОГ отмечено достоверное снижение коэффициента церебральной реактивности, что свидетельствует о нарушении у них адаптивных механизмов церебрального кровотока.

### Обсуждение

Вопросы, связанные с механизмами регуляции церебрального кровотока у больных АГ, являются предметом изучения в течение многих лет. В настоящее время нет однозначного мнения по данной проблеме. У больных с плохо контролируемой АГ и с возрастом развиваются патологические процессы в артериальной системе (дисфункция эндотелия, жесткость, атеросклероз), что и приводит к различным сердечно-сосудистым осложнениям, включая церебральные (инсульт, хронические формы цереброваскулярной недостаточности, снижение когнитивных функций) [23].

Ауторегуляция церебрального кровотока позволяет поддерживать его на постоянном уровне независимо от изменений системной гемодинамики и реализуется с помощью метаболического, нейрогенного и миогенного механизмов. В норме при снижении системного АД происходит расширение резистивных мозговых артерий, а при повышении системного АД

резистивные артерии головного мозга сужаются. У больных с длительно текущей АГ имеются нарушения гемодинамики церебрального кровотока. При нормотензии церебральная ауторегуляция позволяет поддерживать постоянный объем мозгового кровотока в условиях изменения среднего гемодинамического давления в пределах 80–160 мм рт. ст., при АГ этот порог повышается [24], происходит смещение кривой ауторегуляции в сторону более высокого уровня АД, что увеличивает риск гипоперфузии при снижении системного АД [24–27]. В литературе представлено небольшое число исследований, посвященных изучению ауторегуляции церебрального кровотока у больных АГ пожилого возраста с ортостатическими реакциями. Результаты их противоречивы.

Проведенное исследование демонстрирует более выраженное снижение ССЦК в ортостазе у больных АГ с ОГР по сравнению с больными без ОГР. У больных с НОГ указанные изменения более значимы в первые 30 с ортостаза, у больных с КОГ наибольшее снижение ССЦК происходит на 3-й минуте ортостатической нагрузки. При сопоставлении соотношения степени снижения ССЦК и степени снижения системного АД у больных с НОГ не было выявлено значимых отличий от больных с ОГР. При этом у данной группы больных АГ отмечалось повышение индекса периферического сопротивления церебральных артерий в 1-е секунды орто-

стаза, что, возможно, свидетельствует о срабатывании компенсаторных механизмов ауторегуляции. У больных АГ с КОГ на фоне ортостатической нагрузки отмечалось более выраженное снижение церебрального кровотока на 3-й минуте АОП. Снижение СССК происходило в совокупности со снижением системного АД, при этом признаков «срабатывания» компенсаторных механизмов, таких как повышение индекса периферического сопротивления, у данной группы больных не отмечалось. Данные результаты могут свидетельствовать о нарушении церебральной ауторегуляции у больных АГ с КОГ. Таким образом, у больных АГ с КОГ старших возрастных групп может иметь место церебральная гипоперфузия на фоне ортостатической нагрузки. Полученные данные согласовываются с множеством исследований, демонстрирующих больший риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных КОГ, таких как ТИА, инфаркт миокарда, инсульт [4–6], когнитивные нарушения [9]. Патологическими механизмами указанных нарушений, вероятнее всего, могут являться нарушение барорефлекторной функции, снижение чувствительности барорефлекса и парасимпатического тонуса на фоне «гипертонических» изменений: повышение жесткости сосудистой стенки, гипертрофии левого желудочка, атеросклеротических изменений, что может приводить к недостаточному компенсаторному ответу сердечно-сосудистой системы в ортостазе у лиц пожилого и старческого возраста с АГ [28, 29].

Анализ показателей реактивности церебрального кровотока у больных АГ с ОГР продемонстрировал нарушение цереброваскулярной реактивности при задержке дыхания. У больных данной группы имел место меньший прирост скорости мозгового кровотока при выполнении ГКП по сравнению с больными АГ без ОГР. В некоторых исследованиях продемонстри-

ровано снижение цереброваскулярной реактивности у больных АГ, а также повышение индексов периферического сопротивления на фоне гиперкапнии [12, 30]. Подобные изменения, вероятно, обусловлены эндотелиальной дисфункцией, нарушением чувствительности хеморецепторов артериального русла. Стоит отметить, что у больных АГ с ОГР и без ОГР индекс периферического сопротивления церебральных артерий исходно и на фоне гиперкапнии не отличался. Таким образом, у больных с ОГР имеет место нарушение компенсаторных механизмов, обеспечивающих адекватную церебральную реактивность.

### Заключение

У больных АГ старших возрастных групп с ОГР выявлено статистически значимое снижение церебральной скорости кровотока в ортостазе.

Установлены особенности у больных АГ разными типами ортостатических реакций. При НОГ выявлено статистически значимое снижение СССК в 1-е секунды ортостаза с последующей его стабилизацией, что свидетельствует о сохранности механизмов ауторегуляции церебрального кровотока. У лиц с КОГ отмечается сохранность механизмов церебральной ауторегуляции в 1-е секунды ортостаза, но при длительной ортостатической нагрузке (3-я минута) эффективность ауторегуляторных механизмов снижается.

ОГР у больных АГ старших возрастных групп сопряжены со снижением церебральной реактивности.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература/References

- Mancia G et al. Blood pressure reduction and cardiovascular outcomes: past, present, and future. *Am J Cardiol* 2007; 100 (3A): 3J–9J.
- Martiniuk AL et al. Hypertension: its prevalence and population-attributable fraction for mortality from cardiovascular disease in the Asia-Pacific region. *J Hypertens* 2007; 25 (1): 73–9.
- Верещагин Н.В., Моргунов В.А. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.: Медицина, 1997; с. 8–61. [Vereshchagin N.V., Morgunov V.A. Brain pathology in atherosclerosis and arterial hypertension. Moscow: Meditsina, 1997; p. 8–61 (in Russian).]
- Eigenbrodt ML, Rose KM, Couper DJ et al. Orthostatic hypotension as a risk factor for stroke: The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study, 1987–1996. *Stroke* 2000; 31: 2307–13.
- Verwoert GC, Mattace-Raso FU, Hofman A et al. Orthostatic hypotension and risk of cardiovascular disease in elderly people: the Rotterdam study. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56 (10): 1816–20. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2008.01946.x.
- Jones CD, Loehr L, Franceschini N et al. Orthostatic hypotension as a risk factor for incident heart failure: the atherosclerosis risk in communities study. *Hypertension* 2012; 59 (5): 913–21. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.188151
- Frewen J, Savva GM, Boyle G et al. Cognitive performance in orthostatic hypotension: Findings from a nationally representative sample. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62: 117–22.
- Elmstahl S, Widerstrom E. Orthostatic intolerance predicts mild cognitive impairment: incidence of mild cognitive impairment and dementia from the Swedish general population cohort Good Aging in Skåne. *Clin Interv Aging* 2014; 9: 1993–2002. DOI: 10.2147/CIA.S72316
- Атюнина И.В., Ощепкова Е.В., Рогоза А.Н., Лазарева Н.В. Ортостатические реакции и когнитивные дисфункции у больных артериальной гипертензией пожилого и старческого возраста. Системные гипертензии. 2019; 16 (2): 47–53. DOI: 10.26442/2075082X.2019.2.190357 [Atyunina I.V., Oshchepkova E.V., Rogozha A.N., Lazareva N.V. Orthostatic reactions and cognitive dysfunctions in elderly and senile patients with arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019; 16 (2): 47–53. DOI: 10.26442/2075082X.2019.2.190357 (in Russian).]
- Faraco G, Iadecola C. Hypertension: a harbinger of stroke and dementia. *Hypertension* 2013; 62 (5): 810–7.
- Pires PW, Dams Ramos CM, Marin N, Dorrance AM. The effects of hypertension on the cerebral circulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013; 304 (12): H1598–H1614. DOI: 10.1152/ajpheart.00490.2012
- Куликов В.П., Кузнецова Д.В., Заря А.Н. Цереброваскулярная и кардиоваскулярная CO<sub>2</sub> реактивность в патогенезе артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2017; 23 (5): 433–46. DOI: 10.18705/1607-419X-2017-23-5-433-446 [Kulikov V.P., Kuznetsova D.V., Zaria A.N. Tserobrovaskuliarnaia i kardiovaskuliarnaia SO<sub>2</sub> reaktivnost' v patogeneze arterial'noi gipertenzii. *Arterial'naia gipertenzia*. 2017; 23 (5): 433–46. DOI: 10.18705/1607-419X-2017-23-5-433-446 (in Russian).]
- Wieling W, Krediet CT, van Dijk N et al. Initial orthostatic hypotension: review of a forgotten condition. *Clin Sci (Lond)*. 2007 Feb; 112(3): 157–65.
- Van Osch NJ, Jansen PA, Vingerhoets PW, van der Grond J. Association between supine cerebral perfusion and symptomatic orthostatic hypotension. *Neuroimage* 2005; 27: 789–94.
- Mankovsky BN, Piolot R, Mankovsky OL, Ziegler D. Impairment of cerebral autoregulation in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy and orthostatic hypotension. *Diabet Med* 2003; 20: 119–26.
- Khandelwal E, Jaryal AK, Deepak KK. Cardiovascular autonomic functions & cerebral autoregulation in patients with orthostatic hypotension. *Indian J Med Res* 2011; 134 (4): 463–9.
- Кузнецова Д.В., Куликов В.П. Реактивность церебральной и системной гемодинамики на ортостаз у юншей с артериальной гипертензией. Клиническая физиология кровообращения. 2013; 4: 28–35. [Kuznetsova D.V., Kulikov V.P. Reaktivnost' tserbral'noi i sistemoi gemodinamiki na ortostaz u iunoshei s arterial'noi gipertenziei. *Klinicheskaia fiziologija krovoobrashcheniia*. 2013; 4: 28–35 (in Russian).]
- Gibbons SH, Schmidt P, Biaggioni I et al. The recommendation of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension. *J Neurol* 2017; 264: 1567–82. DOI: 10.1007/s00415-016-8375-x.
- Рогоза А.Н., Ощепкова Е.В., Певзнер А.В., Кузьмина Ю.В. Варианты ортостатической гипотонии. Новые классификации и методы выявления. Терапевтический архив. 2012; 84 (4): 46–51. [Rogozha A.N., Oshchepkova E.V., Pevzner A.V., Kuz'mina Ju.V. Varianty ortostaticheskoi gipotonii. *Novye klassifikatsii i metody vyavleniia. Terapevticheskii arkhiv*. 2012; 84 (4): 46–51 (in Russian).]
- Рогоза А.Н., Ощепкова Е.В., Кузьмина Ю.В. и др. Диагностический тест для выявления начальной ортостатической гипотонии у больных гипертонической болезнью. Кардиолог. вестн. 2008; 3 (XV), 1: 12–22. [Rogozha A.N., Oshchepkova E.V., Kuz'mina Ju.V. i dr. Diagnosticheskii test dlia vyavleniia nachal'noi ortostaticheskoi gipotonii u bol'nykh gipertonicheskoi bolezniu. *Kardiolog. vestn.* 2008; 3 (XV), 1: 12–22 (in Russian).]
- Brignole M, Moya A, de Lange FJ et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J* 2018. DOI: 10.1016/j.esc.2018.09.002.
- Семенютин В.Б., Свистов Д.В. Регуляция мозгового кровообращения и методы ее оценки методом транскраниальной доплерографии. Региональное кровообращение и микроциркуляция. 2003; 4 (8): 20–7. [Semeniutin V.B., Svistov D.V. Regulatsiia mozgovo krovoobrashcheniia i metody ee otsenki metodom transkranial'noi doplerografii. *Regional'noe krovoobrashchenie i mikrotsirkulatsiia*. 2003; 4 (8): 20–7.
- Clozel M, Kuhn H, Hefti F, Baumgartner HR. Endothelial dysfunction and subendothelial monocyte macrophages in hypertension. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition. *Hypertension* 1991; 18 (2): 132–41. DOI: 10.1161/01.hyp.18.2.132
- Lassen NA. Autoregulation of cerebral blood flow. *Circ Res* 1964; 15 (Suppl.): 201–4.
- Aaslid R, Lindegaard KF, Sorteberg W, Nornes H. Cerebral autoregulation dynamics in 696 humans. *Stroke* 1989; 20: 45–52.

26. Immink RV, van den Born BJ, van Montfrans GA et al. Impaired cerebral autoregulation in patients with malignant hypertension. *Circulation* 2004; 110: 2241–5.
27. Куликов В.П., Смирнов К.В., Сидор М.В. Транскраниальная стресс-доплерография в оценке нарушения ауторегуляции мозгового кровообращения при гипертонической болезни. Эхография. 2000; 1 (4): 435–9.  
[Kulikov V.P., Smirnov K.V., Sidor M.V. Transkraniial'naiia stress-dopplerografiia v otsenke narusheniia autoregulatsii mozgovogo krovoobrashcheniia pri gipertonicheskoi bolezni. Ekhografiia. 2000; 1 (4): 435–9. (in Russian).]
28. Gribbin B, Pickering TG, Sleight P, Peto R. Effect of age and high blood pressure on baroreflex sensitivity in man. *Circ Res* 1971; 29: 424–31.
29. Аксенова А.В., Гориева Ш.Б., Рогоза А.Н. и др. Современные представления о диагностике и лечении ортостатической гипотензии. Системные гипертензии. 2018; 15 (2): 32–42. DOI: 10.26442/2075-082X\_2018.2.32-42  
[Aksenova A.V., Gorieva Sh.B., Rogoza A.N. et al. State of the art for diagnosis and treatment of orthostatic hypotension. *Systemic Hypertension*. 2018; 15 (2): 32-42. DOI: 10.26442/2075-082X\_2018.2.32-42 (in Russian).]
30. Lipsitz LA, Mukai S, Hammer J et al. Dynamic regulation of middle cerebral artery blood flow velocity in aging and hypertension. *Stroke* 2000; 31: 1897–903.

## Информация об авторах / Information about the authors

**Атюнина Ирина Валентиновна** – мл. науч. сотр. лаб. мониторинга снижения смертности от ССЗ научно-организационного отд. ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-7771-172X

**Ощепкова Елена Владимировна** – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. отд. гипертонии ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0003-4534-9890

**Рогоза Анатолий Николаевич** – д-р биол. наук, проф., рук. отд. новых методов диагностики, ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-0543-3089

**Irina V. Atyunina** – Res. Assist., National Medical Research Center of Cardiology. ORCID: 0000-0002-7771-172X

**Elena V. Oshchepkova** – D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center of Cardiology. ORCID: 0000-0003-4534-9890

**Anatolii N. Rogoza** – D. Sci. (Biol.), Prof., National Medical Research Center of Cardiology. ORCID: 0000-0002-0543-3089

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.04.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.07.2020

Оригинальная статья

# Влияние приверженности длительной ПАП-терапии на психоэмоциональное состояние пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна

Е.М. Елфимова<sup>1</sup>, О.О. Михайлова<sup>1</sup>, Н.Т. Хачатрян<sup>1</sup>, И.В. Старостин<sup>2,3</sup>, А.Ю. Литвин<sup>3,4</sup>, И.Е. Чазова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ООО «Клиника ТРИ ПОКОЛЕНИЯ», Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко», Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

✉alelitvin@yandex.ru

## Аннотация

**Цель.** Оценить влияние приверженности и эффективности длительной ПАП-терапии (терапия путем создания положительного давления в дыхательных путях) на клинико-психологические характеристики пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 80 пациентов, проходивших обследование в лаборатории апноэ сна Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, которые находились на ПАП-терапии более 12 мес. Средний возраст пациентов составил 65,0 года [59,0; 71,0], индекс массы тела – 35,0 кг/м<sup>2</sup> [31,0; 38,0], индекс апноэ-гиппноэ сна (ИАГ) – 39,5 соб/ч [31,0; 62,6]. Средняя длительность применения ПАП-терапии составила 3,5 года [2,0; 6,0], при этом минимальное использование было 1 год, максимальное – 15 лет. В выборке пациентов, пришедших на очный прием, процент дней использования ПАП-терапии составил 87,5% [62,0; 98,0] и среднее время использования – 6,3 ч [5,2; 7,3].

**Результаты.** На фоне длительной ПАП-терапии выявлено стойкое снижение ИАГ в среднем с 39,5 соб/ч [31,0; 62,6] до 2,7 соб/ч [1,2; 6,2],  $p=0,000$ . Критериям приверженности ПАП-терапии (использование более 4 ч за ночь, более 70% ночей) соответствовало по проценту дней использования 67,5% пациентов, по среднему времени использования – 87,5% пациентов. Общим критериям оценки приверженности ПАП-терапии соответствовали 64,8% пациентов. При длительной ПАП-терапии критериям эффективности (ИАГ < 5 соб/ч) соответствовали 71,7% пациентов, у 22,9% пациентов сохранялся ИАГ > 5 соб/ч и у 5,4% пациентов был средний резидуальный ИАГ  $\geq 10$  соб/ч. При корреляционном анализе была выявлена ассоциация между параметрами, отражающими использование ПАП-терапии, тяжестью синдрома обструктивного апноэ сна и качеством сна: процент дней использования и ИАГ ( $r=0,374$ ,  $p=0,001$ ), среднее время использования и PSQI ( $r=-0,438$ ,  $p=0,000$ ). Пациенты с более низкой приверженностью к ПАП-терапии – 63,0% дней [22,0; 96,0] и 3,6 ч [2,4; 4,5] использования – не отличались по уровню дневной сонливости – ESS 5,0 балла [2,0; 9,0] и 5,0 балла [3,0; 8,0],  $p=0,891$ , но имели достоверно более низкое качество сна (по данным опросника PSQI): 18,0 балла [14,0; 20,0] против 10,0 балла [7,0; 18,0],  $p=0,004$  – по сравнению с пациентами с высокой приверженностью к ПАП-терапии: 98,0% дней [92,0; 99,0] и 7,9 ч [7,5; 8,2] использования.

**Выводы.** Пациенты, наиболее приверженные к ПАП-терапии, имели значительно лучшее качество сна. Но даже использование ПАП-терапии менее 4 ч/сут приводило к снижению выраженности дневной сонливости.

**Ключевые слова:** синдром обструктивного апноэ сна, ПАП-терапия, качество жизни, качество сна, длительное использование, приверженность.

**Для цитирования:** Елфимова Е.М., Михайлова О.О., Хачатрян Н.Т. и др. Влияние приверженности длительной ПАП-терапии на психоэмоциональное состояние пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна. Системные гипертензии. 2020; 17 (2): 56–60. DOI: 10.26442/2075082X.2020.2.200176

## The effect of adherence with long-term PAP therapy on the psycho-emotional state of patients with obstructive sleep apnea syndrome

[Original Article]

Evgeniia M. Elfimova<sup>1</sup>, Oksana O. Mikhailova<sup>1</sup>,  
Narine T. Khachatryan<sup>1</sup>, Ivan V. Starostin<sup>2,3</sup>, Aleksandr Iu. Litvin<sup>3,4</sup>,  
Irina E. Chazova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Three Generations Clinic, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

✉alelitvin@yandex.ru

**For citation:** Elfimova E.M., Mikhailova O.O., Khachatryan N.T. et al. The effect of adherence with long-term PAP therapy on the psycho-emotional state of patients with obstructive sleep apnea syndrome. Systemic Hypertension. 2020; 17 (2): 56–60.

DOI: 10.26442/2075082X.2020.2.200176

## Abstract

**Aim.** To assess the impact of adherence and effectiveness of long-term positive airway pressure therapy (PAP-therapy) on the clinical and psychological characteristics of patients with obstructive sleep apnea syndrome.

**Materials and methods.** The study included 80 patients who were examined in the sleep apnea laboratory of the Myasnikov Institute of Clinical Cardiology of the National Medical Research Center for Cardiology and who have been on PAP-therapy for more than 12 months. The average age of the patients was 65.0 years [59.0; 71.0], body mass index – 35.0 kg/m<sup>2</sup> [31.0; 38.0], sleep apnea-hypopnea index (AHI) – 39.5/h [31.0; 62.6]. The average duration of PAP therapy was 3.5 years [2.0; 6.0], while the minimum use was 1 year, the maximum – 15 years. In the sample of patients who came in person, the percentage of days using PAP-therapy was 87.5% [62.0; 98.0] and the average usage time – 6.3 hours [5.2; 7.3].

**Results.** On long-term PAP-therapy a persistent decrease in AHI was seen on average from 39.5/h [31.0; 62.6] to 2.7/h [1.2; 6.2],  $p=0,000$ . The criteria for good adherence to PAP-therapy (use > 4 hours/night, more than 70% of nights) were met by the percentage of days of use – by 67.5% of patients, the average time of use – by 87.5% of patients. Both criteria for good adherence to PAP-therapy was met by 64.8% of patients. With long-term PAP-therapy, 71.7% of patients met the criteria of effectiveness (AHI < 5/h), AHI remained > 5/h in 22.9% of patients and the average residual AHI was  $\geq 10$ /h in 5.4% of patients. Correlation analysis showed associations between the PAP-therapy usage parameters and the severity of obstructive sleep apnea syndrome, and sleep quality: percentage of days of use and AHI ( $r=0,374$ ,  $p=0,001$ ), average time of use and PSQI ( $r=-0,438$ ,  $p=0,000$ ). Patients with a lower adherence to PAP-therapy (63.0% of days [22.0; 96.0] and 3.6 hours [2.4; 4.5] of use) did not differ in daytime sleepiness (ESS 5.0 points [2.0; 9.0] and 5.0 points [3.0; 8.0],  $p=0,891$ ), but had a significantly lower quality of sleep (PSQI): 18.0 points [14.0; 20.0] versus 10.0 points [7.0; 18.0],  $p=0,004$  compared with patients with high adherence to PAP-therapy (98.0% of the days [92.0; 99.0] and 7.9 hours [7.5; 8.2] of use).

**Conclusions.** Patients with the higher adherence to PAP-therapy had significantly better sleep quality. But even the use of PAP-therapy for less than 4 hours is associated with a decrease in daytime sleepiness severity.

**Key words:** obstructive sleep apnea syndrome, PAP-therapy, quality of life, quality of sleep, long-term use, adherence.

**С**индром обструктивного апноэ сна (СОАС) – частая патология, которая ассоциирована с ухудшением когнитивных функций, снижением качества жизни, качества сна, выраженной дневной сонливостью, а также является дополнительным фактором риска как сердечно-сосудистых, так и цереброваскулярных заболеваний [1, 2].

Применение ПАП-терапии [от англ. positive airway pressure therapy (PAP-therapy) – терапия путем создания положительного давления в дыхательных путях] в настоящее время является стандартом для лечения СОАС, и было доказано, что оно приводит к устранению нарушений дыхания, что отражается в снижении индекса апноэ-гипопноэ (ИАГ), улучшению качества сна у пациентов с СОАС, а также ассоциировано со снижением риска сердечно-сосудистых сопутствующих заболеваний и осложнений [3].

Однако эффективность лечения ограничена приверженностью назначенной ПАП-терапии. В общей популяции приверженность ПАП-терапии составляет около 50%. Отказ от ПАП-терапии обычно происходит в течение первых 4 недель лечения [4–6]. Но остается достаточно большая группа пациентов, которые продолжают использовать ПАП-аппарат, часто недостаточно с точки зрения критериев эффективности и приверженности. Известно, что положительное влияние ПАП-терапии на сердечно-сосудистые исходы связано с высокой приверженностью терапии, но связь между продолжительностью терапии и другими клиническими исходами еще не установлена окончательно. Связь между минимально необходимой продолжительностью использования ПАП-аппарата и клинико-психологическими характеристиками также не установлена. Некоторые исследования предполагают, что даже низкие уровни приверженности дают клинический эффект [7–9].

**Целью** нашей работы было оценить влияние приверженности и эффективности длительной ПАП-терапии на клинико-психологические характеристики пациентов с СОАС.

## Материалы и методы

В исследовании были включены 110 пациентов, проходивших обследование в лаборатории апноэ сна Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, которые находились на ПАП-терапии более 12 мес.

Телефонный визит проведен у 110 пациентов, на очный визит для контроля эффективности длительной ПАП-терапии пришли 80 человек. У всех пациентов были проведены сбор жалоб, анамнеза, оценка антропометрических данных (рост, масса тела), расчет индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кетле как отношение массы тела в килограммах к росту в квадратных метрах.

На визите всем больным были предложены для заполнения опросные шкалы депрессии (шкала Бека), дневной сонливости (шкала сонливости Эпворт – ESS), качества сна (Питтсбургский опросник – PSQI) и качества жизни (SF-36).

Эффективность и приверженность ПАП-терапии оценивалась считыванием данных с внутренней карты памяти прибора. Оценивались следующие параметры: процент ночей использования, среднее время использования, резидуальный ИАГ, утечка, храп, терапевтическое давление.

Пациент считался приверженным терапии при использовании ПАП-аппарата не менее 4 ч за ночь, не менее 70% ночей [10].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ Statistica 10, Stata 15.0. В связи с непараметрическим характером распределения для количественных показателей рассчитывались медиана и межквартильный интервал (Q<sub>25</sub> и 75-й перцентили); сравнение исследуемых показателей осуществлялось с использованием критерия Манна–Уитни; для сравнения связанных выборок использовались критерии Вилкоксона. С целью выявления и оценки связи между двумя рядами сопоставляе-

мых данных использовался непараметрический метод Спирмена. Сравнение качественных переменных проводилось с использованием таблиц сопряженности 2x2 по критерию  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йейтса и точному критерию Фишера. Уровень значимости для применяемого статистического критерия полагался менее 0,05.

## Результаты

В анализ были включены 80 пациентов (19 женщин, 61 мужчина), средний возраст составил 65,0 года [59,0; 71,0]. Средний ИАГ составил 39,5 соб/ч [31,0; 62,6], при этом 1 (1,3%) пациент имел СОАС легкой степени тяжести, 15 (18,7%) – среднюю степень тяжести и 64 (80%) – тяжелую степень СОАС.

Все пациенты, длительно использовавшие ПАП-терапию, применяли аппараты в режиме АПАП (от англ. Automatic Positive Airway Pressure) – вентиляция с постоянным давлением, которое автоматически подстраивается под потребности пациента. Использовали носовые маски 62,7% пациентов, 37,3% – использовали рото-носовые маски. Постоянно увлажнитель для ПАП-аппарата использовали 88% пациентов.

Средняя длительность применения ПАП-терапии составила 3,5 года [2,0; 6,0], при этом минимальное использование было 1 год, максимальное – 15 лет. В выборке пациентов, пришедших на очный прием, процент дней использования ПАП-терапии составил 87,5% [62,0; 98,0] и среднее время использования – 6,3 ч [5,2; 7,3].

Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Критериями приверженности ПАП-терапии (использование >4 ч/ночь, >70% ночей) соответствовали по проценту дней использования 67,5% пациентов, по среднему времени использования – 87,5% пациентов. Обоим критериям оценки приверженности ПАП-терапии соответствовали 64,8% пациентов.

На фоне длительной ПАП-терапии выявлено стойкое снижение ИАГ в среднем с 39,5 соб/ч [31,0; 62,6] до 2,7 соб/ч [1,2; 6,2];  $p=0,000$ . Критерию эффективности ПАП-терапии (ИАГ<5 соб/ч) соответствовали 71,7% пациентов, у 22,9% пациентов сохранялся ИАГ>5 соб/ч и у 5,4% пациентов был средний резидуальный ИАГ $\geq$ 10 соб/ч.

Достоверных изменений ИМТ на фоне длительной ПАП-терапии выявлено не было: 35,0 кг/м<sup>2</sup> [31,0; 38,0] против 34,0 кг/м<sup>2</sup> [31,0; 37,0];  $p=0,3752$ .

Пациенты, длительно находившиеся на ПАП-терапии, отмечали уменьшение выраженности дневной сонливости согласно данным ESS: 7,5 балла [5,0; 10,0] против 5,0 балла [3,0; 8,0];  $p=0,0391$ . Исходно 73% пациентов предъявляли жалобы на повышенную дневную сонливость, тогда как на фоне длительной ПАП-терапии жалобы на повышенную дневную сон-

**Таблица 1. Общая характеристика пациентов (n=80)**  
Table 1. General characteristics of patients (n=80)

Возраст, лет	65,0 [59,0; 71,0]
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	35,0 [31,0; 38,0]
ИАГ, соб/ч	39,5 [31,0; 62,6]
Средняя SpO <sub>2</sub> , %	91,0 [87,0; 94,0]
Минимальная SpO <sub>2</sub> , %	71,4 [63,0; 77,5]
Длительность использования, лет	3,5 [2,0; 6,0]
Дни использования, %	87,5 [62,0; 98,0]
Среднее время использования, ч	6,3 [5,2; 7,3]
Резидуальный ИАГ, соб/ч	2,7 [1,2; 6,2]
Терапевтическое давление, см вод. ст.	8,0 [7,2; 8,7]
Давление 95%, см вод. ст.	11,0 [10,0; 12,5]
ESS, балл (исходно)	7,5 [5,0; 10,0]

**Примечание.** Данные представлены в виде медианы и межквартильных интервалов (Q<sub>25</sub> и 75-й перцентили). SpO<sub>2</sub> – насыщение крови кислородом.

Note. Data are presented as median and inter-quarter intervals (Q<sub>25</sub>th and 75th percentiles).



**Таблица 2. Корреляционный анализ**

Table 2. Correlation analysis

Показатель	Показатель	r	p
Возраст	SF-36 – физическое функционирование	-0,383	0,000
Возраст	SF-36 – ролевое функционирование	-0,302	0,007
Возраст	SF-36 – жизненная активность	-0,229	0,044
Возраст	SF-36 – социальное функционирование	-0,262	0,021
Возраст	SF-36 – психический компонент	-0,225	0,046
Возраст	SF-36 – физический компонент	-0,292	0,009
PSQI	SF-36 – физический компонент	-0,392	0,000
Опросник Бека	SF-36 – психический компонент	-0,55	0,001
Опросник Бека	SF-36 – физический компонент	-0,449	0,000
Среднее время использования	PSQI	-0,438	0,000
Процент дней использования	ИАГ	0,374	0,001

**Таблица 3. Характеристика пациентов в зависимости от приверженности ПАП-терапии**

Table 3. Characterization of patients depending on adherence with PAP therapy

Показатель	Группа 0 (n=19)	Группа 1 (n=18)	p
Возраст, лет	65,0 [59,0; 75,0]	67,0 [63,0; 72,0]	0,546
Мужской пол	84,2%	88,8%	0,677
Семейное положение (женат)	90,9%	92,8%	0,859
Высшее образование	55,5%	80%	0,440
Использование ПАП-терапии родственником (нет)	78,6%	100%	0,058
ИМТ (исходно), кг/м <sup>2</sup>	35,0 [30,0; 39,0]	35,0 [32,0; 40,0]	0,550
ИМТ (визит), кг/м <sup>2</sup>	33,5 [30,0; 38,0]	33,0 [32,0; 37,0]	0,690
ИАГ, соб/ч	38,2 [28,5; 54,4]	60,3 [35,0; 68,7]	0,098
Минимальная SpO <sub>2</sub> , %	72,2 [67,5; 75,0]	71,0 [66,0; 77,0]	0,785
Средняя SpO <sub>2</sub> , %	93,0 [90,1; 94,0]	87,0 [84,8; 91,9]	0,151
Длительность использования, годы	3,0 [1,5; 6,0]	5,5 [3,0; 10,0]	0,051
<b>Дни использования, %</b>	<b>63,0 [22,0; 96,0]</b>	<b>98,0 [92,0; 99,0]</b>	<b>0,019</b>
<b>Среднее время использования, ч</b>	<b>3,6 [2,4; 4,5]</b>	<b>7,9 [7,5; 8,2]</b>	<b>0,000</b>
Резидуальный ИАГ, соб/ч	3,0 [1,2; 7,3]	2,5 [1,1; 6,0]	0,527
Утечка, %	1,0 [0,0; 7,4]	1,1 [0,5; 11,3]	0,442
Терапевтическое давление, см вод. ст.	8,0 [7,0; 8,9]	8,1 [7,5; 9,1]	0,836
Давление 95%, см вод. ст.	11,0 [8,5; 12,5]	11,0 [10,5; 12,5]	0,490
ESS (исходно), баллы	6,0 [5,0; 7,0]	10,0 [7,0; 10,0]	0,343
ESS (визит), баллы	5,0 [2,0; 9,0]	5,0 [3,0; 8,0]	0,891
SF-36 – психический компонент, баллы	47,2 [41,5; 54,3]	46,5 [42,8; 55,0]	0,952
SF-36 – физический компонент, баллы	44,7 [38,0; 50,0]	40,2 [31,4; 51,5]	0,395
Опросник Бека, баллы	7,0 [1,0; 12,0]	6,5 [4,0; 10,0]	0,954
<b>PSQI, баллы</b>	<b>18,0 [14,0; 20,0]</b>	<b>10,0 [7,0; 18,0]</b>	<b>0,004</b>

**Примечание.** Данные представлены в виде медианы и межквартильных интервалов (Q, 25 и 75-й процентиля).

Note. Data are presented as median and inter-quarter intervals (Q, 25th and 75th percentiles).

ливость сохранились у 26% пациентов. Наличие повышенной дневной сонливости не было связано с приверженностью ПАП-терапии. Жалобы на нарушения сна исходно предъявляли 77% пациентов, на фоне длительной ПАП-терапии – 15% пациентов.

При проведении корреляционного анализа была выявлена отрицательная связь между дневной сонливостью (ESS исходно) и физическим компонентом качества жизни (SF-36, физический компонент):  $r=-0,551$ ,  $p=0,018$  – и положительная корреляционная связь между дневной сонливостью (визит ESS) и качеством сна (визит PSQI):  $r=0,392$ ,  $p=0,000$ .

При проведении корреляционного анализа было выявлено наличие ассоциаций между возрастом и психоэмоциональным состоянием (табл. 2).

Также при корреляционном анализе были выявлены ассоциации между параметрами, отражающими использование ПАП-терапии, тяжестью СОАС и качеством сна, положитель-

ная корреляционная связь между процентом дней использования ПАП-аппарата и ИАГ ( $r=0,374$ ,  $p=0,001$ ), а также отрицательная связь между средним временем использования ПАП-аппарата и качеством сна (PSQI):  $r=-0,438$ ,  $p=0,000$ .

Для анализа влияния приверженности терапии на качество жизни, качество сна и психоэмоциональное состояние когорты пациентов нашего исследования была разделена по параметру среднего времени использования ПАП-аппарата на квартили. При анализе пациентов из нижнего (группа 0, n=19) и верхнего (группа 1, n=18) квартилей приверженности ПАП-терапии по среднему времени использования: 3,6 ч [2,4; 4,5] против 7,9 ч [7,5; 8,2] – не было выявлено различий по демографическим параметрам, антропометрическим данным, по исходным значениям тяжести СОАС и параметрам работы ПАП-аппарата, таким как терапевтическое давление, 95% давления (эффективное давление, при котором пациент провел 95% времени), утечка, резидуальный ИАГ, за исключением

**Таблица 4. Общая характеристика мужчин и женщин, находившихся на длительной ПАП-терапии**  
**Table 4. General characteristics of men and women who were on long-term PAP therapy**

Показатель	Женщины (n=19)	Мужчины (n=61)	p
Возраст, лет	66,0 [62,0; 73,0]	64,0 [57,0; 69,5]	0,238
ИМТ (исходно), кг/м <sup>2</sup>	35,0 [30,0; 39,0]	35,0 [32,0; 40,0]	0,550
ИМТ (визит), кг/м <sup>2</sup>	34,0 [29,2; 37,0]	35,0 [31,5; 39,0]	0,311
ИАГ, соб/ч	36,6 [32,0; 68,0]	40,0 [30,4; 62,6]	0,965
Длительность использования, год	3,0 [2,0; 5,0]	4,0 [2,0; 6,5]	0,524
Процент дней использования, %	93,9 [66,7; 98,2]	85,5 [61,0; 98,0]	0,592
Среднее время использования, ч	6,0 [1,0; 7,2]	6,3 [4,5; 7,4]	0,838
Резидуальный ИАГ, соб/ч	2,1 [1,2; 5,6]	2,8 [1,4; 6,7]	0,339
Давление 95%, см вод. ст.	11,0 [10,0; 13,0]	11,0 [10,0; 11,9]	0,762
ESS (исходно), баллы	8,0 [5,5; 11,5]	7,5 [2,0; 11,2]	0,742
SF-36 – психический компонент	46,3 [39,5; 50,6]	48,6 [43,0; 54,6]	0,302
SF-36 – физический компонент	39,7 [33,0; 52,1]	48,1 [37,2; 54,4]	0,151
<b>Опросник Бека, баллы</b>	<b>13,0 [8,0; 15,0]</b>	<b>7,0 [4,0; 10,0]</b>	<b>0,042</b>
PSQI, баллы	14,0 [11,0; 20,0]	14,0 [10,0; 19,0]	0,759

**Примечание.** Данные представлены в виде медианы и межквартильных интервалов (Q, 25 и 75-й процентиля).

**Note.** Data are presented as median and inter-quarter intervals (Q, 25th and 75th percentiles).

процента дней использования: 63,0% [22,0; 96,0] против 98,0% [92,0; 99,0];  $p=0,019$ .

По выраженности дневной сонливости, качеству жизни (опросник SF-36), самооценке депрессии (опросник Бека) также различий выявлено не было. Группа пациентов, наименее приверженных ПАП-терапии, имели достоверно более низкое качество сна (по данным опросника PSQI): 18,0 балла [14,0; 20,0] против 10,0 балла [7,0; 18,0];  $p=0,004$ . Характеристика групп представлена в табл. 3.

В нашей выборке пациентов, длительно находившихся на ПАП-терапии, преобладали мужчины (75%). При сравнении группы женщин и группы мужчин различий в возрасте, ИМТ, ИАГ, длительности использования, приверженности и эффективности ПАП-терапии выявлено не было. При анализе опросных шкал группы не отличались по качеству жизни, уровню сонливости и качеству сна. Однако в группе женщин были выявлены более высокие значения по данным опросника Бека: 13,0 балла [8,0; 15,0] против 7,0 балла [4,0; 10,0] ( $p=0,0418$ ), что отражает более частую встречаемость депрессивных симптомов у женщин.

Характеристика групп представлена в табл. 4.

## Обсуждение

Основными направлениями лечения СОАС являются позиционная терапия, внутриротовые приспособления, хирургические методы коррекции верхних дыхательных путей или бариатрическая хирургия, однако ПАП-терапия является наиболее эффективным методом лечения. В настоящее время ПАП-терапия рассматривается как первая линия терапии при средней и тяжелой степени СОАС, особенно при наличии сопутствующих клинических симптомов (сонливость в дневное время, бессонница, нарушение когнитивных функций, расстройства настроения) или сопутствующие заболевания (артериальная гипертензия, нарушения мозгового кровообращения, ишемическая болезнь сердца). Главным лимитирующим фактором ПАП-терапии является, во-первых, часто полный отказ от использования аппарата, во-вторых, низкая приверженность, которая характеризуется либо недостаточным количеством дней использования, либо использованием малого количества часов за ночь.

В нашем исследовании средняя длительность использования ПАП-терапии составила 3,5 года [2,0; 6,0], при этом как процент дней использования, так и среднее время использования были высокими: 87,5% [62,0; 98,0] и 6,3 ч [5,2; 7,3] соответственно. В нашей выборке пациентов, вне рамок клинических исследований, отражающей реальную клиническую

практику, была выявлена высокая приверженность ПАП-терапии: 67,5% были привержены ПАП-терапии по проценту дней использования и 87,5% пациентов – по параметру среднего времени использования. По данным рандомизированных исследований в период между 2011 и 2015 г. было показано, что приверженность может колебаться в широких пределах от 35 до 87% [11]. По данным крупного исследования APPLES, в которое были включены 1516 пациентов, было показано, что средняя длительность использования ПАП-аппарата за ночь составляла 5,1 ч [12].

В нашем исследовании использование ПАП-терапии было ассоциировано с тяжестью СОАС: процент дней использования и ИАГ ( $r=0,374$ ,  $p=0,001$ ), что согласуется с результатами работы J. Meurice и соавт., где также была продемонстрирована связь между приверженностью ПАП-терапии и степенью тяжести СОАС:  $r=0,37$ ,  $p=0,013$  [13].

На фоне длительной ПАП-терапии в нашей выборке пациентов не было обнаружено различий между мужчинами и женщинами, как исходно, так и на фоне ПАП-терапии. Однако обращает на себя внимание, что женщины имели более высокие значения по опроснику Бека, что также было уже показано и в других исследованиях [14]. Такое различие может объясняться более высокой встречаемостью депрессии у женщин в общей популяции по сравнению с мужчинами [15].

В нашем исследовании уровень сонливости достоверно не различался у пациентов с низкой и высокой приверженностью ПАП-терапии: ESS 5,0 балла [2,0; 9,0] и 5,0 балла [3,0; 8,0] ( $p=0,891$ ), что может быть связано с достаточно высоким уровнем использования даже в группе с низкой приверженностью: 3,6 ч [2,4; 4,5] и 7,9 ч [7,5; 8,2] ( $p=0,000$ ). Согласно данным различных исследований для уменьшения дневной сонливости (уменьшение или нормализация по данным ESS) достаточно только 4 ч использования аппарата [16]. А в исследовании Y. Wang и соавт. было показано, что даже использование ПАП-терапии менее 4 ч ( $3,57 \pm 0,41$ ) было ассоциировано со снижением выраженности дневной сонливости [17].

Главным различием, по субъективной оценке, между пациентами из нижнего и верхнего квартилей приверженности – среднее время использования 3,6 ч [2,4; 4,5] и 7,9 ч [7,5; 8,2];  $p=0,000$  – было достоверно более низкое качество сна согласно опроснику PSQI: 18,0 балла [14,0; 20,0] против 10,0 балла [7,0; 18,0];  $p=0,004$ . Согласно данным нашего исследования использование ПАП-терапии не менее 5 ч было ассоциировано с улучшением качества сна. Архитектура сна является важным определяющим критерием воспринимаемого качества сна, и известно, что ПАП-терапия, устраняя нарушения дыхания во

время сна, приводит к нормализации структуры сна [18]. Также среди пациентов, находящихся на длительной ПАП-терапии, нами была выявлена сильная корреляционная связь между средним временем использования ПАП-аппарата и качеством сна (PSQI):  $r = -0,438, p = 0,000$ .

Таким образом, в нашем исследовании было показано, что пациенты, наиболее приверженные ПАП-терапии, имели значительно лучшее качество сна. Наши данные соотносятся с рядом исследований, где также были выявлены ассоциации между приверженностью и качеством сна [19, 20].

### Ограничения исследования

В нашем исследовании приняли участие пациенты лаборатории апноэ сна, а не пациенты из общей популяции. Информация по приверженности ПАП-терапии была собрана во

время визита пациента в клинику, а известно, что наличие хороших партнерских отношений между врачом и пациентом ассоциировано с более высоким уровнем приверженности. У нас не было данных о тех пациентах, которые отказались от очного визита.

В заключение хотелось бы отметить, что имеющиеся у нас данные свидетельствуют о том, что в «реальной жизни» – вне рамок клинических исследований – необходимо внедрение механизмов для поддержания и повышения уровня приверженности ПАП-терапии у пациентов с СОАС.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература/References

- Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet* 2014; 383 (9918): 736–47.
- Greenstone M, Hack M. Obstructive sleep apnoea. *BMJ* 2014; 348: g3745.
- Fu Y, Xia Y, Yi H et al. Meta-analysis of all-cause and cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment. *Sleep Breath* 2017; 21 (1): 181–9.
- Weaver TE, Grunstein RR. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 173–8.
- Zozula R, Rosen R. Compliance with continuous positive airway pressure therapy: assessing and improving treatment outcomes. *Curr Opin Pulm Med* 2001; 7: 391–8.
- Коновалова К.И., Елфимова Е.М., Михайлова О.О. и др. Динамика клинико-психологических характеристик больных с синдромом обструктивного апноэ сна и артериальной гипертензией через один месяц использования СИПАП-терапии. Системные гипертензии. 2017; 14 (3): 65–71. [Konovalova K.I., Elfimova E.M., Mikhailova O.O. et al. The dynamics of clinical and psychological characteristics of patients with obstructive sleep apnea syndrome and arterial hypertension after one month of using CPAP therapy. *Systemic Hypertension*. 2017; 14 (3): 65–71 (in Russian).]
- Lindberg E, Berne C, Elmasyr A et al. CPAP treatment of a population-based sample – what are the benefits and the treatment compliance. *Sleep Med* 2006; 7: 553–60.
- Campos-Rodriguez F, Pena-Grinan N, Reyes-Nunez N et al. Mortality in obstructive sleep apnea-hypopnea patients treated with positive airway pressure. *Chest* 2005; 128: 624–33.
- McEvoy RD, Banks S, Tarquinio N et al. Efficacy of positive airway pressure and oral appliance in mild to moderate obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 656–64.
- Centers for Medicare and Medicaid Services website. Decision Memo for Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) Therapy for Obstructive Sleep Apnea (OSA) (CAG-00093N).
- Tan B, Tan A, Huak CY et al. Adherence to continuous positive airway pressure therapy in Singaporean patients with obstructive sleep apnea. *Am J Otolaryngol* 2018; 39 (5): 501–6.
- Kushida CA, Nichols DA, Holmes TH et al. Effects of continuous positive airway pressure on neurocognitive function in obstructive sleep apnea patients: the Apnea Positive Pressure Long-term Efficacy Study (APPLES). *Sleep* 2012; 35 (12): 1593–602.
- Meurice JC, Dore P, Paquereau J et al. Predictive factors of long-term compliance with nasal continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea syndrome. *Chest* 1994; 105: 429–33.
- McCall WW, Harding D, O'Donovan C. Correlates of depressive symptoms in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2006; 2 (4): 424–6.
- Weissman MM, Olfson M. Depression in women: implications for health care research. *Science* 1995; 269: 799–801.
- Weaver TE, Maislin G, Dinges DF et al. Relationship between hours of CPAP use and achieving normal levels of sleepiness and daily functioning. *Sleep* 2007; 30 (6): 711.
- Wang Y, Ai L, Luo J et al. Effect of adherence on daytime sleepiness, fatigue, depression and sleep quality in the obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome patients undertaking nasal continuous positive airway pressure therapy. *Patient Prefer Adherence* 2017; 11: 769–79. <https://doi.org/10.2147/PPAS128217>
- Quan SF, Budhiraja R, Kushida CA. Associations Between Sleep Quality, Sleep Architecture and Sleep Disordered Breathing and Memory After Continuous Positive Airway Pressure in Patients with Obstructive Sleep Apnea in the Apnea Positive Pressure Long-term Efficacy Study (APPLES). *Sleep Sci* 2018; 11 (4): 231–8. DOI: 10.5935/1984-0063.20180037
- Stepnowsky C, Zamora T, Edwards C. Does Positive Airway Pressure Therapy Result in Improved Sleep Quality? *Health* 2014; 6: 2416–24.
- Loredo JS, Ancoli-Israel S, Kim E-J et al. Effect of Continuous Positive Airway Pressure Versus Supplemental Oxygen on Sleep Quality in Obstructive Sleep Apnea: A Placebo-CPAP-Controlled Study. *Sleep* 2006; 29 (4): 564–71. <https://doi.org/10.1093/sleep/29.4.564>

## Информация об авторах / Information about the authors

**Елфимова Евгения Михайловна** – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. апноэ сна отд. гипертонии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-3140-5030

**Михайлова Оксана Олеговна** – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. лаб. апноэ сна отд. гипертонии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-3609-2504

**Хачатрян Нарине Тиграновна** – аспирант отд. гипертонии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-0945-9665

**Старостин Иван Васильевич** – канд. мед. наук, зам. глав. врача по поликлинике ООО «Клиника ТРИ ПОКОЛЕНИЯ»; соискатель, ФГБНУ «НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко». ORCID: 0000-0003-4974-6500

**Литвин Александр Юрьевич** – д-р мед. наук, рук. лаб. апноэ сна, гл. науч. сотр. отд. гипертонии ИКК им. А.Л. Мясникова, проф. отд. высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ кардиологии», проф. каф. поликлинической терапии лечебного фак-та ФГАУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: alelitvin@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5918-9969

**Чазова Ирина Евгеньевна** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. ген. дир. по научно-экспертной работе ФГБУ «НМИЦ кардиологии», рук. отд. гипертонии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-9822-4357

**Evgenia M. Elfimova** – Cand. Sci. (Med.), Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology. ORCID: 0000-0002-3140-5030

**Oksana O. Mikhailova** – Cand. Sci. (Med.), Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology. ORCID: 0000-0002-3609-2504

**Narine T. Khachatryan** – Graduate Student, Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology. ORCID: 0000-0002-0945-9665

**Ivan V. Starostin** – Cand. Sci. (Med.), Three Generations Clinic, Semashko National Research Institute of Public Health. ORCID: 0000-0003-4974-6500

**Aleksandr Iu. Litvin** – D. Sci. (Med.), Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: alelitvin@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5918-9969

**Irina E. Chazova** – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology. ORCID: 0000-0002-9822-4357

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.05.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.07.2020

<https://doi.org/10.26442/2075082X.2020.2.200221>

[Оригинальная статья]

# Легочная гипертензия у больных с гемодинамически значимым атеросклеротическим поражением сонной артерии: новые патофизиологические механизмы заболевания

М.А. Марков<sup>1</sup>, М.П. Давыдова<sup>1</sup>, Д.Ю. Усачев<sup>2</sup>, В.А. Лукшин<sup>2</sup>, Т.В. Балахонова<sup>3</sup>, О.В. Родненков<sup>3</sup>, Т.В. Мартынюк<sup>3</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;<sup>2</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия;<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;<sup>4</sup>ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

✉mikhailmarkovffm@gmail.com

**Аннотация**

**Обоснование.** Легочная гипертензия (ЛГ) – тяжелая патология, часто приводящая пациента к смерти или инвалидизации. В последнее время вызывает интерес развитие ЛГ, ассоциированное с активацией симпатической нервной системы (СНС). Некоторые результаты, полученные в остром эксперименте на крысах, показали, что активация каротидных телец даже одной наружной сонной артерии является достаточным стимулом для повышения тонауса легочных артерий. Очевидно, что этот эффект опосредован СНС. Однако в литературе не описано долгосрочных влияний односторонней гипоксии каротидных телец на морфофункциональное состояние легочных артерий.

**Цель.** Оценка влияния ишемии области бифуркации общей сонной артерии, обусловленной атеросклеротическим процессом, на состояние легочных артерий у пациентов.

**Материалы и методы.** Ретроспективное исследование проводилось на базе ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России и ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. В общей сложности были проанализированы 60 историй болезни. Всем пациентам проводили дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, а также трансторакальную эхокардиографию. В исследование включались пациенты, имеющие атеросклеротическую бляшку в области бифуркации общей сонной артерии либо с одной стороны, либо с обеих. Критериями исключения были заболевания, сами по себе приводящие к развитию ЛГ. Оценивали связь наличия гемодинамически значимой атеросклеротической бляшки с развитием ЛГ.

**Результаты.** Пациенты были разделены на 2 группы – имеющие гемодинамически значимую атеросклеротическую бляшку в области бифуркации общей сонной артерии хотя бы с одной стороны (более 75% перекрытия просвета сосуда) и имеющие гемодинамически незначимые атеросклеротические бляшки в области бифуркации общей сонной артерии с одной или с обеих сторон (менее 45%). Среди пациентов из 1-й группы 52,8% пациентов имели признаки ЛГ. Среди пациентов из 2-й группы лишь 16,7% пациентов имели признаки ЛГ. Разница по частоте встречаемости ЛГ между 2 выделенными группами является статистически значимой ( $p=0,005$ ). Отличий в количестве эритроцитов, тромбоцитов, показателях липидного состава плазмы крови и содержании глюкозы выявлено не было.

**Заключение.** Активация СНС вследствие наличия гемодинамически значимой атеросклеротической бляшки в области бифуркации общей сонной артерии может быть независимым механизмом развития ЛГ.

**Ключевые слова:** легочная гипертензия, каротидные тельца, атеросклеротическая бляшка, десимпатизация легочных артерий.

**Для цитирования:** Марков М.А., Давыдова М.П., Усачев Д.Ю. и др. Легочная гипертензия у больных с гемодинамически значимым атеросклеротическим поражением сонной артерии: новые патофизиологические механизмы заболевания. Системные гипертензии. 2020; 17 (2): 61–64. DOI: 10.26442/2075082X.2020.2.200221

## Pulmonary hypertension in patients with hemodynamically significant atherosclerotic lesion of a common carotid artery: new pathophysiological mechanisms of the disease

[Original Article]

Mikhail A. Markov<sup>1</sup>, Maria P. Davydova<sup>1</sup>, Dmitrii U. Usachev<sup>2</sup>, Vasilii A. Lukshin<sup>2</sup>, Tatiana V. Balakhonova<sup>3</sup>, Oleg V. Rodnenkov<sup>3</sup>, Tamila V. Martyniuk<sup>3,4</sup><sup>1</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;<sup>2</sup>Burdenko Neurosurgical Center, Moscow, Russia;<sup>3</sup>National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia;<sup>4</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

✉mikhailmarkovffm@gmail.com

**For citation:** Markov M.A., Davydova M.P., Usachev D.U. et al. Pulmonary hypertension in patients with hemodynamically significant atherosclerotic lesion of a common carotid artery: new pathophysiological mechanisms of the disease. Systemic Hypertension. 2020; 17 (2): 61–64. DOI: 10.26442/2075082X.2020.2.200221

**Abstract**

**Background.** Pulmonary hypertension (PH) is a severe pathology that often leads a patient to death or disability. Recently, the development of PH associated with activation of the sympathetic nervous system (SNS) has been of interest. Some results obtained in an acute experiment on rats showed that activation of the carotid bodies of one external carotid artery is a sufficient stimulus to increase the tone of pulmonary arteries. Obviously, this effect is mediated by the sympathetic nervous system. However, the long-term effects of unilateral hypoxia of the carotid bodies on the morpho-functional state of the pulmonary arteries are not described in the literature.

**Aim.** Effect assessment of common carotid artery bifurcation region ischemia due to the atherosclerotic process on the pulmonary arteries in patients.

**Materials and methods.** The retrospective study was conducted in the Burdenko Neurosurgical Center and in the National Medical Research Center for Cardiology. A total of 60 case histories were analyzed in detail. All patients underwent Duplex scanning of the brachiocephalic arteries, as well as transthoracic echocardiography. The study included patients with atherosclerotic plaque in the area of the common carotid artery bifurcation on either one side or both. Exclusion criteria consisted of diseases that lead to the development of PH. The relationship between the presence of hemodynamically significant atheroma and the development of PH was evaluated.

**Results.** Patients were divided into two groups – those with hemodynamically significant atherosclerotic plaque in the common carotid artery bifurcation region at least on one side (more than 75% of the vascular obstruction) and hemodynamically insignificant atheromas in the common carotid artery bifurcation region on one or both sides (less than 45%). Among patients from the first group, 52.8% of the patients had signs of PH. Among patients from the second group, only 16.7% of the patients had signs of PH. The difference in the frequency of PH occurrence between the two selected groups is statistically significant ( $p=0.005$ ). There were no differences in red blood cells number, platelets number, glucose concentration and lipid composition of blood plasma.

**Conclusion.** Activation of SNS due to hemodynamically significant atherosclerotic plaque in the area of the bifurcation of the common carotid artery may be an independent mechanism for the development of PH.

**Key words:** pulmonary hypertension, carotid bodies, atherosclerotic plaque, sympathectomy of pulmonary arteries.

## Вступление

Легочная гипертензия (ЛГ) – тяжелая патология легочных артерий и артериол, часто приводящая пациента к смерти или к инвалидизации. При различных патогенетических путях развития ЛГ существует общая конечная точка – гипертрофия меди легочных артерий и их последующее склерозирование. Это проявляется в увеличении давления в легочной артерии, что является основным диагностическим признаком ЛГ, а также гипертрофией правого желудочка с последующим развитием его дилатации и, как следствие, правожелудочковой сердечной недостаточности.

Существует много факторов развития ЛГ, среди которых выделяют следующие: генетическая предрасположенность; альвеолярная гипоксия; заболевания левых отделов сердца; повышение минутного объема крови, проходящей через малый круг кровообращения (в основном, при врожденных пороках сердца); гипоксия; хроническая тромбоэмболия легочной артерии; воздействие лекарств и токсинов [1, 2]. В последнее время вызывает интерес развитие ЛГ, ассоциированное с активацией симпатической нервной системы (СНС).

Важно понимать, что вегетативная нервная система оказывает влияние на состояние легочных артерий [3]. При этом через  $\alpha$ -адренорецепторы опосредуется сужение легочных сосудов [4]. Роль парасимпатической нервной системы до сих пор неясна. Прямого влияния парасимпатической системы на легочные артерии пока не было замечено, однако показано, что 20–40% нервных сплетений, оплетающих легочные артерии, содержат множество холинергических пузырьков, что может свидетельствовать о влиянии парасимпатических нервных окончаний на симпатическую часть вегетативной нервной системы в области легочных артерий [5].

В последнее время появилась серия клинических работ, показывающих связь состояния СНС и легочных артерий. S. Velez-Roa и соавт. показали повышение активности СНС у пациентов с ЛГ. В качестве методов использовали микронейрографию, оценку частоты сердечных сокращений, а также оценку уровня плазменных катехоламинов [6, 7]. По результатам, опубликованным S.-L. Chen и соавт., денервация легочных артерий у пациентов с ЛГ приводит к улучшению гемодинамических параметров [8]. Авторы отбирали пациентов со средним давлением в легочной артерии  $\geq 25$  мм рт. ст., получающих стандартную терапию ЛГ. Исключали пациентов с онкологическими заболеваниями, активными инфекциями, при наличии ЛГ, связанной с воздействием токсинов, портальной гипертензией, хронической тромбоэмболической ЛГ. Десимпатизацию проводили с помощью абляции легочной артерии через внутривенно введенный катетер. Через 6 мес после вмешательства среднее давление в легочной артерии значительно снизилось, хотя и не достигло значений нормы, также значительно снизилось легочное сосудистое сопротивление, тест 6-минутной ходьбы показал увеличение толерантности к физической нагрузке, а маркер сердечной недостаточности NT-proBNP также оказался значительно ниже, чем до процедуры денервации. Положительные результаты были представлены и в других работах [8–10]. В Российском кардиологическом научно-производственном комплексе под руководством профессора И.Е. Чазовой проведены первые радиочастотные абляции легочной артерии у больных идиопатической ЛГ [11], однако результаты продленного наблюдения у больных после первых 3 процедур показали их безопасность, но вместе с тем недостаточную эффективность.

Высокая активность СНС, приводящая к увеличению тонуса легочных артерий, может быть результатом реализации рефлексов от механорецепторов или барорецепторов. В этом случае уместен вопрос, насколько мощными должны быть афферентные сигналы для включения ответа через СНС. Некоторые результаты, полученные в остром эксперименте на крысах, показали, что активация каротидных телец даже одной наружной сонной артерии является достаточным стимулом для повышения тонуса легочных артерий [12]. При этом в литературе не описано долгосрочных влияний односторонней

гипоксии каротидных телец на морфофункциональное состояние легочных артерий.

**Цель исследования** – оценка влияния ишемии области бифуркации общей сонной артерии, обусловленной атеросклеротическим процессом, на состояние легочных артерий у пациентов.

## Материалы и методы

Ретроспективное исследование проводилось на базе 2 центров: ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России. Пациенты из ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» наблюдались по поводу наличия в области бифуркации общей сонной артерии гемодинамически значимой атеросклеротической бляшки. Таким пациентам было рекомендовано проведение каротидной эндартерэктомии. Всем пациентам до операции проводили дуплексное сканирование (ДС) брахиоцефальных артерий, а также эхокардиографическое исследование сердца. Пациенты, проходившие лечение в ФГБУ «НМИЦ кардиологии», имели различные заболевания сердечно-сосудистой системы, в том числе артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца и др.

В общей сложности провели ретроспективное исследование историй болезни 60 пациентов (35 из ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко» и 25 из ФГБУ «НМИЦ кардиологии»).

**Критерии включения в исследование:** пациенты обоего пола в возрасте старше 18 лет; наличие атеросклеротической бляшки в области бифуркации общей сонной артерии – одностороннее или двустороннее поражение сонных артерий; проведение эхокардиографического исследования сердца (ЭхоКГ) и ДС брахиоцефальных артерий.

**Критериями исключения из исследования** были заболевания, приводящие к развитию ЛГ:

- сердечная недостаточность любого функционального класса по NYHA (New York Heart Association);
- инфаркт миокарда в анамнезе, постинфарктный кардиосклероз после перенесенного инфаркта миокарда;
- артериальная гипертензия  $\geq 3$ -й степени;
- врожденные пороки сердца со значительным изменением гемодинамики;
- приобретенные пороки сердца любого генеза, за исключением трикуспидальной недостаточности, которая являлась следствием ЛГ;
- портальная гипертензия;
- бронхиальная астма;
- хроническая обструктивная болезнь легких;
- эмфизема легких;
- бронхоэктатическая болезнь;
- интерстициальные заболевания легких;
- постоянная и персистирующая формы фибрилляции предсердий;
- тромбоз вен нижних конечностей.

В анализ включались следующие данные из историй болезни пациентов:

- клинический диагноз, включая сопутствующие и фоновые заболевания;
- данные ДС брахиоцефальных артерий (с процентом стенозирования атеросклеротической бляшкой просвета сонных артерий);
- ЭхоКГ (переднезадний размер правого желудочка, расчетное давление в легочной артерии, размеры левого предсердия, конечный систолический объем левого желудочка, наличие или отсутствие признаков ЛГ);
- данные общеклинического анализа крови (количество эритроцитов и тромбоцитов);
- данные биохимического анализа крови (содержание общего холестерина, липопротеидов низкой плотности – ЛПНП

**Таблица 1. Половозрастная структура групп исследованных пациентов**

Table 1. Age and sex structure of the groups of examined patients

Группы	Разделение пациентов по полу		Средний возраст пациентов, лет
	муж.	жен.	
1-я	26	10	68,4±8,8
2-я	13	11	58,7±13,0
Итого	39	21	64,5±11,2

**Таблица 2. Показатели общего анализа крови у исследуемых пациентов**

Table 2. Indicators of a routine blood test in the examined patients

Показатель	1-я группа	2-я группа	Уровень значимости (p), t-тест
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	4,6±0,6	4,8±0,4	0,052
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	233,4±69,9	239,8±87,0	0,364

**Таблица 3. Показатели биохимического анализа крови у исследуемых пациентов**

Table 3. Indicators of biochemical analysis of blood in the examined patients

Показатель	1-я группа	2-я группа	Уровень значимости (p), t-тест
Общий холестерин, ммоль/л	4,3±0,9	4,9±1,1	0,075
ЛПНП, ммоль/л	2,8±1,0	3,1±1,2	0,270
ЛПВП, ммоль/л	1,2±0,3	1,3±0,4	0,329
Глюкоза, ммоль/л	6,3±1,7	5,8±1,1	0,082

и липопротеидов высокой плотности – ЛПВП, глюкозы).

По полученным результатам пациентов разделили на 2 группы в зависимости от влияния атеросклеротической бляшки на кровоток, которые сравнивали между собой по всем перечисленным параметрам.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 6.0. Для статистической обработки использовали критерий  $\chi^2$  (Пирсона) и t-критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

По результатам анализа данных историй болезни было сформировано 2 группы пациентов. В 1-ю группу включались пациенты, имеющие гемодинамически значимую атеросклеротическую бляшку в области бифуркации общей сонной артерии хотя бы с одной стороны, во 2-ю – имеющие гемодинамически незначимые атеромы в области бифуркации общей сонной артерии с одной либо с обеих сторон. Гемодинамически значимой считалась атеросклеротическая бляшка, стенозирующая более 75% просвета сосуда. Гемодинамически незначимой считалась бляшка, перекрывающая менее 45% просвета сосуда. Таким образом, к 1-й группе были отнесены 36 пациентов (из 60), а ко 2-й – 24.

Среди исследованных пациентов 39 (68,4%) были мужского пола (в 1-й группе 26, во 2-й – 13), 21 (31,6%) – женского (1-я группа – 10, 2-я – 11). Возраст пациентов в 1-й группе составил от 57 до 85 лет, средний возраст – 68,4 года ( $\pm 8,8$  года). Возраст пациентов во 2-й группе составил от 37 лет до 81 года, средний возраст – 58,7 года ( $\pm 13,0$  года). Данные приведены в табл. 1.

Среди пациентов из 1-й группы (с наличием как минимум одной гемодинамически значимой бляшки) 52,8% пациентов (19 человек из 36) имели признаки ЛГ (повышение среднего давления в легочной артерии более 25 мм рт. ст., дилатация правого желудочка, недостаточность трикуспидального клапана). При этом гемодинамически значимая бляшка с одной стороны была у 26 (72,2%) пациентов, а признаки ЛГ наблюда-

лись у 14 (53,8%) пациентов с односторонним поражением. Гемодинамически значимые атеромы с обеих сторон наблюдались у 10 (27,8%) пациентов, при этом признаки ЛГ были выявлены у 5 (50,0%) пациентов. Статистических различий частотных характеристик встречаемости признаков ЛГ между пациентами со значимым односторонним и двусторонним стенозом отмечено не было.

Среди пациентов из 2-й группы лишь 16,7% пациентов (4 из 24) имеют признаки ЛГ. Разница по частоте встречаемости ЛГ между 2 выделенными группами (с гемодинамически значимой бляшкой и без) оказалась статистически значимой,  $p = 0,005$  (тест  $\chi^2$ ).

По числу эритроцитов (сравнение проводилось для исключения состояния хронической гипоксии) у сравниваемых групп статистических различий найдено не было.

По числу тромбоцитов (сравнение проводилось для исключения состояния повышенного риска тромбообразования вследствие тромбоцитоза) у сравниваемых групп различий также найдено не было. Все значения с указанием значимости получившихся различий указаны в табл. 2.

По результатам исследования липидного спектра и уровня глюкозы (сравнения проводились для оценки атерогенного статуса организма) значимых различий между 2 группами обнаружено не было. Все значения с указанием значимости получившихся различий указаны в табл. 3.

## Обсуждение

Полученные результаты показывают интересный феномен – пациенты с выраженной ишемией рецепторной зоны бифуркации сонной артерии имеют признаки ЛГ при отсутствии каких-либо других причин повышения давления в легочной артерии. Вероятно, у таких пациентов имеет место активация каротидных тел, которая приводит, в свою очередь, к активации СНС, вследствие чего увеличивается тонус легочных артерий и инициируется их ремоделирование. Многие экспериментальные исследования подтверждают значение СНС в патогенезе ЛГ, гипертрофии меди легочных артерий и правого желудочка сердца [7–9, 13–18]. Так, в опытах на собаках С. Liu и соавт. [13], использующие в качестве модели монокроталиновую модель, продемонстрировали снижение значений ряда параметров, указывающих на развитие ЛГ, после денервации легочных артерий. Спустя 6 нед у денервированных животных значительно снизилось давление в легочной артерии и легочное сосудистое сопротивление, улучшилась функция правого желудочка – снизилось систолическое правожелудочковое давление, уменьшилась гипертрофия правого желудочка по сравнению с неоперированной группой. Кроме того, в группе с денервацией легочной артерии оказался снижен маркер сердечной недостаточности – предсердный натрийуретический пептид, выделяющийся в ответ на растяжение кардиомиоцитов. Очевидно, все наблюдаемые положительные изменения были следствием обратного ремоделирования легочного русла – уменьшения толщины меди, которое было выявлено в результате морфологического анализа. Похожие работы по десимпатизации проводились также на крысах, однако вместо прямой десимпатизации крысам вводили раствор местного анестетика ропивакаина в шейные симпатические ганглии [15]. У крыс с монокроталиновой моделью ЛГ данная процедура приводила к обратному ремоделированию легочного русла и уменьшению относительной массы правого желудочка. Кроме того, при десимпатизации повышалась активность эндотелиальной NO-синтазы, которая резко падала в монокроталиновой модели, а также повышался уровень нитритов. Измерение уровня нитритов является непрямым способом оценки количества образующегося оксида азота. Т.е. при десимпатизации, вероятно, восстанавливался уровень синтеза оксида азота – важнейшего вазодилатора легочного русла.

Данные из литературных источников указывают на возможную роль активации хеморецепторов каротидных тел в развитии ЛГ, однако они немногочисленны. Очевидно, хеморецепторы задействованы в поддержании высокой тонической актив-

ности у пациентов с ЛГ – так, например, в работе S. Velez-Roa и соавт. было показано, что вдыхание 100% кислорода у пациентов с ЛГ снижало активность СНС – это выражалось в значимом снижении частоты сердечных сокращений и в снижении активности симпатических нервов по данным микронейрографии [7].

К. Sugito и соавт. проводили эксперименты на крысах, оценивая влияние гипоксии каротидных телец одной из сонных артерий на состояние легочных артерий в остром эксперименте [12]. В условиях альвеолярной нормоксии крысам стимулировали каротидные тельца одной сонной артерии, вводя цианид натрия, вызывая местную тканевую гипоксию, и наблюдали значимое транзитное повышение легочного артериального давления. Такая же стимуляция каротидных телец при односторонней денервации не приводила к изменениям в легочных артериях. Кроме этого, показано влияние активации каротидных телец в патогенезе ЛГ у пациентов с обструктивным сонным апноэ [10].

Наши результаты показывают корреляцию между ишемией зоны бифуркации сонной артерии и формированием ЛГ. Возможно, в условиях низкого кровотока происходит активация хеморецепторов каротидных телец, а также инактивация барорецепторов каротидного синуса. В первом случае СНС активируется напрямую, во втором – за счет инактивации центров парасимпатической нервной системы. Оба механизма могут быть задействованы в увеличении тонуса легочных артерий с их последующим ремоделированием через актива-

цию СНС. Однако вопросы роли активации последней через рефлекторные зоны бифуркации сонной артерии для развития ЛГ требуют дальнейшего исследования и уточнения механизмов. На сегодняшний день можно лишь сказать, что ишемия зоны бифуркации сонной артерии, и в том числе, каротидных телец может являться фактором развития ЛГ, что требует дальнейшего изучения.

## Заключение

Результаты, полученные в этом исследовании, показывают влияние на состояние легочных артерий наличия гемодинамически значимой атеросклеротической бляшки в области бифуркации общей сонной артерии. Вероятно, ишемия области бифуркации общей сонной артерии приводит к увеличению активности СНС, что, в свою очередь, опосредует изменения в физиологии легочных артерий и их ремоделирование. На данный момент неизвестны точные патофизиологические механизмы, объясняющие данное влияние со стороны СНС, однако обнаруженный в нашем исследовании фактор развития ЛГ указывает на необходимость дальнейшего изучения, что представляется важным как с научной, так и практической точек зрения.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература/References

1. Simonneau G, Galie' N, Rubin LJ et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (12 Suppl. S): S5-S12. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.02.037
2. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Евразийский кардиолог. журн.* 2014; 4: 4–24. [Chazova I.E., Avdeev S.N., Tsareva N.A. et al. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu legochnoi gipertenzii. *Evrasijskii kardiolog. zhurn.* 2014; 4: 4–24 (In Russ.)]
3. Verity MA, Bevan JA. Fine structural study of the terminal effector plexus, neuromuscular and intermuscular relationships in the pulmonary artery. *J Anat* 1968; 103 (Pt 1): 49–63.
4. Langer SZ, Shepperson NB. Postjunctional alpha 1-adrenoceptors: preferential innervation of alpha 1-adrenoceptors and the role of neuronal uptake. *J Cardiovasc Pharmacol* 1982; 4 (Suppl. 1): S8–13. DOI: 10.1007/BF00165800
5. Kadowitz PJ, Knight DS, Hibbs RG et al. Influence of 5- and 6-hydroxydopamine on adrenergic transmission and nerve terminal morphology in the canine pulmonary vascular bed. *Circulation Res* 1976; 39 (2): 191–9. DOI: 10.1161/01.res.39.2.191
6. Clark A, Doan V, Velez-Roa S et al. Prognostic significance of sympathetic nervous system activation in pulmonary arterial hypertension. *Am J Resp Crit Care Med* 2010; 181 (11): 1269–75. DOI: 10.1164/rccm.200912-1856OC
7. Velez-Roa S, Clark A, Najem B et al. Increased sympathetic nerve activity in pulmonary artery hypertension. *Circulation* 2004; 110 (10): 1308–12. DOI: 10.1161/01.CIR.0000140724.90898.D3
8. Chen SL, Zhang H, Xie DJ et al. Hemodynamic, functional, and clinical responses to pulmonary artery denervation in patients with pulmonary arterial hypertension of different causes: phase II results from the Pulmonary Artery Denervation-1 study. *Circ Cardiovasc Interv* 2015; 8 (11): 28–37. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002837
9. Chen SL, Zhang FF, Xu J et al. Pulmonary artery denervation to treat pulmonary arterial hypertension: the single-center, prospective, first-in-man PADN-1 study (first-in-man pulmonary artery denervation for treatment of pulmonary arterial hypertension). *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 (12): 1092–100. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.075
10. Iturriaga R, Castillo-Galan S. Potential Contribution of Carotid Body-Induced Sympathetic and Renin-Angiotensin System Overflow to Pulmonary Hypertension in Intermittent Hypoxia. *Curr Hypertens Rep* 2019; 21 (1): 89. DOI: 10.1007/s11906-019-0995-y
11. Данилов Н.М., Чен Ш., Сагайдак О.В. и др. Радиочастотная денервация легочной артерии у пациентки с идиопатической легочной гипертензией. *Кардиологический вестник.* 2014; 9 (2): 102–4. [Danilov N.M., Chen Sh., Sagaidak O.V. et al. Radiochastotnaia denervatsiia legochnoi arterii u patsientki s idiopatcheskoi legochnoi gipertenziei. *Kardiologicheskii vestnik.* 2014; 9 (2): 102–4 (In Russian.)]
12. Sugito K, Tatsumi K, Igari H et al. Role of carotid body in pressure response of pulmonary circulation in rats. *Respiration Physiology* 1998; 111 (3): 283–93. DOI: 10.1016/S0034-5687(97)00126-6
13. Liu C, Jiang XM, Zhang J et al. Pulmonary artery denervation improves pulmonary arterial hypertension induced right ventricular dysfunction by modulating the local renin-angiotensin-aldosterone system. *BMC Cardiovasc Dis* 2016; 16 (1): 192. DOI: 10.1186/s12872-016-0366-4
14. Chen SL, Zhang YJ, Zhou L et al. Percutaneous pulmonary artery denervation completely abolishes experimental pulmonary arterial hypertension in vivo. *EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 2013; 9 (2): 269–76. DOI: 10.4244/EIJV9I2A43
15. Na S, Kim OS, Ryoo S et al. Cervical ganglion block attenuates the progression of pulmonary hypertension via nitric oxide and arginase pathways. *Hypertension* 2014; 63 (2): 309–15. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01979
16. Rothman AM, Arnold ND, Chang W et al. Pulmonary artery denervation reduces pulmonary artery pressure and induces histological changes in an acute porcine model of pulmonary hypertension. *Circulation Cardiovasc Interv* 2015; 8 (11): 25–69. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002569
17. Vaillancourt M, Chia P, Sarji S et al. Autonomic nervous system involvement in pulmonary arterial hypertension. *Resp Res* 2017; 18 (1): 201. DOI: 10.1186/s12931-017-0679-6
18. Zhou L, Zhang J, Jiang XM et al. Pulmonary artery denervation attenuates pulmonary arterial remodeling in dogs with pulmonary arterial hypertension induced by dehydrogenized monocrotaline. *JACC. Cardiovasc Interv* 2015; 8 (15): 2013–23. DOI: 10.1016/j.jcin.2015.09.015

## Информация об авторах / Information about the authors

**Марков Михаил Александрович** – аспирант каф. физиологии и общей патологии ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». E-mail: mikhailmarkovffm@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2100-3345

**Давыдова Мария Павловна** – канд. биол. наук, ст. преподаватель каф. физиологии и общей патологии ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». E-mail: davydova2015@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6594-4438

**Усачев Дмитрий Юрьевич** – чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., и.о. дир. ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». E-mail: dousachev@nsi.ru; ORCID: 0000-0002-9811-9442

**Лукшин Василий Андреевич** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр., рук. группы реконструктивной хирургии магистральных артерий головы ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». E-mail: wlukshin@nsi.ru; ORCID: 0000-0001-5787-4840

**Балахонova Татьяна Валентиновна** – гл. науч. сотр. отд. ультразвуковой диагностики ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. E-mail: tvbdoc@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7273-6979

**Родненков Олег Владимирович** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-9898-1665

**Мартынюк Тамила Витальевна** – д-р мед. наук, рук. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии», проф. каф. кардиологии фак-та дополнительного профессионального образования ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: trukhiniv@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9022-8097

**Mikhail A. Markov** – Graduate Student, Lomonosov Moscow State University. E-mail: mikhailmarkovffm@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2100-3345

**Maria P. Davydova** – Cand. Sci. (Biol.), Lomonosov Moscow State University. E-mail: davydova2015@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6594-4438

**Dmitrii U. Usachev** – D. Sci. (Med.), Corr. Memb. RAS, Burdenko Neurosurgical Center. E-mail: dousachev@nsi.ru; ORCID: 0000-0002-9811-9442

**Vasilii A. Lukshin** – D. Sci. (Med.), Burdenko Neurosurgical Center. E-mail: wlukshin@nsi.ru; ORCID: 0000-0001-5787-4840

**Tatiana V. Balakhonova** – Senior Res. Officer, National Medical Research Center for Cardiology. E-mail: tvbdoc@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7273-6979

**Oleg V. Rodnenkov** – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Cardiology. ORCID: 0000-0002-9898-1665

**Tamila V. Martyniuk** – D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: trukhiniv@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9022-8097

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.05.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.07.2020

## VIII Евразийский конгресс кардиологов. Обзор симпозиумов

Пандемия COVID-19, нарушив привычное течение жизни, внесла определенные коррективы и в работу научного медицинского сообщества. Благодаря современным технологиям обмен профессиональной информацией не останавливается, он лишь принимает новые формы: конгрессы, конференции, мастер-классы проходят в онлайн-режиме. Предлагаем читателям материалы, подготовленные по докладам, представленным на VIII Евразийском конгрессе кардиологов, прошедшем онлайн 27–28 мая 2020 г.

# Легочная гипертензия или высший пилотаж кардиологии

Для цитирования: VIII Евразийский конгресс кардиологов. Обзор симпозиумов. Легочная гипертензия или высший пилотаж кардиологии. Системные гипертензии. 2020; 17 (2): 66–68. DOI: 10.26442/2075082X.2020.2.200213

[Conference Proceedings]

## Pulmonary hypertension or cardiology aerobatics

For citation: VIII Eurasian Congress of Cardiology. Overview of symposiums. Pulmonary hypertension or cardiology aerobatics. Systemic Hypertension. 2020; 17 (2): 66–68. DOI: 10.26442/2075082X.2020.2.200213

### Введение

Легочная гипертензия (ЛГ) – группа заболеваний с гемодинамической картиной прогрессирующего повышения легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в легочной артерии (ДЛА), что приводит к дисфункции правого желудочка и развитию правожелудочковой сердечной недостаточности.

Диагностический критерий: среднее ДЛА > 25 мм рт. ст. в покое по данным катетеризации правых отделов сердца.

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – прекапиллярная форма ЛГ, которая развивается при отсутствии заболеваемости легких, хронической тромбоэмболии в систему легочной артерии, других редких болезней (группа V) в качестве возможных причин повышения ДЛА [1].

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) – отдельная форма ЛГ, характеризующаяся механической обструкцией легочных артерий организованными тромбами, которая приводит к повышению ЛСС, прогрессированию ЛГ и развитию недостаточности правого желудочка [1–3].

На полях VIII Евразийского конгресса кардиологов прошел симпозиум под названием «Легочная гипертензия или высший пилотаж кардиологии». Модератором симпозиума выступила президент ассоциации, академик РАН И.Е. Чазова.

Вниманию читателей представляем обзор докладов данного симпозиума.

Симпозиум открыла академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, президент Евразийской ассоциации кардиологов **Ирина Евгеньевна Чазова**, которая выступила с докладом «Проблема ЛГ в России и в мире». И.Е. Чазова сравнила данные Российского регистра ЛГ и ряда зарубежных регистров, указав на частые ошибки в терапии пациентов, которые допускаются российскими специалистами. Комбинированная последовательная терапия является одной из лидирующих стратегий лечения. По данным Национального регистра у больных с ЛАГ в подавляющем большинстве случаев (62%) назначается монотерапия, хотя, как показывают результаты кли-

нических исследований, больных ЛАГ среднего и высокого риска значительно больше, что ставит под вопрос столь частое ведение пациентов на монотерапии. Комбинированная двойная терапия назначается только в 34% случаев, и у 5% назначается тройная комбинированная терапия.

В случае ХТЭЛГ, по данным регистра, монотерапия назначается в 81% случаев, что, возможно, не является оптимальным подходом в лечении этой тяжелой категории пациентов. Двойная комбинированная терапия назначается только в 18% случаев, и в 1% – тройная комбинированная терапия. При этом у больных ХТЭЛГ доминирует стратегия стартовой комбинированной терапии, что можно считать положительной тенденцией. Однако в 25% случаев врачи в своей клинической практике назначают сначала один препарат, а потом переводят пациентов на другой.

Также президент Евразийской ассоциации кардиологов отметила большое число пациентов из Российского регистра – 34%, которые не получают ЛАГ-специфическую терапию. В зарубежных регистрах, больных, не получающих ЛАГ-специфическую терапию, гораздо меньше. Аналогичная ситуация с терапией пациентов с ХТЭЛГ.

По словам И.Е. Чазовой, сохраняется позиция Евразийской ассоциации кардиологов о том, что у больных с идиопатической ЛАГ, наследуемой ЛАГ и ЛАГ при приеме токсинов следует проводить острую фармакологическую пробу, если она положительна, рекомендуется назначение блокаторов кальциевых каналов в максимальных дозировках. Однако, по данным Российского регистра, 28% пациентов находятся на терапии антагонистами кальция, что вряд ли является рациональным. Для сравнения – в исследованиях Compera, Swiss пациентов, получающих антагонисты кальция, значительно меньше\*. Пациентам с ХТЭЛГ назначение антагонистов кальция не показано [1].

### Стимуляторы растворимой гуанилатциклазы как класс в терапии ЛГ

Тема медикаментозного лечения ЛГ была продолжена в докладе руководителя отдела легочной гипертензии и заболе-

\*Данные не опубликованы.



ваний сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора **Тамилы Витальевны Мартынюк**. Т.В. Мартынюк акцентировала внимание слушателей на стимуляторах растворимой гуанилатциклазы (рГЦ), а именно, на риоцигуате как на единственном одобренном препарате данного класса в Российской Федерации. Риоцигуат стал настоящим феноменом в лечении ЛГ. Препарат доказал свою эффективность как в лечении ЛАГ, так и ХТЭЛГ [4–6].

Профессор Т.В. Мартынюк подчеркнула, что риоцигуат имеет уникальный двойной механизм действия. Препарат стимулирует рГЦ независимо от уровня эндогенного оксида азота (NO) и повышает чувствительность рГЦ к эндогенному NO, стабилизируя его связь с ферментом [4]. При ЛГ меняется метаболизм NO, так что даже при достаточной его продукции за счет нарушения окислительно-восстановительного потенциала фермента рГЦ ресурс эндогенного NO оказывается недостаточным [7, 8].

В исследовании CHEST препарат был достоверно успешен у пациентов с неоперабельной и с персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ. При этом прирост дистанции в тесте 6-минутной ходьбы у неоперабельных пациентов был в 2 раза больше, чем у пациентов с персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ [5].

Суммируя первичные и вторичные конечные точки исследований PATENT-1 и CHEST-1, Тамила Витальевна обратила внимание, что 12 недель исследования PATENT-1 было достаточно, чтобы по всему спектру вторичных конечных точек получить убедительные результаты, а у больных с неоперабельными и резидуальными формами ХТЭЛГ в плане влияния препарата на время до клинического ухудшения достоверный результат не достигался [5, 6].

По результатам 2-летнего открытого наблюдения за пациентами в РКИ PATENT-2 и CHEST-2 был развеян миф о недоста-

точном ответе больных ХТЭЛГ на лекарственную терапию риоцигуатом в отношении такого показателя, как «время до развития клинического ухудшения». Также было отмечено, что эскалация ЛАГ-специфической терапии за 2-летний период реализовалась только у 17 и 10% больных ЛАГ и ХТЭЛГ соответственно [9, 10].

В российских рекомендациях 2016 г. риоцигуат предпочтителен в качестве начальной моно- и последовательной комбинированной терапии у больных II и III функционального класса (ФК), класс доказательности IB. Российские эксперты выбрали сочетание риоцигуата и ингаляционного илопроста как одну из опций стартовой комбинированной терапии для пациентов высокого риска. Данное решение обосновано быстрой реализацией эффекта этой комбинации. Еще одна особенность, характеризующая 3-ю версию российских рекомендаций и отличающая национальные рекомендации от зарубежных аналогов, заключается в возможности замены ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (ИФДЭ-5) на риоцигуат у больных III ФК, при недостаточной эффективности [2]. Основой послужили первые позитивные результаты исследования RESPITE. Резюмируя результаты исследования, Т.В. Мартынюк отметила, что пациенты с исходным III ФК уже к 12-недельной точке продемонстрировали отчетливое функциональное улучшение, 1/2 больных достигала I, II ФК и в плане прироста дистанции в тесте 6-минутной ходьбы каждый шаг титрации дозы препарата откликнулся приростом дистанции, который достигал максимума к финалу титрации дозы. Сильной стороной исследования RESPITE было то, что у переключенных с неэффективной терапии ИФДЭ-5 пациентов наблюдался убедительный гемодинамический успех. К 24-й неделе лечения риоцигуатом пациенты демонстрировали прирост СИ, снижение ЛСС, также реагировала концентрация NT-proBNP [11].

Заканчивая свое выступление, Тамила Витальевна привела оценки первых результатов исследования, проведенного в

НМИЦ кардиологии, в основу которого легли воодушевляющие итоги исследования RESPIRE.

### Хирургическое лечение пациентов с ХТЭЛГ

Выступление продолжил ведущий научный сотрудник отдела гипертонии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии», доктор медицинских наук **Николай Михайлович Данилов** с докладом «Хирургическая и медикаментозная терапия пациентов с ХТЭЛГ». Основной акцент был сделан на хирургические методы лечения ХТЭЛГ. Для выработки тактики лечения пациентов с ХТЭЛГ собирается мультидисциплинарная комиссия, в которую входят хирург, терапевт и ангиографист. Именно хирург определяет дальнейшую тактику, оценивая, операбелен больной или нет. Если пациенту хирургическая коррекция не показана или противопоказана, ангиографист может предложить инвазивный метод лечения – применение ангиопластики легочных артерий. Важно оценить ЛСС – один из основных показателей, который также влияет на оценку операбельности пациента. Начиная с уровня ЛСС более 1200 дин·с·см<sup>-2</sup>, пациента часто считают условно неоперабельным [1, 12].

Озвучивая данные международного регистра, Н.М. Данилов обратил внимание, что 40% больных хирурги вынуждены отказать по причине либо тяжести состояния, либо из-за технической невозможности выполнить операцию [13]. Среди причин, по которым пациент может быть признан неоперабельным, дистальный тип поражения и повышенное ЛСС [14]. В случае повышенного ЛСС рекомендовано проведение транслюминальной баллонной ангиопластики ЛА (ТЛА) [1]. Внутрь сосуда проводится баллон, который разрывает структурные образования, полученные вследствие посттромботических изменений. Адекватность выполнения оценивается по появлению зон активной перфузии. Впервые данная методика

для неоперабельных пациентов была применена в 1988 г., однако попытки голландских коллег долгое время сопровождались большим количеством осложнений [15]. Только в 2012 г. вышла целая серия сообщений из Японии, где специалистам удалось продемонстрировать хороший результат длительного лечения пациентов с неоперабельной формой ХТЭЛГ [16]. Николай Михайлович рассказал, что в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» первая успешная рентгенэндоваскулярная ТЛА у пациента с ХТЭЛГ была выполнена лишь в декабре 2014 г. В последующие 6 лет удалось прооперировать 65 пациентов, им выполнено 300 вмешательств, 95% успешные. Летальный исход не наблюдался ни во время процедур, ни в раннем послеоперационном периоде. В среднем для достижения целевых уровней ДЛА требуется выполнить около 4 поэтапных сессий. Пятилетняя выживаемость составляет 93%. Положительную динамику после проведения серии ТЛА демонстрирует снижение среднего ДЛА и ЛСС, а также удлинение дистанции в тесте 6-минутной ходьбы.

На базе НМИЦ кардиологии впервые в мире продемонстрирована эффективность ангиопластики ЛА в качестве подготовки к хирургическому лечению больных ХТЭЛГ – гибридный подход.

Также Н.М. Данилов привел промежуточные результаты исследования RACE, проводившегося во Франции, где сравнивалась эффективность риоцигуата и ТЛА. Ангиопластика оказалась, по-видимому, эффективнее, но в отличие от риоцигуата, она продемонстрировала ряд осложнений [17].

Докладчик отметил, что при микроангиопатии может помочь только ЛАГ-специфическая терапия. Применение ТЛА и хирургических методик в такой ситуации невозможно.

Подытожил свое выступление Н.М. Данилов словами: «Риоцигуат, ангиопластика и хирургия – три метода в совокупности являются идеальным механизмом в лечении больных ХТЭЛГ».

## Литература/References

1. Чазова И.Е. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Евразийская ассоциация кардиологов. 2019 г. [http://cardio-eur.asia/media/files/clinical\\_recommendations/Klinicheskiye\\_rekomendatsii\\_Yevraziyskoy\\_assotsiatsii\\_kardiologov\\_po\\_diagnostike\\_i\\_lecheniyu\\_legochnoy\\_gipertenzii\\_2019.pdf](http://cardio-eur.asia/media/files/clinical_recommendations/Klinicheskiye_rekomendatsii_Yevraziyskoy_assotsiatsii_kardiologov_po_diagnostike_i_lecheniyu_legochnoy_gipertenzii_2019.pdf) [Chazova I.E. et al. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eurasian Association of Cardiology. 2019 year. [http://cardio-eur.asia/media/files/clinical\\_recommendations/Klinicheskiye\\_rekomendatsii\\_Yevraziyskoy\\_assotsiatsii\\_kardiologov\\_po\\_diagnostike\\_i\\_lecheniyu\\_legochnoy\\_gipertenzii\\_2019.pdf](http://cardio-eur.asia/media/files/clinical_recommendations/Klinicheskiye_rekomendatsii_Yevraziyskoy_assotsiatsii_kardiologov_po_diagnostike_i_lecheniyu_legochnoy_gipertenzii_2019.pdf) (in Russian).]
2. Чазова И.Е. и др. Легочная гипертензия. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2016 г. [http://www.fesmu.ru/SITE/files/editor/file/fpk\\_pps/rv29.pdf](http://www.fesmu.ru/SITE/files/editor/file/fpk_pps/rv29.pdf) [Chazova I.E. et al. Pulmonary hypertension. Clinical recommendations. Ministry of Health of the Russian Federation. 2016 year. [http://www.fesmu.ru/SITE/files/editor/file/fpk\\_pps/rv29.pdf](http://www.fesmu.ru/SITE/files/editor/file/fpk_pps/rv29.pdf) (in Russian).]
3. Черепанова Н.А. и др. Хроническая посттромбоэмболическая легочная гипертензия: новые возможности ведения пациента. Кардиология: Новости. Мнения. Обучение. 2015; 3 (6). [Cherepanova N.A. et al. Khronicheskaya posttromboembolicheskaya legochnaya gipertenzia: novye vozmozhnosti vedeniya patsienta. Kardiologiya: Novosti. Mneniya. Obuchenie. 2015; 3 (6). (in Russian).]
4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Адемпас. Регистрационный номер: ЛП-002639. Данная версия инструкции действует с 05.10.2017. [Instruktsiya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlia meditsinskogo primeneniia Adempas. Registratsionnyi nomer: LP-002639. Dannaia versia instruktsii deistvuet s 05.10.2017 (in Russian).]
5. Ghofrani HA et al. Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. N Engl J Med 2013; 369: 319–29.
6. Ghofrani HA et al. Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med 2013; 369: 330–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1209655
7. Evgenov OV et al. NO-independent stimulators and activators of soluble guanylate cyclase: discovery and therapeutic potential. Nat Rev Drug Discov 2006; 5 (9): 755–68.
8. Guha M. First-in-class guanylate cyclase stimulator approved for PAH. Nat Biotechnol 2013; 31: 1064. DOI: 10.1038/nbt1213-1064b
9. Lewis J. Rubin et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). Eur Respir J 2015; 45: 1303–13 DOI: 10.1183/09031936.00090614
10. Gerald Simonneau et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). Eur Respir J 2015; 45: 1293–1302. DOI: 10.1183/09031936.00087114
11. Hoepfer MM et al. RESPIRE: switching to riociguat in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to phosphodiesterase-5 inhibitors. Eur Respir J 2017; 50: 1602425. DOI: 10.1183/13993003.02425-2016
12. Kim NH et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J 2019; 53: 1801915. DOI: 10.1183/13993003.01915-2018
13. Delcroix M et al. Long-Term Outcome of Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results From an International Prospective Registry. Circulation 2016; 133: 859–71.
14. Madani M et al. The changing landscape of chronic thromboembolic pulmonary hypertension management. Eur Respir Rev 2017; 26: 170105. DOI: 10.1183/16000617.0105-2017
15. Voorburg JAJ et al. Balloon Angioplasty in the Treatment of Pulmonary Hypertension Caused by Pulmonary Embolism. Chest 1988; 94 (Issue 6): 1249–53. DOI: 10.1378/chest.94.6.1249
16. Hiroki Mizoguchi et al. Refined Balloon Pulmonary Angioplasty for Inoperable Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Circulation: Cardiovascular Interventions. 2012; 5: 748–55. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.971077
17. Xavier Jais et al. Late Breaking Abstract – Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from the randomised controlled RACE study. Eur Respir J 2019; 54 (Suppl. 63): RCT1885. DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.RCT1885

Симпозиум при поддержке компании «Байер».  
Symposium sponsored by “Bayer”.

# ПОАК: технологии, меняющие жизнь

Для цитирования: VIII Евразийский конгресс кардиологов. Обзор симпозиумов. ПОАК: технологии, меняющие жизнь. Системные гипертензии. 2020; 17 (2): 69–75. DOI: 10.26442/2075082X.2020.2.200236

## DOACs: life-changing technologies

For citation: VIII Eurasian Congress of Cardiology. Overview of symposiums. DOACs: life-changing technologies. Systemic Hypertension. 2020; 17 (2): 69–75. DOI: 10.26442/2075082X.2020.2.200236

## Рак-ассоциированные тромбозы. Проблема и ее решение

Профессор ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России **Е.П. Панченко** посвятила свой доклад актуальной проблеме – венозным тромбозам, осложняющим течение онкологических заболеваний. Венозные тромбозы – частые осложнения (ВТЭО) включают в себя тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоз легочной артерии (ТЭЛА). Существует тесная связь между ВТЭО и онкологической патологией. Риск развития ТГВ/ТЭЛА у онкологических больных в 4 раза выше, чем в общей популяции, а примерно у каждого десятого пациента с ВТЭО без установленных факторов риска в течение 1-го года после выявления тромбоза находят онкологическое заболевание [1, 2]. Среди причин смерти онкологических больных ТЭЛА наряду с инфекциями занимает 2-е место, уступая лишь прогрессированию онкологического заболевания [3]. По данным современного регистра венозных тромбозов Garfield, в структуре причин смерти пациентов с ВТЭО рак составляет 54,10%, опережая все остальные причины [4].

Факторы риска ВТЭО у лиц с онкологическими заболеваниями многочисленны и включают как характеристики самого пациента (пол, возраст, сопутствующая патология, врожденные тромбофилии и др.), так и факторы, связанные с опухолью (локализация, гистология, стадия рака), лечением (большая операция, госпитализация, специфическая терапия, центральный венозный катетер и др.), а также биомаркеры (высокая экспрессия тканевого фактора опухолевыми клетками, количество тромбоцитов  $>350\ 000/\text{мм}^3$ , количество лейкоцитов  $>110\ 000/\text{мм}^3$ , повышение D-димера и др.).

Не все раки тромбогенны в равной степени. По данным американского ретроспективного исследования (n=63 453; период наблюдения 2004–2009 гг.), наиболее тромбогенными раками являются рак поджелудочной железы (19,2%), рак желудка (15,8%), рак легких (13,9%), рак яичников (11,0%), колоректальный рак (10,6%) и рак мочевого пузыря (8,2%) [5]. По данным регистра Garfield, пациенты с активным раком и ВТЭО чаще умирают и чаще имеют осложнения в виде больших кровотечений или рецидивов ВТЭО в сравнении с пациентами без рака или с раком в анамнезе [4].

Далее автор остановилась на особенностях лечения ТГВ/ТЭЛА у больных с активным онкозаболеванием. Метаанализ (2017 г.) клинических исследований эффективности и безопасности продленной терапии низкомолекулярными гепаринами (НМГ) vs варфарин у онкологических пациентов с ВТЭО показал, что при использовании НМГ частота рецидивов венозных тромбозов ниже при сопоставимой частоте больших кровотечений [6]. Эти данные нашли отражение в рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества (ESC/ERS) от 2019 г. по диагностике и лечению ТЭЛА, где сказано, что у пациентов с ТЭЛА и активным раком НМГ (подкожно – п/к, доза в зависимости от массы тела) в первые 6 мес предпочтительнее антагонистов витамина К (АВК) [7].

В исследованиях прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК), используемых для терапии венозных тромбозов, в небольших подгруппах пациентов с активным онкологическим заболеванием ПОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан) продемонстрировали эффективность и безопасность, сопоставимую с варфарином [8–10].

Недавно опубликованы результаты клинических исследований прямого сравнения ПОАК и НМГ (далтепарина) у онкологических пациентов с ТГВ/ТЭЛА: HOKUSAI-VTE Cancer (эдоксабан), SELECT-D (ривароксабан) и ADAM VTE (апиксабан). Согласно данным исследования HOKUSAI-VTE Cancer (n=1046), эдоксабан не уступал по эффективности далтепарину в снижении частоты рецидивов ВТЭО (6,5% vs 8,8% соответственно), но увеличивал частоту больших кровотечений (5,6% vs 3,2% соответственно) [11]. Аналогичные результаты получены в исследовании SELECT-D (n=406), где ривароксабан продемонстрировал эффективность, сопоставимую с далтепарин (4% vs 11% соответственно), но также увеличивал риск больших кровотечений (6% vs 4% соответственно) [12]. В обоих исследованиях, и с эдоксабаном, и с ривароксабаном, увеличение числа кровотечений происходило за счет желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК). В небольшом исследовании ADAM VTE (n=287) частота рецидивов ВТЭО также была ниже в группе ПОАК апиксабан vs далтепарин (0,7% vs 6,3% соответственно), при этом, в отличие от двух предыдущих исследований, увеличения частоты больших кровотечений не наблюдалось (0% vs 1,4% соответственно) [13].

Таким образом, результаты исследований HOKUSAI-VTE Cancer [11] и SELECT-D [12] позволили в Рекомендациях ESC/ERS по лечению венозных тромбозов от 2019 г. записать, что эдоксабан и ривароксабан могут быть альтернативой НМГ (п/к, доза в зависимости от массы тела) у больных без рака верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

В конце 2019 г. появились данные метаанализа крупных исследований апиксабана в лечении ВТЭО у больных активным раком в условиях реальной клинической практики (n=14 086) [14], которые позволяют полагать, что использование данного ПОАК действительно не вызывает увеличения больших кровотечений.

Большой интерес вызывают результаты рандомизированного открытого «не хуже» исследования CARAVAGGIO, в котором сравнивали пероральный апиксабан и п/к далтепарин при лечении ВТЭО у пациентов с активными онкологическими заболеваниями [15]. Продолжительность антикоагулянтной терапии составляла 6 мес. Антикоагулянты назначали по стандартной схеме: апиксабан 10 мг 2 раза в сутки в течение 1-й недели, затем 5 мг 2 раза в сутки; далтепарин 200 МЕ/кг 1 раз в сутки в течение 1-й недели, затем 150 МЕ/кг 1 раз в сутки. Конечной точкой эффективности была частота рецидивов ТГВ/ТЭЛА, конечной точкой безопасности – частота больших кровотечений по ЕМА. В группе апиксабана (n=576) одновременно ТЭЛА и ТГВ имели 52,8% пациентов, в группе далтепарина (n=579) – 57,7%, в обеих группах активный рак – при-

мерно у 97% больных. Раки верхних отделов ЖКТ наблюдались у 23 (4%) и 31 (5,4%) пациентов, принимавших апиксабан и далтепарин соответственно.

Согласно полученным данным апиксабан имеет не меньшую эффективность в сравнении с далтепарином: рецидивы ВТЭО отмечались у 32 (5,6%) больных, получавших апиксабан, и 46 (7,9%), получавших далтепарин (отношение рисков – ОР 0,63, 95% доверительный интервал – ДИ 0,37–1,07;  $p < 0,001$  для «не хуже» и 0,09 – для «лучше») при сопоставимой безопасности: частота больших кровотечений в группах составляла 3,8% vs 4% соответственно [15]. Таким образом, результаты CARAVAGGIO – самого крупного на сегодняшний день исследования ПОАК в лечении ВТЭО у онкологических больных – позволяют заключить:

- пероральный апиксабан не хуже подкожных инъекций далтепарина при лечении ВТЭО у пациентов с онкологическими заболеваниями;
- в отличие от ривароксабана и апиксабана у больных, получавших апиксабан, не отмечено увеличения риска больших кровотечений, в том числе из ЖКТ;
- полученные данные увеличивают долю больных с рак-ассоциированным тромбозом, которые могут лечиться ПОАК, включая больных раком ЖКТ;
- есть все основания полагать, что рекомендации ESC/ERS по диагностике и лечению ТЭЛА (2019 г.) будут обновлены за счет добавления апиксабана в перечень ПОАК, применение которых рекомендовано при рак-ассоциированных ВТЭО.

## Литература/References

1. Heit et al. 2000.
2. Timp et al. 2013.
3. Khorana AA et al. J Thromb and Haemost 2007.
4. Bassand JP, Accetta G, Camm AJ et al. Two-year outcomes of patients with newly diagnosed atrial fibrillation: results from GARFIELD-AF. Eur Heart J 2016; 37 (38): 2882–9.
5. Американское ретроспективное исследование – тромбогенность раков. [American Retrospective Study - Cancer Thrombogenicity (in Russian).]
6. Метаанализ низкомолекулярных гепаринов против варфарина. 2017. [Meta-analysis of low molecular weight heparins against warfarin. 2017 (in Russian).]
7. Рекомендации ESC/ERS. 2019. [Recommendations of ESC/ERS. 2019 (in Russian).]
8. Schulman et al. Thromb Haemost 2015; 114: 150–7.
9. Prins M et al. Lancet Haematol 2014; 1: e37–46.
10. Agnelli G et al. DOI: 10.1111/JTH13153
11. Raskob GE, van Es N, Verhamme P et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. New Eng J Med 2017.
12. Young AM, Marshall A, Thirlwall J et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). J Clin Oncol 2018; 36: 2017–23.
13. McBane RD, Wysokinski WE, Le-Rademacher J et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy associated venous thromboembolism, the ADAM VTE trial. DOI: 10.1111/JTH14662
14. Метаанализ исследований апиксабана в условиях реальной клинической практики. 2019. [A meta-analysis of apixaban studies in real clinical practice. 2019 (in Russian).]
15. Agnelli G, Becattini C, Meyer G et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. New Eng J Med 2020; 382 (17): 1599–607.

# Острый коронарный синдром и фибрилляция предсердий – лечебная дилемма

Далее слово взял доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела неотложной кардиологии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России **Р.М. Шахнович**, который представил разбор клинического случая острого коронарного синдрома (ОКС) у тяжелого полиморбидного пациента.

Автор сфокусировал внимание на тройной (многокомпонентной) антитромботической терапии (АТ), применяемой в тех случаях, когда пациент нуждается в приеме как дезагрегантов (ацетилсалициловая кислота – АСК, блокатор P2Y12-рецепторов), так и антикоагулянтов (ПОАК). Такая терапия является сложной, компромиссной, поскольку она, с одной стороны, необходима некоторым категориям пациентов, а с другой – резко повышает риск развития кровотечений.

Основные вопросы, которые приходится решать при назначении многокомпонентной АТ:

1. ПОАК или АВК, какой ПОАК предпочтительнее?
2. Нужна ли АСК в составе многокомпонентной антитромботической терапии?
3. Продолжительность тройной АТ (ТАТ)/двойной АТ (ДАТ).

Далее представлен клинический случай больной Г., 77 лет, которую доставила бригада скорой медицинской помощи 27.12.2015 с жалобами на интенсивную боль за грудиной, не купирующуюся нитроглицерином и наркотическими анальгетиками, и выраженную одышку. На догоспитальном этапе пациентка получила АСК 300 мг, клопидогрел 300 мг. В анамнезе: стенокардия с 2001 г., последний год – тяжелая стенокардия, IV функциональный класс, появились признаки сердечной недостаточности – СН (одышка, отеки голеней). Терапия неполноценная. В течение 10 лет – сахарный диабет (СД), принимала различные пероральные препараты, уровень глюкозы контролировала редко, диета нестрогая. На ЭКГ, зарегистрированной

скорой медицинской помощью, фибрилляция предсердий (ФП) и признаки тяжелой ишемии (депрессия сегмента ST во всех отведениях, элевация сегмента ST в aVR-отведении). При первичном физикальном обследовании выявлены тахикардия (110 уд/мин), тахипноэ (35 в минуту), вынужденное положение (ортопноэ), хрипы над всей поверхностью легких, сатурация O<sub>2</sub> – 88%, т.е. все признаки острой левожелудочковой недостаточности, отека легких. На экстренно выполненной эхокардиографии (ЭхоКГ) обращают на себя внимание расширение левого предсердия (4,9 см), резкое снижение фракции выброса (ФВ) – 35%, диффузное снижение локальной сократимости (признак ишемической кардиопатии) и признаки выраженной легочной гипертензии (систолическое давление в легочной артерии – СДЛА 60 мм рт. ст.); другими словами, налицо признаки декомпенсации сердечной деятельности. Лабораторное исследование показало: повышение уровня высокочувствительного тропонина I – 5,82 нг/мл (норма <0,028 нг/мл), что подтверждает диагноз инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, выраженная гипергликемия – 15,3 ммоль/л, что свидетельствует о декомпенсации СД, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) – 34 мл/мин (признак почечной недостаточности) и высокий уровень холестерина липопротеинов низкой плотности – 4,4 ммоль/л. Начата интенсивная терапия с целью купирования отека легких, которая включала:

- масочное дыхание кислородом;
- морфина гидрохлорид – 1 мг внутривенно;
- лазикс 80 мг внутривенно;
- инфузия нитроглицерина.

По шкале GRACE (оценка риска ишемических событий и смерти) госпитальный риск смерти у пациентки составлял 21%, через 6 мес – 44%, т.е. она относилась к группе очень высокого риска – 181 балл. По шкале оценки риска кровотечения в период госпитализации CRUSADE пациентка также име-

---

ла очень высокий (>50 баллов) риск крупного кровотечения – 59 баллов.

Поскольку у больной имеется персистирующая мерцательная аритмия, в перспективе она будет нуждаться в приеме антикоагулянтов. Риск инсульта по шкале CHA2DS2-VASc у пациентки очень высокий – 7 баллов, при том что показанием к назначению антикоагулянтов у женщин является риск тромбоемболических осложнений –  $\geq 2$  балла.

Какой должна быть стратегия ведения пациента с ОКС без подъема сегмента *ST* (ОКСбп*ST*) в соответствии с первоначальной стратификацией риска? В случае высокого риска, если:

- диагноз ОКСбп*ST* установлен на основании определения кардиальных тропонинов;
- есть динамические изменения сегмента *ST-T*;
- оценка риска по шкале GRACE > 140 баллов, –

то, согласно европейским рекомендациям по лечению пациентов с ОКСбп*ST* [1], необходима инвазивная стратегия, в течение 1-х суток следует выполнить коронарную ангиографию.

У пациентки Г. коронарная ангиография, выполненная в 1-е сутки после поступления в стационар, показала стеноз ствола левой коронарной артерии с переходом на устье и переднюю межжелудочковую огибающую артерию и в целом диффузные изменения коронарных артерий, что характерно для больных СД. Таким образом, у пациентки имелись абсолютные показания к проведению аортокоронарного шунтирования (АКШ), однако тяжесть состояния (прежде всего декомпенсированная СН) не позволяла выполнить операцию экстренно (в ближайшие часы или дни).

Пациентке назначена антикоагулянтная терапия – фондапаринукс (2,5 мг в день п/к), который является препаратом выбора у больных с ОКСбп*ST* (класс I, уровень B). В качестве антиагрегантной терапии использовали АСК 75 мг/сут и клопидогрел 75 мг 2 раза в сутки. Также пациентка получала мощную поддерживающую терапию, включавшую кардиальные, антисклеротические, мочегонные, сахароснижающие препараты. Благодаря проводимому лечению явления отека легких купировали, в течение нескольких дней признаки СН регрессировали. В то же время ангинозные приступы повторялись ежедневно, сопровождалась ишемическими изменениями на ЭКГ. Уровень глюкозы через 1 нед снизился до 6–10 ммоль/л. Проводилась подготовка к операции АКШ.

Пациентке поставлен диагноз: инфаркт миокарда без подъема сегмента *ST* переднебоковой локализации. Атеросклероз коронарных артерий. Гипертоническая болезнь 3-й ст., высокого риска. Персистирующая форма мерцательной аритмии. Кроме того, у пациентки присутствовала многочисленная коморбидная патология (атеросклероз другой локализации, хронические заболевания легких, хроническая почечная недостаточность, декомпенсированный СД, аутоиммунный тиреоидит).

После окончания 8-дневного курса фондапаринукса встал вопрос о выборе перорального антикоагулянта, для решения требовалось учесть индивидуальные особенности данной пациентки.

Первый вопрос: ПОАК или АВК? Исследования III фазы по сравнению ПОАК с варфарином в подгруппе пожилых ( $\geq 75$  лет) пациентов показали, что и по профилактике инсульта/системных эмболий (ОР 0,78, 95% ДИ 0,68–0,88), и по безопасности – риску больших кровотечений (ОР 0,93, 95% ДИ 0,74–1,17) ПОАК имеют преимущества над АВК [2]. Поскольку возраст пациентки Г. составляет 77 лет, в ее случае однозначно следует предпочесть ПОАК.

Вторая особенность нашей пациентки – исходная консервативная стратегия лечения. На сегодня существует только одно исследование ПОАК vs АВК у пациентов с ОКС, где была подгруппа, получавшая консервативное лечение (n=1097), – это исследование AUGUSTUS [3], в котором использовали апиксабан. Показана большая безопасность (меньший риск кровотечений) апиксабана в сравнении с варфарином в подгруппе ОКС на консервативном лечении ( $p < 0,001$ ). Поэтому с

---

позиций доказательной медицины пациентке Г. следует назначить апиксабан.

Тем не менее представляют интерес исследования III фазы различных ПОАК у пациентов с ФП с учетом субанализов популяции пожилых ( $\geq 75$  лет). Доля пожилых пациентов в этих исследованиях составляла 31–44% [4–8]. Хотя прямых сравнительных исследований ПОАК не проводилось, ни дабигатран (RE-LY) [7], ни ривароксабан (ROCKET AF) [8] не показали преимуществ по безопасности (риск больших кровотечений) в подгруппах пожилых пациентов с ФП в сравнении с варфарином; и только при лечении апиксабаном (ARISTOTLE) [4] отмечали меньшую частоту больших кровотечений по сравнению с варфарином как у больных в возрасте 65–75 лет (ОР 0,71, 95% ДИ 0,56–0,89), так и у пожилых ( $\geq 75$  лет) пациентов (ОР 0,64, 95% ДИ 0,52–0,59). Также есть данные крупного исследования в условиях реальной практики ( $n=76\ 940$ ), которые показывают преимущество апиксабана над варфарином по эффективности (профилактика инсультов/системных эмболий) и безопасности (риск больших кровотечений) в зависимости от возраста пациентов с неклапанной ФП [9].

Результаты всех этих исследований легли в основу Согласительных рекомендаций по выбору перорального антикоагулянта для профилактики инсульта при ФП у отдельных групп пациентов [10]:

- Первый выбор. У пациентов старше 75 лет – апиксабан 5 мг 2 раза в день (2,5 мг 2 раза в день при 3 критериях из 2: возраст  $\geq 80$  лет, масса тела  $\leq 60$  лет, креатинин сыворотки –  $КС \geq 1,5$  мг/дл).
- Второй выбор. Дабигатран 110 мг 2 раза в день, ривароксабан 20 мг 1 раз в день, эдоксабан 60 мг 1 раз в день.

Еще одна особенность пациентки Г. – наличие хронической болезни почек (ХБП). В субанализе рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) ARISTOTLE апиксабан (Эликвис) показал лучшую безопасность у больных с ФП и ХБП (СКФ  $\leq 50$  мл/мин) в сравнении с варфарином: частота больших кровотечений в группе апиксабана в 2 раза ниже, чем в группе варфарина (ОР 0,50, 95% ДИ 0,38–0,66) [11]. Такие данные не показаны для пациентов с ХБП в субанализах РКИ других ПОАК – ни дабигатрана [12], ни ривароксабана [13].

На основании результатов этих исследований Согласительные рекомендации по выбору перорального антикоагулянта для профилактики инсульта при ФП у отдельных групп пациентов предлагают [10]:

- Первый выбор. Пациенты с ФП и стабильной III стадией ХБП (СКФ 30–49 мл/мин) могут лечиться апиксабаном в полной дозе – 5 мг 2 раза в день (2,5 мг 2 раза в день при 3 критериях из 2: возраст  $\geq 80$  лет, масса тела  $\leq 60$  лет,  $КС \geq 1,5$  мг/дл), ривароксабан 15 мг 1 раз в день, эдоксабан 30 мг 1 раз в день.
- Второй выбор. Дабигатран 110 мг 2 раза в день.
- Не рекомендовано. Дабигатран 150 мг 2 раза в день, ривароксабан 20 мг 1 раз в день.

При выборе ПОАК у пациентки Г. следует учитывать еще одну особенность – наличие СД. В исследованиях ПОАК III фазы от 23 до 40% пациентов с ФП страдали СД [14–16], что отражает распространенность СД у больных с тяжелой сердечно-сосудистой патологией. В субанализе РКИ ARISTOTLE у больных с ФП и СД апиксабан значительно превосходил варфарин по эффективности (частота инсультов/системной эмболии) – ОР 0,746, 95% ДИ 0,529–1,053, и безопасности (частота внутримозгового кровоизлияния) – ОР 0,827, 95% ДИ 0,672–1,017 [14]. Следует также отметить, что ни в одном субанализе РКИ ПОАК у пациентов с СД не показано преимущества ПОАК по частоте крупных кровотечений в сравнении с варфарином [14–16].

Таким образом, с учетом всех особенностей пациентки Г. препаратом выбора является апиксабан (см. таблицу).

Далее автор остановился на Евразийских клинических рекомендациях по диагностике и лечению ОКС с подъемом сегмента ST от 2019 г. [17]. В этих рекомендациях апиксабан

**Выбор ПОАК у пациентки Г.**  
Selection of DOAC in patient G.

	Апиксабан	Ривароксабан	Дабигатран
Начальная консервативная стратегия	+	-	-
Пожилый возраст	+	-	-
Почечная недостаточность	+	-	-
СД	=	=	=

выведен на более высокую позицию (класс IIa, уровень B), основанием для этого послужили результаты исследования AUGUSTUS [3], показавшего, что апиксабан безопаснее варфарина в составе ДАТ и ТАТ при сходной с варфарином частоте коронарных осложнений. Важно подчеркнуть, что из всех ПОАК только апиксабан изучен в составе ТАТ. В исследовании AUGUSTUS включали больных, как подвергнутых коронарному стентированию, так и при неинвазивном лечении ОКС. У больных с ФП следует использовать стандартные критерии для снижения дозы.

С учетом всего изложенного пациентке Г. назначен апиксабан в полной дозе. Следующий вопрос, который предстояло решить, – нужна ли АСК в составе многокомпонентной АТ у этой больной?

Согласно Евразийским клиническим рекомендациям (2019 г.) [17], при выборе стратегии консервативной терапии или АКШ следует применять только ДАТ (ОАК + клопидогрел). В случае планирования чрескожного вмешательства допускается ТАТ (ОАК + клопидогрел + АСК) в течение 1–6 мес. Однако при высоком риске кровотечений у этой категории больных следует выбирать ДАТ. Исходя из сказанного пациентка Г. не нуждается в АСК, и ей спустя 8 дней после отмены фондапаринукса назначена ДАТ (апиксабан 5 мг 2 раза в сутки + клопидогрел 75 мг 2 раза).

Поскольку пациентке Г. планировалось оперативное вмешательство, за 7 дней до операции отменен клопидогрел, назначена АСК. Назначение АСК сделано в соответствии с рекомендациями ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда (2018 г.) [18] ввиду высокого риска периперационных инфарктов.

Апиксабан отменен за 2 сут до хирургического вмешательства в соответствии с рекомендациями Практического руководства Европейской ассоциации сердечного ритма (EHRA) по использованию оральных антикоагулянтов – не-АВК у пациентов с ФП от 2018 г. [19], которые учитывают функцию почек. Ввиду высокососудистого риска пациентке назначена инфузия НМГ.

Операция АКШ больной Г. проведена через 3 нед после госпитализации. Прием апиксабана возобновлен через 3 сут после операции в соответствии с рекомендациями EHRA по использованию НОАК у пациентов с ФП (2018 г.) [19], и еще через несколько дней вернули клопидогрел.

Через 1 нед после АКШ по данным ЭхоКГ у пациентки значительно увеличилась ФВ (47%), уменьшились признаки легочной гипертензии (СДЛА 40 мм рт. ст.).

Лекарственная терапия на момент выписки включала апиксабан 5 мг 2 раза в сутки + клопидогрел 75 мг 2 раза + поддерживающая кардиальная терапия.

Через 7 мес после АКШ наблюдали дальнейшее улучшение по данным ЭхоКГ: ФВ 50%, СДЛА 30 мм рт. ст.

Таким образом, на примере данного клинического случая можно заключить, что у пациентов с высоким риском одновременно как тромботических осложнений, так и кровотечений необходимо, выбрав наиболее безопасную схему, нацеливаться на профилактику в первую очередь тромботических осложнений, не забывая при этом о риске кровотечений.

## Литература/References

1. Рекомендации ESC по лечению пациентов с ОКСбпСТ. Рос. кардиологический журн. 2016; 131 (3). [Rekomendatsii ESC po lecheniiu patsientov s OKSbpST. Ros. kardiologicheskii zhurn. 2016; 131 (3) (in Russian).]
2. Объединенные данные исследований III фазы по сравнению ПОАК с варфарином в подгруппе пожилых. [Combined data from phase III studies comparing POAA with warfarin in the elderly subgroup (in Russian).]
3. Исследование AUGUSTUS. [Research AUGUSTUS (in Russian).]
4. Halvorsen S, Atar D, Yang H et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2014; 35:1864–72.
5. Исследование AVERROES. [Research AVERROES (in Russian).]
6. Исследование ENGAGE. [Research ENGAGE (in Russian).]
7. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011; 123 (21): 2363–72.
8. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation* 2014; 130 (2): 138–46.
9. Li X. Крупное исследование аликсабана против варфарина в условиях реальной практики. [Li X. A large study of apixaban against warfarin in real practice (in Russian).]
10. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. *Eur Heart J* 2017; 38 (12): 860–8.
11. Субанализ ARISTOTLE при хронической почечной недостаточности. [Sub-analysis of ARISTOTLE in chronic renal failure (in Russian).]
12. Субанализ RE-LY при хронической почечной недостаточности. [Sub-analysis of RE-LY in chronic renal failure (in Russian).]
13. Субанализ ROCKET AF при хронической почечной недостаточности. [Sub-analysis of ROCKET AF in chronic renal failure (in Russian).]
14. Субанализ ARISTOTLE при сахарном диабете. [Sub-analysis of ARISTOTLE in diabetes (in Russian).]
15. Субанализ RE-LY при сахарном диабете. [Sub-analysis of RE-LY in diabetes (in Russian).]
16. Субанализ ROCKET AF при сахарном диабете. [Sub-analysis of ROCKET AF in diabetes (in Russian).]
17. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению ОКС с подъемом сегмента ST. 2019. [Eurasian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of ACS with ST segment elevation. 2019 (in Russian).]
18. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда. *Eur Heart J* 2019; 49: 87–165. [ESC/EACTS Recommendations for Myocardial Revascularization. *Eur Heart J* 2019; 49: 87–165 (in Russian).]
19. Практическое руководство Европейской ассоциации сердечного ритма (EHRA) по использованию оральных антикоагулянтов – не-АВК у пациентов с ФП. 2018. [Practical guidance of the European Heart Rhythm Association (EHRA) on the use of oral anticoagulants - non-AVK in patients with AF. 2018 (in Russian).]

## Фибрилляция предсердий и хроническая сердечная недостаточность: опасная парочка

В начале своего выступления **Ф.Т. Агеев** отметил, что как руководитель амбулаторно-поликлинического подразделения НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова часто имеет дело с пациентами с ФП и признаками хронической сердечной недостаточности (ХСН) и считает такое сочетание довольно опасным. Среди причин, по которым умирают больные с ХСН, аритмии, особенно ФП, и тромбоэмболии занимают лидирующие позиции.

Патогенез образования тромбов у пациентов с ХСН включает несколько хорошо известных факторов:

- нарушение кровотока (снижение сократимости, аневризма левого желудочка – ЛЖ, низкий сердечный выброс);
- повреждение сосудистой стенки (дисфункция эндотелия, ремоделирование стенки сосуда);
- изменение состава крови (нарушение свертываемости, тромбоцитопатия, нарушение реологических свойств, активация нейрогуморальных систем).

У пациентов с ФП и СН наблюдается очень высокий риск развития инсультов и системных эмболий (СЭ), что подтверждается данными исследования ARISTOTLE, где отмечена прямая зависимость между показателем миокардиального стресса NT-proBNP и баллом риска тромбоэмболии по шкале CHA2DS2VASc [1].

В этой связи очевидна необходимость использования у таких больных антикоагулянтов в соответствии с риском развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), что отражено в рекомендациях ESC/EACTS по лечению ФП (2016 г.) [2]. Антикоагулянтная терапия является компонентом комплексного лечения пациентов с ФП и СН, которое определяется в зависимости от острого или хронического течения и может включать также кардиоверсию при гемодинамической нестабильности, нормализацию баланса жидкости диуретиками, контроль ритма, блокаду ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при низкой фракции выброса ЛЖ (ФВЛЖ) и другие методы [2].

В российских Клинических рекомендациях ОССН-РКО-РНМОТ по диагностике, профилактике и лечению СН (2018 г.) написано, что у больных с ХСН и неклапанной ФП, которым

показана антикоагулянтная терапия, следует предпочесть назначение НОАК (апиксабан, дабигатран, ривароксабан) перед варфарином, учитывая большее снижение риска смерти и тромбоэмболических осложнений при одновременном снижении риска кровотечений (I A) [3]. Тут же отмечается, что в настоящее время нет исследований, в которых бы НОАК сравнивались напрямую друг с другом, – суждение об их эффективности и безопасности основывается на результатах сопоставления с варфарином в клинических исследованиях, выполненных для каждого из них.

### Какой ПОАК предпочесть?

В исследовании RE-LY, где каждый 3-й больной имел признаки СН, дабигатран в дозе 110 мг не уступал, а в дозе 150 мг превосходил по эффективности (профилактика ОНМК/СЭ) варфарин, однако ни в одной из доз не продемонстрировал достоверного снижения общей смертности [4].

В исследовании ROCKET AF больные с СН составляли 63%, ривароксабан также не уступал по эффективности варфарину при равной безопасности, при этом достоверного снижения общей смертности тоже не наблюдалось [5].

И именно в исследовании ARISTOTLE, где также участвовали пациенты с СН или ФВЛЖ ≤ 40%, апиксабан не только превосходил варфарин по эффективности в профилактике ишемических событий (ОР 0,79, 95% ДИ 0,66–0,95,  $p < 0,001$  для не меньшей эффективности,  $p = 0,01$  для большей эффективности), но и достоверно снижал показатель общей смертности [1].

Таким образом, апиксабан оказался единственным антикоагулянтом, который показал превосходство над варфарином по всем трем ключевым показателям: снижение риска инсульта/СЭ (на 21%,  $p = 0,01$ ), уменьшение риска больших кровотечений (на 31%,  $p < 0,001$ ) и снижение общей смертности (на 11%,  $p = 0,047$ ) [1].

Эти данные нашли отражение в Согласительных рекомендациях по выбору перорального антикоагулянта для профилактики инсульта при ФП у отдельных групп пациентов [6].

Желудочно-кишечная безопасность:

- Первый выбор. У пациентов с высоким риском желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) могут быть использованы апиксабан 5 мг 2 раза в день или дабигатран 110 мг 2 раза в день.
- Второй выбор. Дабигатран 150 мг 2 раза в день, эдоксабан 60 мг 1 раз в день, ривароксабан 20 мг 1 раз в день.

Пожилые пациенты:

- Первый выбор. У пациентов старше 75 лет апиксабан 5 мг 2 раза в день (2,5 мг 2 раза в день при 3 критериях из 2: возраст  $\geq 80$  лет; масса тела  $\leq 60$  кг; КС  $\geq 1,5$  мг/дл).
- Второй выбор. Дабигатран 110 мг 2 раза в день, ривароксабан 20 мг 1 раз в день, эдоксабан 60 мг 1 раз в день.

Преимущество апиксабана перед другими ПОАК у пациентов с ФП и ХСН подтверждено результатами оценки всех имеющихся на сегодня пероральных антикоагулянтов по системе FORTA (Fit for The Aged), согласно которой только апиксабан имеет самый высокий класс А (обязательный/рекомендуемый препарат с доказанным преимуществом при оценке соотношения эффективность/безопасность у пожилых пациентов при данном показании), в то время как все остальные ПОАК и варфарин принадлежат к классу В (препараты с доказанной или очевидной эффективностью у пожилых людей, но имеющие некоторые ограничения при оценке эффективности или безопасности) [7].

В исследовании эффективности и безопасности ПОАК в реальной практике (ARISTOPHANES) апиксабан превосходил препараты сравнения дабигатран ( $n=37\ 314$  в каждой когорте) и ривароксабан ( $n=107\ 236$  в каждой когорте) как по эффективности (частота инсультов/СЭ), так и по безопасности (частота больших кровотечений) [8].

В недавнем исследовании, проведенном в США, при оценке сравнительных рисков инсульта, кровотечений и смерти на

фоне антикоагулянтной терапии у пожилых ( $\geq 65$  лет) больных с неклапанной ФП, имеющих страховку, показано, что апиксабан превосходит ривароксабан по безопасности (показатель смертности, частота больших внутричерепных кровотечений) [9].

Аналогичные результаты получены еще в одном исследовании, проведенном в 2019 г. в большой когорте пожилых больных с ФП и ХСН, в котором также продемонстрировано преимущество апиксабана над ривароксабаном в профилактике массивных кровотечений и МАСЕ (инфаркта миокарда, общей смертности) [10].

Эти данные совпали с результатами самого свежего (март 2020 г.) когортного исследования по сравнению апиксабана и ривароксабана у пациентов с ФП в рутинной практике, показавшего, что в обычной практике взрослые пациенты с ФП, которым прописан апиксабан ( $n=59\ 172$ ), имели меньшую частоту ОНМК и ТЭЛА, а также кровотечений по сравнению с пациентами, которым прописан ривароксабан ( $n=40\ 706$ ) [11].

Таким образом, существует убедительная доказательная база преимуществ апиксабана над другими ПОАК у пациентов с ФП и ХСН.

В заключение автор привел собственные данные, демонстрирующие, что на сегодня у пациентов с ФП и ХСН в структуре назначений антикоагулянтов и антиагрегантов ПОАК и варфарин, к сожалению, не самые назначаемые препараты, в то время как лидирующие позиции занимает АСК (иногда АСК + клопидогрел), несмотря на то что АСК не решает поставленных задач. В результате подобного непрофессионализма медицинских работников, как отметил новый глава Минздрава России Михаил Мурашко, каждый год почти 70 тыс. пациентов получают серьезные осложнения, которых можно было бы избежать.

## Литература/References

1. Исследование ARISTOTLE. [Research ARISTOTLE (in Russian).]
2. Рекомендации ESC/EACTS по лечению ФП. 2016. [ESC/EACTS recommendations for the treatment of AF. 2016 (in Russian).]
3. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018; 58 (S6). [Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T. Klinicheskie rekomendatsii OSSH-RKO-RNMOT. Serdchnaia nedostatochnost': khronicheskaya (KHSN) i ostraya dekompensirovannaya (ODSN). Diagnostika, profilaktika i lechenie. Kardiologiya. 2018; 58 (S6) (in Russian).]
4. Connolly SJ et al. N Eng J Med 2009; 361: 1139–51.
5. Pokorney SD, Piccini JP, Stevens SR et al. Cause of Death and Predictors of All-Cause Mortality in Anticoagulated Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: Data From ROCKET AF. J Am Heart Assoc 2016; 5 (3): e002197.
6. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. Eur Heart J 2017; 38 (12): 860–8.
7. Wehling M, Collins R, Gil VM et al. Appropriateness of oral anticoagulants for the long-term treatment of atrial fibrillation in older people: results of an evidence-based review and international consensus validation process (OAC-FORTA 2016). Drugs Aging 2017; 34 (7): 499–507.
8. Исследование ARISTOPHANES. [Research ARISTOPHANES (in Russian).]
9. Graham DJ, Baro E, Zhang R et al. Comparative stroke, bleeding, and mortality risks in older Medicare patients treated with oral anticoagulants for nonvalvular atrial fibrillation. Am J Med 2019; 132 (5): 596–604.
10. Amin A, Reeves ABG, Li X et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants in older adults with non-valvular atrial fibrillation and heart failure. PLoS ONE 2019; 14 (3): e0213614.
11. Fralick M, Colacci M, Schneeweiss S et al. Effectiveness and safety of apixaban compared with rivaroxaban for patients with atrial fibrillation in routine practice: A cohort study. Ann Int Med 2020; 172 (7): 463–73.
12. Поляков Д.С., Фомин И.В., Вилкулова Ф.Ю. и др. Эпидемиологическая программа ЭПОХА-ХСН: декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА-Д-ХСН). Сердечная недостаточность. 2016; 17 (6): 299–305. [Poliakov D.S., Fomin I.V., Vilkulova F.Yu. et al. Epidemiologicheskaya programma EPOkha-KhSN: dekompensatsia khronicheskoi serdchnoi nedostatochnosti v real'noi klinicheskoi praktike (EPOkha-D-KhSN). Serdchnaia nedostatochnost'. 2016; 17 (6): 299–305 (in Russian).]

## Баланс эффективности и безопасности: уроки контролируемых исследований и реальной клинической практики

Ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, доктор медицинских наук **А.Л. Комаров** начал свое выступление с анализа выживаемости и причин смерти больных с ФП по данным исследования ROCKET AF, в котором много тяжелых коморбидных больных, отметив высокий уровень смертности в данной категории пациентов (умер почти каждый десятый в течение 2-летнего периода наблюдения за выживаемостью) [1]. При

этом шанс умереть от кровотечения у этих больных был существенно выше, чем шанс умереть от инсульта (8,6% vs 6% соответственно).

Согласно регистру Garfield, частота смертельных исходов больных с ФП в реальной практике ( $n=17\ 162$ , наблюдение 2 года) составила 6,9%, при этом наибольшая частота смертей наблюдалась на старте (1–4 мес) антитромботической терапии [2]. Отмечается, что в этот период частота крупных и кли-



нически значимых кровотечений превышала частоту ишемических инсультов (ИИ)/тромбозов (ТЭ). На основании сказанного можно заключить, что прогноз жизни у больных, длительно получающих антикоагулянтную терапию, в основном, если не в первую очередь, определяется развитием кровотечений.

Результаты РКИ показали, что снижения частоты крупных кровотечений удастся достичь при использовании дабигатрана в низкой дозе (110 мг) и апиксабана.

По данным исследования ARISTOTLE, источником большей части (31%) крупных кровотечений являются верхние и нижние отделы ЖКТ [3]. Второй важный вывод этого исследования: факторы риска крупных кровотечений были стандартными и включали пожилой возраст, анамнез кровотечений, ХБП, низкую массу тела, диабет. И, наконец, главный практический вывод заключается в том, что смертность после эпизода крупного кровотечения довольно высокая, не менее 1%. При этом смертность в течение ближайших 30 дней у больных, перенесших кровотечение на фоне лечения апиксабаном, была в 2 раза ниже, чем на фоне лечения варфарином: 2,13% vs 3,09% (ОР 0,96, 95% ДИ 0,60–0,80,  $p < 0,001$ ).

Одним из основных факторов риска крупных кровотечений у больных с ФП является снижение функции почек. Достоинство апиксабана – самый низкий клиренс препарата через почки в сравнении с другими ПАОК – 27% vs 80% у дабигатрана, 50% у эдоксабана и 35% у ривароксабана [4].

В ретроспективном субанализе РКИ ARISTOTLE у больных с тяжелой ХБП (клиренс креатинина 25–30 мл/мин) частота кровотечений в группе апиксабана была существенно ниже, чем в группе варфарина, также наблюдалась тенденция к снижению всех ишемических событий (ИИ/ТЭ) на фоне терапии апиксабаном vs варфарином [5]. Важно отметить, что эффекты доз апиксабана 2,5 и 5,0 одинаковы (модификации доз только на основании ХБП не было).

Общезвестно, что функция почек зависит от возраста. Анализ ПАОК в сравнении с АВК в подгруппах больных с ФП старше и моложе 75 лет показал, что на фоне высокой дозы дабигатрана риск больших кровотечений у пациентов старше 75 лет значительно увеличивался, в то время как на фоне лечения апиксабаном он снижался по мере увеличения возраста больных [6].

В реальной клинической практике (ARISTOPHANES) в подгруппе пожилых ( $\geq 80$  лет) пациентов эффекты апиксабаном vs варфарином аналогичны таковым в исследовании ARISTOTLE – меньше ИИ/ТЭ и меньше больших кровотечений [7].

Затем докладчик перешел к проблеме ЖКК у больных, получающих антитромботическую терапию, отметив, что пожилой возраст и ЖКК в анамнезе имеют очень важное прогностическое значение в отношении вероятности развития крупного ЖКК [8]. В ретроспективном анализе ЖКК у больных, по-

лучавших ОАК, в исследовании ARISTOTLE, среди факторов риска помимо традиционных (ИИ, СД, ХБП, ишемическая болезнь сердца и др.) упоминается также распространенность атеротромботического процесса [9]. Отмечается, что смертность среди больных, получавших антитромботическую терапию в течение ближайших 30 дней после крупного ЖКК, была высокой – примерно 9% (АВК = апиксабан). При этом не обнаружено никаких доказательств того, что лечебный эффект (апиксабан vs варфарин) зависел от анамнеза ЖКК. Другими словами, даже у больных, которые в прошлом перенесли ЖКК, апиксабан безопаснее (частота всех крупных кровотечений) АВК. Данный вывод подтвержден результатами реальной клинической практики (база данных MEDICARE, 754 тыс. человек-лет), показавшими, что частота случаев госпитализации по поводу ЖКК у больных, принимавших апиксабан, значительно ниже в сравнении с другими ПАОК и варфарином [10].

Еще один практический вывод, который вытекает из результатов данных исследований и отражен в рекомендациях EHRA (2018 г.): в случае возобновления приема ОАК после ЖКК (через 4–7 дней) у пациентов в возрасте 75 лет и старше препаратами первого выбора не могут быть дабигатран, ривароксабан и эдоксабан в высокой дозе [4]. Вывод напрашивается сам собой – это может быть только апиксабан.

Автор также напомнил слушателям, что не существует безопасного антитромботического препарата, а старт антикоагулянтной терапии – «стресс-тест», выявляющий скрытые источники кровопотери. Самым опасным периодом в этом плане считают первые полгода от начала терапии, что требует активного наблюдения за больными (как минимум анализ кала на скрытую кровь, оптимально – эзофагогастродуоденоскопия).

В конце выступления докладчик остановился на проблеме некрупных кровотечений у больных, получающих антикоагулянтную терапию. В исследовании ARISTOTLE (апиксабан vs варфарин) показано, что накопительная частота некрупных кровотечений неуклонно идет вверх (нет плато), но на фоне терапии апиксабаном таких кровотечений на 30% меньше в сравнении с варфарином [11]. В результате вероятность изменения или прекращения антитромботической терапии на АВК выше, чем на апиксабане. В то же время, по данным исследования ARISTOTLE, некрупные кровотечения увеличивали вероятность всех неблагоприятных исходов (смерть от любых причин, ИИ, крупное кровотечение, внутричерепное кровотечение), что могло быть следствием низкой приверженности лечению.

Возникает вопрос: можно ли повлиять на все негативные исходы при терапии с использованием ПАОК? Из существующих на сегодня ПАОК такая возможность показана только для апиксабана (в сравнении с варфарином) [12].

## Литература/References

- Pokorney SD, Piccini JP, Stevens SR et al. Cause of Death and Predictors of All-Cause Mortality in Anticoagulated Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: Data From ROCKET AF. *J Am Heart Association* 2016; 5 (3): e002197.
- Bassand JP, Accetta G, Camm AJ et al. Two-year outcomes of patients with newly diagnosed atrial fibrillation: results from GARFIELD-AF. *Eur Heart J* 2016; 37 (38): 2882–9.
- Hylek EM, Held C, Alexander JH et al. Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Receiving Apixaban or Warfarin. *J Am College Cardiol* 2014; 63 (20): 2141–7.
- Рекомендации EHRA. 2018. [EHRA recommendations. 2018 (in Russian).]
- Stanifer JW, Pokorney SD, Chertov GM et al. Apixaban Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Advanced Chronic Kidney Disease. *Circulation*. 2020; 141 (17): 1384–92.
- Stacy ZA, Richter SK. Direct oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: treatment outcomes and dosing in special populations. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2018; 12 (9): 247–62.
- Deitelzwei S, Keshishian A, Li X et al. Comparisons between Oral Anticoagulants among Older Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. *J Am Geriatr Soc* 2019. DOI: 10.1111/jgs.15956
- Sehested TSG, Carlson N, Hansen PW et al. Reduced risk of gastrointestinal bleeding associated with proton pump inhibitor therapy in patients treated with dual antiplatelet therapy after myocardial infarction. *Eur Heart J* 2019. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz104
- Garcia DA, Fisher DA, Mulder H et al. Gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation treated with Apixaban or warfarin: Insights from the ARISTOTLE trial. *Am Heart J* 2019. DOI: 10.1016/j.ahj.2019.10.013
- Ray WA, Chung CP, Murray KT et al. Association of Oral Anticoagulants and Proton Pump Inhibitor Cotherapy With Hospitalization for Upper Gastrointestinal Tract Bleeding. *JAMA* 2018; 320 (21): 2221. DOI: 10.1001/jama.2018.17242
- Bahit MC, Lopes RD, Wojdyla DM et al. Non-major bleeding with apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Heart* 2016; 103 (8): 623–8.
- Lip GYH, Keshishian A, Li X et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. *Stroke* 2018; 49 (12): 2933–44. DOI: 10.1161/strokeaha.118.020232

Симпозиум при поддержке компании «Пфайзер».  
Symposium sponsored by “Pfizer”.

# COVID-19: пациент с сердечно-сосудистой патологией в зоне особого риска

Для цитирования: VIII Евразийский конгресс кардиологов. Обзор симпозиумов. COVID-19: пациент с сердечно-сосудистой патологией в зоне особого риска. Системные гипертензии. 2020; 17 (2): 76–83. DOI: 10.26442/2075082X.2020.2.200231

## COVID-19: a patient with cardiovascular disease at high risk

For citation: VIII Eurasian Congress of Cardiology. Overview of symposiums. COVID-19: a patient with cardiovascular disease at high risk. Systemic Hypertension. 2020; 17 (2): 76–83. DOI: 10.26442/2075082X.2020.2.200231

Пандемия COVID-19, охватившая планету, поставила перед медиками всего мира множество вопросов, среди которых и тактика ведения пациентов с сердечно-сосудистой патологией, как инфицированных, так и находящихся в условиях самоизоляции. Данной проблеме был посвящен симпозиум, проведенный при поддержке компании «Мерк»: «COVID-19: пациент с сердечно-сосудистой патологией в зоне особого риска».

## Фокус на пациента с сердечно-сосудистой патологией в условиях пандемии COVID-19

Чазова Ирина Евгеньевна – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России

В выступлении, открывшем мероприятие, академик РАН, президент Европейской ассоциации кардиологов **И.Е. Чазова** ознакомила участников конгресса с последними Европейскими рекомендациями по сердечно-сосудистым заболеваниям и COVID-19, вышедшим в начале апреля.

Согласно данным об уровне смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), Российская Федерация относится к странам с очень высокими показателями, сравнимыми лишь с данными по Украине и Белоруссии, в отличие от Чехии, США, Германии, Франции, Австрии, Южной Кореи, имеющих лучшие показатели по смертности и заболеваемости («Circulation», 2019). В России смертность от болезней системы кровообращения составляет 47,7%, существенно опережая те же показатели от новообразований, болезней органов пищеварения и дыхания (данные Росстата). При анализе показателей смертности от ССЗ в структуре смертности болезней системы кровообращения за 2015 и 2016 г. обращают на себя внимание следующие цифры: 53,2 и 53,1% соответственно обусловлены ишемической болезнью сердца, из которых 12,9 и 13,0% – смертность от инфаркта миокарда (ИМ). Артериальная гипертензия (АГ) как причина смертности, а не как фактор риска, занимает скромных 2 и 2,1%. (данные Росстата). Представленные цифры за 2015 и 2016 г. наглядно демонстрируют, что ситуация с распределением заболеваний, ассоциирующихся со смертностью от болезней системы кровообращения, не меняется.

Уникальная ситуация тяжелой пандемии COVID-19 показывает, что ССЗ не только являются причиной высокой сердечно-сосудистой смертности, но и определяют более высокую смертность у больных с COVID-19. По данным китайских ученых, проанализировавших 44 672 случая COVID-19, умершие от инфекции в 10,5% случаев имели ССЗ, занимая первое место. Вторая позиция принадлежала пациентам с сахарным диабетом (7,3%), третье место – хронической обструктивной болезни легких (6,3%), замыкала четверку АГ (6,0%). Пациенты с онкологической патологией реже умирали от коронавирусной инфекции (5,6%). Лица без каких-либо сопутствующих заболеваний составляли 1% от умерших.

Чем же можно объяснить повышенную смертность от COVID-19 у больных с ССЗ? Ответ, вероятно, заключается в особенностях проникновения вируса в клетку человека, которое опосредуется ангиотензинпревращающим ферментом-2 – частью многогранной сложной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Механизм развития заболевания и связь с сердечно-сосудистым событием четко описаны в новых Европейских рекомендациях по ССЗ и COVID-19, вышедших в начале апреля. Ирина Евгеньевна Чазова познакомила участников онлайн-симпозиума с наиболее важными разделами этого документа.

Механизм развития заболевания и связи с сердечно-сосудистой системой:

- ССЗ, связанные с COVID-19, вероятно, включают в себя нарушения регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы/ангиотензинпревращающего фермента-2, вызванные инфекцией SARS-CoV-2, а также связанные с сопутствующими заболеваниями, такими как АГ;
- ССЗ могут быть первичным проявлением COVID-19, но могут быть и вторичными по отношению к острому повреждению легких, что приводит к увеличению нагрузки на сердце и потенциально опасно для пациентов с уже известной хронической сердечной недостаточностью;
- «цитокиновый шторм», возникающий из-за дисбаланса активации Т-клеток с нарушением регуляции высвобождения интерлейкина-6, -17 и других цитокинов, может способствовать развитию и прогрессированию ССЗ на фоне COVID-19;
- активация иммунной системы наряду с изменениями метаболизма может привести к нестабильности атеросклеротических бляшек, способствуя развитию острых коронарных событий (ESC Guidance, 2020).

Какие особенности течения ССЗ можно выделить у пациентов с COVID-19? Это более высокий риск тяжелого течения и неблагоприятных исходов, декомпенсация хронических заболеваний из-за несоответствия возросших метаболических потребностей и сниженного сердечного резерва, риск тромботических осложнений (например, тромбоза стентов) вследствие прокоагулянтного эффекта воспаления (ESC Guidance, 2020)

И.Е. Чазова привела общие принципы оказания помощи этой группе пациентов в условиях пандемии:

- при сочетании ССЗ с COVID-19 или при подозрении на COVID-19 следует придерживаться принципов действующих клинических рекомендаций по диагностике и лечению ССЗ;
- у пациентов со стабильным течением ССЗ не рекомендуются плановые амбулаторные визиты, при наличии технической возможности они могут быть заменены на телемониторинг;
- экстренная помощь пациентам с острыми ССЗ должна оказываться с неукоснительным соблюдением мер эпидемиологической защиты;
- необходима специальная подготовка персонала для минимизации связанных с противоэпидемическими мерами задержек в сроках оказания медицинской помощи (ESC Guidance, 2020)

По мнению докладчицы, важными разделами Европейских рекомендаций являются пункты, касающиеся биомаркеров, играющих существенную роль в практической работе:

- при повреждении кардиомиоцитов, количественно определяемое концентрациями тропонина Т/И и наличие гемодинамического стресса, количество, определяемое концентрациями мозгового натрийуретического пептида (BNP) и N-концевого мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), может наблюдаться при инфекциях COVID-19, как и при других пневмониях. Уровень этих биомаркеров коррелирует с тяжестью заболевания и смертностью;
- концентрация тропонина Т/И и BNP/NT-proBNP должна оцениваться количественными тестами;
- у пациентов, госпитализированных с COVID-19, умеренное повышение концентрации тропонина Т/И и BNP/NT-proBNP, как правило, является результатом ранее существовавшего заболевания сердца и/или острого его повреждения/стресса, связанного с COVID-19;
- в отсутствие типичной стенокардии, боли в груди и/или ишемических изменений электрокардиограммы пациентам с легким повышением (например, меньше чем в 2–3 раза выше верхнего предела нормы) не требуется обследование и/или лечение ИМ 1-го типа;
- у пациентов с COVID-19, как у пациентов с другими пневмониями, рекомендуется изменять концентрации тропонина Т/И, только если диагноз ИМ 1-го типа рассматривается на основании клинических данных или при выявлении новой дисфункции левого желудочка. Независимо от диагноза оценку уровня тропонина Т/И можно использовать для определения прогноза;
- уровень D-димера может быть повышен у 1/3 пациентов с COVID-19 по разным причинам. Мониторинг концентрации D-димера может помочь в оценке прогнозов ухудшения течения болезни, хотя также может вызывать путаницу в отношении наличия острой тромбоэмболии легочной артерии. Следовательно, D-димер следует определять только в случаях клинически подозреваемой тромбоэмболии легочной артерии и в соответствии с рекомендуемыми алгоритмами диагностики. Другие маркеры активации коагуляции могут контролироваться с целью оценки прогноза (ESC Guidance, 2020).

В своем докладе И.Е. Чазова обратила внимание участников симпозиума на особенности проведения различных диагностических методик в условиях пандемии. В частности, в Европейских рекомендациях подчеркнуто, что не следует выполнять рутинную визуализацию сердца у пациентов с подозрением или подтвержденным COVID-19. Необходимо предотвращение передачи инфекции от одних пациентов другим через сканеры и оборудование для визуализации. Визуализационные исследования у пациентов с подозрением или подтвержденным COVID-19 необходимо выполнять только в том случае, если результаты могут повлиять на их лечение. Выбирать следует такой метод визуализации, который является луч-

шим для пациентов, как с точки зрения диагностики, так и в отношении инфекционного риска для окружающей среды. Протоколы визуализационных исследований должны быть максимально короткими (ESC Guidance, 2020).

И.Е. Чазова представила материалы Европейских рекомендаций и по другим методам исследований: трансторакальной и чреспищеводной эхокардиографии, компьютерной томографии, магнитно-резонансным исследованиям.

Очень важный раздел, посвященный стратегии выполнения инвазивных процедур во время эпидемии COVID-19, оформлен в виде таблиц, в которых цветом обозначены сроки проведения тех или иных процедур при разных заболеваниях. К примеру, при ишемической болезни сердца:

- **ургентные (безотлагательные) процедуры (красный цвет)** включают ИМ с подъемом сегмента ST, острый коронарный синдром (ОКС) без подъема сегмента ST с очень высоким и высоким риском, кардиогенный шок;
- **срочные (можно выполнить в течение суток – оранжевый цвет):** ОКС без подъема сегмента ST промежуточного риска, нестабильная стенокардия, чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) на стволе левой коронарной артерии, ЧКВ на последней коронарной артерии, декомпенсация ишемической хронической сердечной недостаточности, стенокардия IV функционального класса (ФК), коронарное шунтирование у пациентов с ОКС и невозможностью ЧКВ;
- **меньшая срочность (можно выполнить до 3 мес – желтый цвет):** прогрессирующая стенокардия III ФК, последующая ЧКВ на инфаркт-не-связанной артерии при ИМ с подъемом сегмента ST, ЧКВ проксимальной передней нисходящей артерии (ПНА);
- **плановые (можно выполнить позже 3 мес – зеленый цвет):** вмешательство при хронической тотальной окклюзии, стенокардии со II ФК.

В своем выступлении И.Е. Чазова затронула проблему течения COVID-19 у пациентов с АГ, находящихся в группе риска. Смертность среди этой категории больных выше, чем у лиц, не имеющих сопутствующих заболеваний. Подтверждением более сложного течения коронавирусной инфекции у больных с АГ по сравнению с больными без нее служит тот факт, что среди пациентов в критическом (18,3/11,2% соответственно) и тяжелом (21,4/17,6%) состоянии они занимают больший процент случаев (G. Yang и соавт., 2020). Также и среди умерших больше пациентов с повышенным артериальным давлением – 10,3% против 6,4% случаев. Однако в Европейских клинических рекомендациях отмечено, что, возможно, сообщаемая связь между риском тяжелых осложнений и смерти от COVID-19 связана с отсутствием поправки на возраст. В настоящее время нет доказательств того, что АГ является независимым фактором риска тяжелых осложнений или смерти от инфекции COVID-19.

Несмотря на множество предположений, в настоящее время нет никаких доказательств того, что предшествующее лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА) повышает риск COVID-19 или развития тяжелых осложнений COVID-19. Лечение гипертензии должно соответствовать существующим рекомендациям (ESC Guidance, 2020). В РФ такими рекомендациями являются рекомендации Российского общества по артериальной гипертонии. Никаких изменений в этих документах во время пандемии COVID-19 не требуется.

Завершила свое выступление И.Е. Чазова рекомендациями для пациентов с АГ и ССЗ в условиях пандемии COVID-19.

Пациенты с АГ:

- Не имеющие COVID-19, находящиеся на самоизоляции:
  - продолжать антигипертензивную терапию;
  - не нужно корректировать терапию или прекращать назначение ИАПФ/БРА из-за пандемии COVID-19;
  - продолжать контроль артериального давления в домашних условиях, если это возможно;

- нет необходимости в рутинном клиническом обследовании в клинике во время пандемии COVID-19;
- использовать видео- или телефонные консультации пациентов, если это необходимо (ESC Guidance, 2020).
- Госпитализированные с COVID-19:
  - продолжить антигипертензивную терапию, если нет проявлений гипотонии или острого повреждения почек;
  - нет необходимости в коррекции терапии или отмене ИАПФ/БРА из-за пандемии COVID-19;
  - следует контролировать возможное появление нарушения ритма сердца, более часто встречающееся у пациентов с АГ и ССЗ;
  - следует контролировать уровень калия в крови, так как гипокалиемия часто встречается у пациентов с COVID-19;
  - парентеральные антигипертензивные препараты редко бывают необходимы у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких (ESC Guidance, 2020).

У пациентов на искусственной вентиляции легких чаще развивается гипотония, в том числе неуправляемая, – эта та проблема, с которой сталкиваются врачи в реанимационных отделениях.

Пациенты с ССЗ:

- Избегать зараженных людей.
- При возможности соблюдать 2-метровую дистанцию.
- Мыть руки с мылом в теплой воде как минимум 20 с.
- Прикрывать нос и рот при кашле или чиханье салфеткой или тыльной стороной локтевого сгиба.
- Не тереть глаза, нос и рот.
- Часто протирать поверхности и руки дезинфицирующим раствором.
- Оставаться дома так часто, как возможно.
- Сохранять физическую активность и позитивно мыслить! (ESC Guidance, 2020.)

## Эра фиксированных комбинаций: выбор оптимальной терапии у пациентов с артериальной гипертензией

Жернакова Юлия Валерьевна – д-р мед. наук, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России

В своем выступлении **Ю.В. Жернакова** представила алгоритм выбора терапии у пациента с артериальной гипертензией (АГ) на конкретном клиническом примере.

Женщина Ш. 56 лет обратилась с жалобами на головную боль, слабость, утомляемость, плохой сон, периодическое чувство нехватки воздуха при умеренной физической нагрузке, плохо контролируемое артериальное давление (АД). Из анамнеза известно, что с 40 лет страдает избыточной массой тела, последние годы отмечает повышение АД до 150/90 мм рт. ст. (максимально 170/100 мм рт. ст.). На фоне назначенных терапией эналаприла 10 мг и метопролола 30 мг возникали эпизоды гипотонии (снижение АД до 90/60 мм рт. ст.), в связи с чем прекратила их прием. Симптоматически принимала моксонидин 0,2–0,4 мг. Менопауза 4 года.

Объективный осмотр:

- Индекс массы тела 32,2 кг/м<sup>2</sup>, окружность талии 108 см.
- Пастозность голеней.
- В легких дыхание везикулярное, хрипов нет.
- Сердце: акцент II на аорте, частота сердечных сокращений (ЧСС) 80 уд/мин, ритм правильный.
- АД 155/90 мм рт. ст.
- Печень не увеличена, безболезненна.
- По остальным органам – при физикальном обследовании без патологии.

Какие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) можно диагностировать у пациентки Ш. на основании жалоб, данных анамнеза и объективного осмотра? АГ.

Согласно клиническим рекомендациям, диагноз АГ устанавливается на основании данных офисного/клинического измерения АД.

Лабораторные исследования:

- холестерин 6,5 ммоль/л;
- липопротеины низкой плотности 4,3 ммоль/л;
- липопротеины высокой плотности 1,2 ммоль/л;
- триглицериды 3,5 ммоль/л;
- креатинин 72 мкмоль/л;
- скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) ≈94,2;
- мочевая кислота 310 мкм/л.

Представленные данные отражают изменение в липидном спектре: повышение уровня холестерина, липопротеинов вы-

сокой, низкой плотности, триглицеридов. Показатели креатинина, скорости клубочковой фильтрации и мочевой кислоты находятся в пределах нормальных значений.

Всем пациентам с избыточной массой тела, а тем более с ожирением, как в данном случае, обязательно проводится тест толерантности к глюкозе. У пациентки выявлено нарушение углеводного обмена, соответствующее нарушению толерантности к глюкозе (НТГ) – состояние предиабета:

- глюкоза венозной крови натощак 5,3 ммоль/л;
- тест толерантности к глюкозе (2 ч) 7,9 ммоль/л;
- гликированный гемоглобин 5,9%.

Какие еще состояния, заболевания имеют место у пациентки? Нарушение толерантности к углеводам и дислипидемия.

Говоря об особенностях АГ у данной категории пациентов, следует отметить, что на определенном этапе кардиометаболического континуума важную роль играют инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия, которые запускают каскад реакций, приводящих к активации симпатoadrenalовой системы: инсулин стимулирует увеличение передачи возбуждающих импульсов на симпатические ядра спинного мозга, что приводит к увеличению активности симпатoadrenalовой системы, с одной стороны, а с другой – к повышению активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которая является патофизиологическим механизмом повышения АД у большей части пациентов.

Согласно последним клиническим рекомендациям по диагностике и лечению АГ вся популяция пациентов с АГ, и в том числе пациенты с предиабетом и сахарным диабетом (СД), нуждается в комбинированной терапии, и эта комбинация унифицирована для большей части пациентов: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или сартан в сочетании с антагонистом кальция или диуретиком. Данная комбинация всегда была «золотым стандартом» для этой категории пациентов. С 2019 г. она была «узаконена» в Европейских рекомендациях, с 2020 г. – как подходящая для большей части пациентов с АГ. Говоря о рекомендациях по лечению АД у пациентов с предиабетом и СД, Ю.В. Жернакова отметила ряд внесенных изменений, которые также были регламентированы национальными рекомендациями, опубликованными в 2020 г. в №1 журнала «Системные гипертензии» (см. таблицу) [1].

**Рекомендации по лечению АГ у пациентов с предиабетом и СД**  
**Guidelines for the treatment of hypertension in patients with prediabetes and diabetes**

Рекомендации	Класс	Уровень
АГТ рекомендована всем пациентам с СД и АД $\geq 140/90$ мм рт. ст.	I	A
Пациентам с СД рекомендован индивидуализированный подход к лечению АГ, целевой диапазон САД при этом составляет 130–139 мм рт. ст., при хорошей переносимости значения САД могут быть ниже 130 мм рт. ст., но не ниже 120 мм рт. ст.	I	A
Целевой диапазон для ДАД составляет 80–89 мм рт. ст., при хорошей переносимости ДАД может быть снижено $< 80$ мм рт. ст., но не $< 70$ мм рт. ст.	I	C
САД $< 130$ мм рт. ст. особенно может быть рекомендовано пациентам с высоким риском развития инсульта, так же как пациентам с инсультом в анамнезе	IIb	C
Изменение образа жизни должно быть рекомендовано всем пациентам с предиабетом и СД (снижение массы тела при ожирении, физическая активность, ограничение потребления алкоголя, натрия, увеличение потребления фруктов – 2–3 порции в день, овощей – 2–3 порции в день, потребление обезжиренных молочных продуктов)	I	A
Пациентам с СД и АГ рекомендован прием блокаторов РААС (ИАПФ или БРА), особенно при наличии микроальбуминурии, альбуминурии, протеинурии или гипертрофии ЛЖ	I	A
У пациентов с НТГ или нарушенной гликемией натощак прием блокаторов РААС (ИАПФ или БРА) должен иметь предпочтение перед $\beta$ -АБ и диуретиками для снижения риска развития СД	IIa	A
У пациентов с СД при лечении АГ необходимо учитывать эффект агонистов глюканоподобного пептида-1 и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа	IIa	A
Пациентам с СД на АГТ необходимо рекомендовать самоконтроль АД	IIa	C
Пациентам с СД на АГТ необходимо рекомендовать проведение СМАД для выявления нарушений суточного профиля АД	IIa	C

Ведение пациентов с предиабетом, СД и ССЗ. Рекомендации ESC и EASD, 2019  
 Примечание. АГТ – антигипертензивная терапия.

Докладчица обратила внимание участников симпозиума на пункт рекомендаций, касающийся цифр САД  $< 130$  мм рт. ст., особенно для пациентов с высоким риском развития инсульта, так же как пациентам с инсультом в анамнезе. Имеющая низкий уровень и класс доказательности, рекомендация требует тщательного рассмотрения, у ряда экспертов низкие цифры САД для пациентов с СД, перенесших инсульт, вызывают сомнения. Однозначно принимаются рекомендации по изменению образа жизни. Не вызывает сомнения и назначение пациентам с СД и АГ прием блокаторов РААС (ИАПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина – БРА), особенно при наличии микроальбуминурии, альбуминурии, протеинурии или гипертрофии левого желудочка (ЛЖ). Особое внимание должно быть уделено применению блокаторов РААС (ИАПФ или БРА) у пациентов с НТГ или другими состояниями, которые могут быть отнесены к предиабету. При ведении этих больных необходимо учитывать назначение новых классов сахароснижающих препаратов (глюканоподобного пептида-1 и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа), способных вызывать собственный антигипертензивный эффект. Необходимость проведения самоконтроля и суточного мониторинга АД (СМАД) для выявления нарушений суточного профиля АД у пациентов с СД при лечении АГ не подвергается сомнению.

К сожалению, пациенты с метаболическими нарушениями, пациенты в состоянии предиабета имеют сердечно-сосудистый риск, который довольно сложно определить каким-то одним биологическим маркером, поэтому было предложено понятие метаболического синдрома, объединяющее несколько факторов риска, кумулятивно приводящих к увеличению сердечно-сосудистого риска, как и в приведенном клиническом случае. Пациентка Ш., имеющая нарушения липидного, углеводного обмена и АГ одновременно, находится в зоне повышенного сердечно-сосудистого риска. К сожалению, большая часть пациентов с СД еще до формирования развернутой клинической картины переносят сердечно-сосудистые катастрофы, поэтому необходимость проведения обследований

для исключения ишемической болезни сердца (ИБС) не вызывает сомнения. В большинстве рекомендаций записана необходимость скринингового исследования на наличие ИБС даже при отсутствии наличия типичных проявлений стенокардии, особенно это касается пациентов с СД.

Инструментальные исследования:

- Электрокардиография: ритм синусовый, ЧСС 78 уд/мин, патологии не выявлено.
- Рентгенография грудной клетки: сердце нормальных размеров, легочной патологии нет.
- СМАД: днем (активный период) – максимальное АД 168/92 мм рт. ст., минимальное 125/66 мм рт. ст., среднее 145/92 мм рт. ст., ночью (пассивный период) – максимальное АД 137/95 мм рт. ст., минимальное 115/58 мм рт. ст., среднее 130/83 мм рт. ст., таким образом целевой уровень АД не достигнут.
- Эхокардиография: фракция выброса 60%. Размеры камер сердца в пределах нормальных значений. Зон гипокинезии нет. Диастолическая дисфункция ЛЖ по 1-му типу.
- Стресс-эхокардиография: достигнута субмаксимальная ЧСС, на фоне которой обнаружены признаки нарушения локальной сократимости в заднебазальном и боковом отделах ЛЖ.
- Коронароангиография: гемодинамически значимый стеноз до 80% в проксимальном отделе ОА.
- Сосуды: дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий. Извитость артерий. Атеросклеротические бляшки 30–40% в обеих общих сонных артериях.

Клинический диагноз пациентки:

- ИБС, безболевая ишемия. Атеросклероз коронарных артерий. Гемодинамически значимый стеноз огибающей артерии (коронароангиография от 03.06.2019).
- АГ 2-й степени, III стадии. Очень высокий дополнительный риск.
- Нарушение толерантности к углеводам, дислипидемия.
- Ожирение 1-й степени.

Ведение таких пациентов, регламентированное в рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейской

ассоциации по изучению диабета (EASD) 2019 г. включает блокаторы РААС, статины, ацетилсалициловую кислоту (АСК) в дозе 75–150 мг для снижения риска сердечно-сосудистых событий (I A), АСК в дозе 75–150 мг в качестве вторичной профилактики (I A). Пациентам с острым коронарным синдромом и СД в течение года после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) и чрескожного коронарного вмешательства или аортокоронарного шунтирования рекомендовано лечение блокаторами P2Y12 прасутрелом или тикагрелором. Назначение ингибиторов протонной помпы рекомендовано пациентам с СД, находящимся на двойной антиагрегантной терапии или на монотерапии пероральными антикоагулянтами и имеющим высокий риск желудочно-кишечных кровотечений (I A). Клопидогрел рекомендован в качестве альтернативной терапии при непереносимости АСК (I B). Продление двойной антиагрегантной терапии до 3 лет рекомендовано пациентам с СД, которые имеют ее хорошую переносимость и низкий риск желудочно-кишечных кровотечений (II A). Комбинация АСК с другими антиагрегантными препаратами на длительной основе для вторичной профилактики может быть рекомендована пациентам с низким риском желудочно-кишечных кровотечений (II A).

Терапия β-адреноблокаторами (β-АБ) может быть рекомендована пациентам с ИБС и СД (IIb B).

Пациентам с СД, принимающим метформин, рекомендуется контроль функции почек, перед проведением коронарографии метформин должен быть отменен при ухудшении функции почек (I C).

Оптимальная медикаментозная терапия у больных с ИБС и СД должна быть рассмотрена в качестве приоритетной, если нет неконтролируемых симптомов ишемии, больших зон ишемии, поражения ствол или проксимальной части передней нисходящей артерии (IIa B); рекомендации ESC и EASD 2019 г.

Говоря о β-АБ, следует отметить, что их назначение может вызывать вопросы при ведении больных с ИБС, предиабетом и диабетом, так же как и у пациентов без СД. Некоторые американские эксперты придерживаются мнения, что назначение β-АБ необходимо лишь в течение 3 лет после перенесенного ИМ. Тем не менее наша позиция остается неизменной – пациентам и после перенесенного ИМ, и со стабильной ИБС необходимо применение данного класса препаратов. Подтверждением могут служить данные исследования CORONOR, включавшего более 4 тыс. пациентов со стабильной ИБС и продемонстрировавшего существенное (57%) снижение риска смерти от ССЗ в группе принимающих β-АБ по сравнению с группой не принимающих β-АБ [2].

Назначение β-АБ при СД по-прежнему вызывает много вопросов, что объясняется существованием возможных рисков: от незначительных (прибавка массы тела на 1–1,8 кг за 4–5 лет наблюдения) до существенных (нарастание инсулинорезистентности, гипергликемии и угрожающий жизни в некоторых моментах эффект ухудшения распознавания гипогликемии и выхода из этого состояния). Результаты исследований показывают, что клиническая польза от приема β-АБ при диабете превышает их риски.

Существует большой выбор β-АБ, и те из них, что показаны пациентам с предиабетом и СД, не имеют неблагоприятных побочных явлений, о которых было сказано. Высокоэффективные β-АБ, в первую очередь бисопролол, β-АБ, имеющие дополнительные вазодилатирующие свойства, α- и β-АБ не маскируют симптомы гипогликемии (Muehlhauser и соавт., 1988, 1991; Barnett и соавт., 1980; Blome и соавт., 1981; Clausen-Sjobern и соавт., 1987; Lager и соавт., 1979; Viberti и соавт., 1980; Deacon и соавт., 1977). Применение β-АБ имеет некоторые преимущества и приносит больным предиабетом и СД больше пользы, чем пациентам без СД. В исследовании VIP (1986 г.) применение β-АБ приводило к снижению как риска повторного ИМ, так и риска ранней смерти почти в 3 раза – 13 и 37 соответственно. В ряде исследований снижение риска ранней смерти было более вы-

### Комплементарная защита помимо контроля АД. Complementary protection besides blood pressure control.



ражено в ходе назначения β-АБ у пациентов с СД (Петеборгское исследование, 2000; МАIAMI, 1985 и др.).

Одним из нововведений клинических рекомендаций по АГ 2019 г. стало внедрение стратегии «одной таблетки» – приоритет фиксированных комбинаций (ФК) двух, а при необходимости, трех лекарственных препаратов. Начало терапии с двух препаратов в виде ФК показано у большинства пациентов, в том числе и пациентке Ш., имеющей и АГ, и ИБС. Применение ФК повышает приверженность терапии [3, 4].

Профессор Ю.В. Жернакова назвала характеристики, которыми должна обладать оптимальная ФК:

- Препараты в ее составе должны действовать на разные, но дополняющие друг друга механизмы.
- Антигипертензивное действие комбинации должно превышать эффективность каждого из компонентов в отдельности, а частота развития побочных эффектов должна быть ниже (или по крайней мере не выше).
- Она должна быть эффективной при приеме 1 раз в сутки и обеспечивать защиту органов-мишеней [3, 5].

Говоря о ФК и молекулах, входящих в их состав, необходимо проводить анализ каждой из них в отдельности. Комбинация Конкор АМ представляет собой комбинацию лидеров двух классов: бисопролол и амлодипин (см. рисунок) [6–8], – предоставляющую комплементарную защиту сердца и контроль АД.

Антигипертензивная эффективность данной комбинации не вызывает сомнения. В наблюдательном открытом несравнительном исследовании с участием 801 пациента с АД 2-й степени целевых значений терапии препаратом Конкор АМ в течение 4 нед достигли 82,5% пациентов. Большая часть участников исследования отметили хорошую переносимость препарата и не отказались от ее применения и после окончания исследования [9].

Применение ФК в приведенном клиническом случае (больная Ш. получала Конкор АМ + сартан) позволило достичь довольно низких цифр как систолического (САД), так и диастолического АД (ДАД), что отразилось на самочувствии пациентки, которая осталась довольна результатами проведенной терапии.

- Больная Ш.:
- Проведена реваскуляризация огибающей артерии путем установки стента.
  - Назначены умеренно гипокалорийное питание, дозированная физическая активность, БРА, Конкор АМ 5/5 мг, АСК 75 мг, статины.
  - Достигнут хороший контроль ишемии и АД.

## Литература/References

1. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями и сахарным диабетом 2-го типа. Системные гипертензии. 2020; 17 (1): 7–45. [Guidelines on treatment of patients with arterial hypertension comorbid with metabolic disorders and diabetes mellitus type 2. Systemic Hypertension. 2020; 17 (1): 7–45 (in Russian).]
2. Bauters C, Lemesle G, Meurice T et al. Prognostic impact of  $\beta$ -blocker use in patients with stable coronary artery disease. Heart 2014; 100: 1757–61.
3. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019; 16 (1). [Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2019; 16 (1) (in Russian).]
4. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. J Hypertens 2018; 36 (10): 1953–2041. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001940
5. Struijker-Boudier H et al. The Need for Combination Antihypertensive Therapy to Reach Target Blood Pressures: What Has Been Learned From Clinical Practice and Morbidity-Mortality Trials? Int J Clin Pract 2007; 61: 1592–602.
6. Cruckshank JM. Are We Misunderstanding Beta-Blockers. Int J Cardiol 2007; 120: 10–27.
7. Palatini P et al. Impact of Increased Heart Rate on Clinical Outcomes in Hypertension: Implications for Antihypertensive Drug Therapy. Drugs 2006; 66: 133–44.
8. Murdoch D, Heel RC. Amlodipine. A Review of Its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Use in Cardiovascular Disease. Drugs 1991; 41 (3): 478–505. DOI: 10.2165/00003495-199141030-00009
9. Rana R, Patil A. Efficacy and safety of bisoprolol plus amlodipine fixed dose combination in essential hypertension. Indian Pract 2008; 61: 225–34.

## Гиперсимпатикотония: звено патогенеза или таргет-терапии?

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

**Г**иперсимпатикотония – главное звено механизма развития заболеваний (патогенеза) у очень большого числа пациентов, в связи с чем она становится и таргетом (целью) терапии.

В первую очередь это касается блокады  $\beta_1$ -рецепторов сердца, активация которых ведет к увеличению сердечно-сосудистого риска и обуславливает негативные последствия (см. рисунок). Активация  $\beta_1$ -рецепторов, расположенных в почках, приводит к повышению секреции ренина клетками юкстагломерулярной зоны – одному из механизмов, осуществляющему

взаимосвязь двух нейрогуморальных систем: симпатoadрeнальной и ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС).

С позиции безопасности терапии необходимы высокоселективные  $\beta$ -адреноблокаторы ( $\beta$ -АБ), поскольку подавляющее большинство побочных эффектов этого класса препаратов и все относительные противопоказания обусловлены активацией  $\beta_2$ -рецепторов, в том числе расположенных в поджелудочной железе (повышение секреции инсулина) и печени (стимуляция гликогемолиза и негативное влияние на углеводный обмен). У части больных активация «симпатик» – это прямой

механизм развития самой артериальной гипертензии (АГ), а также всех ее осложнений.

Гиперсимпатикотония оказывает негативное влияние практически на все органы и системы человеческого организма и прежде всего на сосуды, сердце, почки, иммунную систему. Две нейрогуморальные системы взаимно активируют друг друга независимо от последовательности и к тому же усугубляют вызванные эффекты.

В новых российских и европейских рекомендациях в медикаментозной терапии АГ представлены 5 классов препаратов, составляющих основу антигипертензивной терапии и имеющих самый высокий уровень доказательности (I A): ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, блокаторы кальциевых каналов, диуретики (тиазидные и тиазидоподобные) и  $\beta$ -АБ, которые были и остаются в схемах лечения АГ. Для минимизации побочных эффектов  $\beta$ -АБ следует отдавать предпочтение современным высокоселективным представителям этого класса. Важным условием приверженности терапии является однократность приема лекарственного средства, это требование относится ко всем антигипертензивным препаратам, фиксированным комбинациям и, в частности,  $\beta$ -АБ. Бисопролол, отвечающий всем этим требованиям, стал эталонным  $\beta$ -АБ.

Гиперсимпатикотония как терапевтическая мишень – это не только профилактика АГ и снижение сердечно-сосудистого риска, это еще и профилактика поражения органов-мишеней.

**Гипертрофия миокарда левого желудочка.** Риск инфаркта миокарда и инсульта у больного с данной патологией увеличивается в 2–3 раза, риск сердечной недостаточности – в 7–8 раз. Среди множества механизмов развития гипертрофии миокарда левого желудочка на фоне симпатической гиперактивности одним из главных гигантских блоков является опосредованное непосредственным влиянием гиперсимпатикотонии на ядерный аппарат кардиомиоцитов: генетический шифт к фетальному фенотипу миокарда, активация РНК-полимеразы и орнитиндекарбоксилазы, связанные с митогенактивируемыми протеинкиназами и др. Существуют и другие механизмы, отличные от влияния на ядерный аппарат кардиомиоцитов, например сопутствующая, практически облигатная, активация РААС и потенцирование оксидативного стресса в миокарде. Принадлежащий к  $\beta$ -АБ Конкор благодаря липофильности по своей способности вызывать регресс гипертрофии миокарда является уникальным представителем своего класса, так как эта особенность более характерна для других классов антигипертензивных средств: сартанов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, дигидропиридиновых блокаторов. При формальном подходе он считается равным по эффективности эналаприлу.

**Сосуды.** Гиперсимпатикотония оказывает огромное влияние на сосуды. В частности, она вызывает пролиферацию и гипертрофию гладкомышечных клеток, повышает жесткость сосудистой стенки, приводя к утолщению медиа, кроме того, она влияет на обмен коллагена и эластина, что приводит к повышению жесткости артериальной стенки, дисфункции эндотелия. Гиперсимпатикотония способствует быстрым темпам развития атеросклероза, что также приводит к повышению жесткости сосудистой стенки.

Данные исследований по бисопрололу доказали его способность улучшать функцию эндотелия, благодаря чему препарат демонстрирует хорошее антигипертензивное действие у курильщиков, поскольку табакокурение – один из основных факторов повреждения эндотелия.

**Почки.** Серьезному негативному воздействию при гиперсимпатикотонии подвергаются почки: избыточная активация симпатических почечных нервных волокон приводит к спазму сосудистого аппарата, снижению скорости клубочковой фильтрации, задержке воды и натрия через интенсификацию их реабсорбции в канальцах, склерозу почечных клубочков, микроальбуминурии, гибели подоцитов, запуску синтеза ренина, ангиотензина II, альдостерона, норадреналина и тем са-

#### Типы и локализация адренорецепторов.

Types and localization of adrenergic receptors.

##### $\alpha$

$\alpha_1$  – вазоконстрикция, сокращение гладкой мускулатуры  
 $\alpha_2$  – вазоконстрикция, агрегация тромбоцитов (небольшой вклад)

##### $\beta$

$\beta_1$  – сердце, повышение силы сокращений, возрастание ЧСС, скорости проведения импульса  
 $\beta_2$  – вазодилатация, бронходилатация, поджелудочная железа,  $\beta$ -клетки – повышение секреции инсулина; печень – стимуляция гликогенолиза и глюкогенолиза  
 $\beta_3$ -NO

мым активации РААС. Все эти механизмы приводят к усилению АГ и дальнейшему повреждению почек.

В ренопротекции нет равных блокаторам РААС, однако при наличии у больного поражения почек необходимо назначение комбинированной терапии. Ольга Дмитриевна привела результаты рандомизированного двойного слепого сравнительного исследования долгосрочной эффективности и безопасности терапии бисопрололом и лозартаном у пациентов с недавно диагностированной АГ [1]. В исследовании оценивались параметры функционального состояния почек и сердца, а также тестировалась гипотеза о сопоставимой лозартану нефропротекции бисопрололом у лиц без признаков поражения почек. Участвовали 72 пациента (средний возраст  $52 \pm 12$  лет, 40 мужчин) с эссенциальной АГ (исходное среднее артериальное давление – АД приблизительно 155/93 мм рт. ст.), группу бисопролола 5 мг/сут составили 36 человек, группу лозартана 50 мг/сут – 36 человек, период наблюдения – 12 мес. По результатам исследования показано, что и бисопролол, и лозартан одинаково хорошо снижали как систолическое, так и диастолическое АД, также препараты оказали абсолютно одинаковое влияние на почечные параметры, т.е. бисопролол продемонстрировал сопоставимое с лозартаном нефропротекторное действие у пациентов с АГ.

Отдельный патофизиологический механизм повышения давления – стресс-индуцированная АГ, характеризующаяся повышением АД под воздействием психоземональных факторов на фоне нормального или стабильно повышенного его уровня.

Клиническим проявлением такой формы гипертензии являются гипертензия на рабочем месте и гипертензия «белого халата». АГ на рабочем месте развивается при воздействии рабочей нагрузки. При этом уровень АГ, зарегистрированный в рабочее время, превышает его уровень в часы отдыха или имеется разница между среднесуточными показателями в рабочий и выходной день. Важно понимать, что в стресс-индуцированной гипертензии центральным звеном является гиперсимпатикотония, поэтому при лечении возникает необходимость применения  $\beta$ -АБ. Учитывая сложный патогенез стресса, в ряде случаев возникает потребность применения двойной или даже тройной схемы антигипертензивной терапии. О.Д. Остроумова привела данные собственного исследования по эффективности терапии АГ на рабочем месте  $\beta$ -АБ (бисопролол Конкор) и блокаторов рецепторов ангиотензина (эпросартан). Число пациентов, достигших целевого уровня АД (<140/90 мм рт. ст.) через 2 нед (монотерапия), в группе бисопролола составило 14%, в группе эпросартана никто из больных не достиг целевого уровня АД. Через 4 нед лечения (двухкомпонентные схемы) в системе бисопролола 93% больных имели целевой уровень АД, тогда как в группе эпросартана – лишь 52,4%. Через 6 нед и в конце исследования целевой уровень АД при рутинном измерении отмечен у всех пациентов.



Ярко выражена гиперсимпатикотония у курильщиков: никотин приводит к стимуляции ганглиев симпатической системы, происходят высвобождение норэпинефрина, вазоконстрикция, повышение периферического сосудистого сопротивления, возрастание частоты сердечных сокращений (ЧСС) и АД [2]. Курение является дополнительным фактором риска всех сердечно-сосудистых осложнений, оказывая сложное негативное влияние, в том числе и через гиперсимпатикотонию: повышение ЧСС (корреляция с коронарным риском и риском внезапной смерти), тромбообразование, ускоренные темпы атеросклероза. Исследования показывают, что при терапии бисопрололом достигается лучший уровень контроля повышенного АД, чем при терапии атенололом, особенно у курильщиков [3, 4].

Еще один контингент с повышенной симпатикотонией и сердечно-сосудистым риском – это пациенты с ожирением и метаболическим синдромом. Это взаимосуществующие процессы: с одной стороны, ожирение активирует симпатику, а с другой – гиперсимпатикотония способствует инсулинорезистентности, увеличению массы тела и углублению нарушения углеводного обмена. Возникающий порочный круг возможно разорвать, только выбрав гиперсимпатикотонию це-

лю терапии, т.е. с помощью симпатолитиков, таких как Конкор. Самая выраженная активность симпатических нервов возникает при абдоминальном ожирении, что связано с адипоцитами центральной локализации, которые повышают выработку сосудисто-токсических адипокининов, увеличивают воспалительный ответ эндотелия, лептина, инсулинорезистентность. Разорвать эти круги невозможно без одновременной блокады обеих нейрогуморальных систем. Не следует противопоставлять блокаторы РААС и блокаторы симпатической нервной системы. Бисопролол как по данным клинического измерения, так и по данным суточного мониторирования более эффективно снижает АД по сравнению с лозартаном, в том числе у мужчин среднего возраста. Препарат оказывает нейтральное влияние на уровни липидов и глюкозы, потому что он обладает очень высокой селективностью в отношении  $\beta_1$ -адренорецепторов.

Таким образом,  $\beta$ -АБ были, есть и будут обязательными серьезными помощниками в лечении сердечно-сосудистой патологии, в том числе у пациентов с АГ. И правильный выбор схемы гипотензивной терапии, правильный выбор  $\beta$ -АБ способствует снижению сердечно-сосудистого риска.

## Литература/References

1. Parinello G, Paterna S, Torres D et al. One year Renal and Cardiac Effects of Bisoprolol versus Losartan in Recently Diagnosed Hypertensive Patients. *Clin Drug Investigation* 2009; 29: 591–600.
2. Klein LW, Richard AD, Holt J et al Effects of chronic tobacco smoking on the coronary circulation. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1 (2 Pt 2): 421–6.
3. Cruickshank JM. The Modern Role of Beta-blockers in Cardiovascular Medicine. Shelton: CT Peoples Medical Publishing House-USA, 2011; Fig 3-32a.
4. Buhler FR, Berglund G, Anderson OK et al. Double-blind comparison of cardioselective B-blockers bisoprolol and atenolol in in hypertension: the Bisoprolol International Multicenter Study (BIMS). *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8 (Suppl. 11): S 122–7.

Симпозиум при поддержке компании «Мерк».  
Symposium sponsored by “Merck”.

# ЛАГ: за рамками идиопатической формы патологии

Для цитирования: VIII Евразийский конгресс кардиологов. Обзор симпозиумов. ЛАГ: за рамками идиопатической формы патологии. Системные гипертензии. 2020; 17 (2): 84–90. DOI: 10.26442/2075082X.2020.2.200235

## PAH: beyond the idiopathic form of disease

For citation: VIII Eurasian Congress of Cardiologists. Overview of symposiums. PAH: beyond the idiopathic form of disease. Systemic Hypertension. 2020; 17 (2): 84–90. DOI: 10.26442/2075082X.2020.2.200235

## Опыт применения антагониста рецептора эндотелина бозентана в лечении пациентов с легочной артериальной гипертензией

Руководитель отдела легочной гипертензии и заболевавший сердца Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России доктор медицинских наук **Т.В. Маргынюк** начала свое выступление с упоминания о присутствующем сегодня на фармацевтическом рынке обширном арсенале лекарственных средств специфической терапии легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), воздействующих на основные патогенетические мишени – гиперактивацию системы эндотелина-1, дефицит эндогенного оксида азота и простаглицлина.

Препарат российской компании «Сотекс» бозентан, который относится к классу антагонистов рецепторов эндотелина, куда кроме него входят еще два препарата (амбризентан и мацитантан), занимает в этом ряду достойное место, о чем свидетельствует опыт его многолетнего широкого использования для лечения ЛАГ как в Российской Федерации, так и ряде стран Евразийского содружества.

Победоносное шествие бозентана началось с 2001 г. после опубликования результатов пилотных исследований Study 351 (12 нед) [1] и BREATHE-1 (16 нед) [2]. С тех пор было проведено большое количество рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) бозентана, включая РКИ при ЛАГ у детей (BREATHE-3) [3], у больных с врожденными пороками сердца (ВПС), синдромом Эйзенменгера (BREATHE-5) [4], у больных с функциональным классом (ФК) II (EARLY) [5] и других популяциях больных, подтвердивших эффективность данного препарата не только при лечении идиопатической легочной гипертензии (ИЛГ), но и ЛАГ, вызванной множеством других причин.

Следует подчеркнуть, что при изучении эффективности бозентана в качестве ЛАГ-специфической терапии учитывались разнообразные параметры оценки исходов терапии: время до клинического ухудшения [1, 2, 5], толерантность к нагрузкам (тест 6-минутной ходьбы – Т6МХ) [1, 2, 4, 6–8], гемодинамические показатели (ФК по Всемирной организации здравоохранения) [1, 3–7, 9, 10, 12], качество жизни [6, 13, 14], данные эхокардиографии [6, 15] и др., что также обеспечило высокую достоверность результатов РКИ.

Далее докладчица остановилась на результатах ранних исследований бозентана у пациентов с ИЛГ, проведенных в Институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова под руководством И.Е. Чазовой, подчеркнув, что уже тогда была продемонстрирована впечатляющая эффективность препарата – после 12-недельного курса лечения каждый пятый пациент, принимавший бозентан в дозе 125 мг с увеличением ее до 250 мг через 3 нед (1-я группа) или 250 мг (2-я группа), достиг ФК I (до лечения преобладали больные с ФК II – 37,1% и ФК III – 45,7%). Для оценки динамики ФК использовали индекс одыш-

ки по Боргу и Т6МХ. В обеих группах наблюдалась достоверная положительная динамика по обоим показателям: к концу лечения (12 нед) индекс одышки по Боргу снизился с  $2,78 \pm 0,5$  до  $2,06 \pm 0,3$  ( $p < 0,005$ ) в 1-й группе и с  $2,81 \pm 0,5$  до  $1,93 \pm 0,3$  ( $p < 0,005$ ) во 2-й группе; дистанция в Т6МХ увеличилась на 52,9 м ( $p < 0,022$ ) в 1-й группе и на 46,4 м ( $p = 0,031$ ) – во 2-й. Однако комплексная оценка гемодинамических параметров при терапии бозентаном в разных дозовых режимах показала достоверное улучшение всех гемодинамических показателей только во 2-й группе: среднее давление в легочной артерии – ДЛА ( $p = 0,002$ ), сердечный выброс ( $p = 0,04$ ) и легочное сосудистое сопротивление ( $p = 0,007$ ). В следующий этап исследования были включены 20 пациентов с ИЛГ (9 – с ФК II и 11 – с ФК III), которые продолжили лечение бозентаном в дозе 250 мг/сут. Согласно полученным данным, через 6 мес долгосрочной терапии бозентаном ФК I удалось достичь у 15% пациентов, а к концу лечения ( $15 \pm 3$  мес) – у 30%. В сумме доля больных с ФК I и ФК II к концу исследования составила 75%. Интересно отметить, что достоверная положительная динамика Т6МХ в общей группе пациентов отмечалась уже через 3 мес и продолжала нарастать, достигнув к концу исследования ( $15 \pm 3$  мес) +53 м. Помимо высокой эффективности бозентан демонстрировал благоприятный уровень переносимости, не вызывая значимого повышения уровня трансаминаз (гепатотоксичность) как при монотерапии, так и в комбинации с силденафилом. Только у одного пациента наблюдались эпизоды головной боли и чувство жара в первые 2 сут монотерапии бозентаном, но они не привели к отмене лечения. Назначение комбинированной терапии не приводило к снижению уровня системного артериального давления и увеличению частоты сердечных сокращений.

По данным Российского регистра, на сегодняшний день в структуре ЛАГ-специфической терапии у больных с ИЛГ доля монотерапии составляет 51%, бозентан используется у 13% пациентов. Но если взять ЛАГ в целом, то на долю специфической монотерапии приходится уже 61,8%, а бозентан получают почти 1/3 (28,9%) больных с ЛАГ разной этиологии.

Обращает на себя внимание еще один показатель эффективности препарата: годичная выживаемость больных ЛАГ, как ИЛГ, так и ассоциированными формами ЛАГ, получавших монотерапию бозентаном, по данным американского и французского регистров, составила 96%, трехлетняя выживаемость – 86%.

Ретроспективный анализ эффективности бозентана у больных с ЛАГ, вызванной системной склеродермией (ССД), которая имеет достаточно агрессивное течение, показал аналогичные результаты: двухгодичная выживаемость пациентов с ЛАГ-ССД, получавших бозентан в качестве монотерапии, составила 71%. Кроме того, прием бозентана приводил к уменьшению количества новых дигитальных язв у пациентов с ССД

в сравнении с плацебо: на 38% через 12 нед ( $p=0,048$ ) и на 30% через 24 нед лечения ( $p=0,035$ ).

По данным Российского регистра, в структуре ЛАГ на втором месте после ИЛГ (40,9%) находятся ЛАГ, ассоциированные с ВПС (36,6%). Клинические формы ЛАГ-ВПС включают:

- синдром Эйзенменгера;
- ЛАГ-ВПС при преимущественно системно-легочном сбросе крови;
- ЛАГ, ассоциированная с малыми дефектами;
- ЛАГ после хирургической коррекции ВПС.

При проведении ЛАГ-специфической терапии у данной категории пациентов бозентан находится вне конкуренции – в качестве монотерапии он используется у 62% пациентов в сравнении с силденафилом – у 52% и мацитентаном – у 28%; кроме того, бозентан хорошо комбинируется с другими препаратами (24%) при проведении комбинированной терапии. Если говорить об отдельных вариантах ЛАГ-ВПС, то в качестве монотерапии бозентан применяется у 48% больных с синдромом Эйзенменгера, у 26% больных с ЛАГ-ВПС – со сбросом крови слева направо и резидуальной ЛАГ. В состав двойной терапии у больных с ЛАГ-ВПС наиболее частым партнером бозентана становится силденафил (38%), у каждого десятого пациента используется комбинация бозентан + риоцигуат. При резидуальной ЛАГ 66% пациентов требуют проведения тройной ЛАГ-специфической терапии, и в этих схемах бозентан также является «точкой опоры» и используется в сочетании с силденафилом + илопрост (50%) или риоцигуатом + илопрост (33%).

В пилотном исследовании первого российского генерического бозентана – препарата Бозенекс® – у пациентов с ЛАГ было показано, что по эффективности и безопасности Бозенекс® не уступает оригинальному препарату [16]. В исследование были включены 45 пациентов с ЛАГ, из них 35 – с ИЛГ и 7 – с ЛАГ-ВПС (4 пациента с малыми дефектами межпредсердной или межжелудочковой перегородки и 3 – с резидуальной ЛАГ после коррекции простых ВПС спустя более чем 3 года). У 22 больных впервые инициирована терапия бозентаном (Бозенекс®, «Сотекс», Россия), у 20 – перевод с оригинального бозентана (Траклир®, Astelion, Швейцария). Средний возраст пациентов в группе инициации терапии (1-я группа) составил 40,1±12,3 года, в группе переключения (2-я группа) – 42,5±13,4 года. В 1-й группе у 45% пациентов установлен ФК II, у 55% – ФК III; во 2-й группе – у 16% пациентов ФК I, у 58% – ФК II и у 26% – ФК III. На момент завершения лечения (24±2 нед) в 1-й группе была выявлена положительная динамика – 15% пациентов достигли ФК I, во 2-й группе – показатели функциональной активности сохранились на уровне таковых до переключения на препарат-генерик. К концу исследования в группе инициации терапии дистанция в ТбМХ увеличилась на 43 м ( $p<0,01$ ), в группе переключения также отмечался прирост дистанции, но изменения не достигли достоверности ( $p>0,05$ ).

При проведении эхокардиографии через 24 нед терапии в 1-й группе были выявлены: значительное снижение уровня

систолического ДЛА ( $p<0,05$ ), уменьшение площади правого предсердия ( $p<0,05$ ) по сравнению с исходным визитом. По данным катетеризации правых отделов сердца к окончанию исследования (24±2 нед) в группе инициации терапии наблюдались положительные изменения среднего ДЛА, среднего давления в правом предсердии и легочного сосудистого сопротивления. Остальные показатели центральной гемодинамики в этой группе и группе переключения не достигли статистической значимости. Особо следует отметить благоприятный профиль переносимости препарата Бозенекс®, который в данном исследовании был сопоставим с таковым у оригинального препарата. Наиболее частыми нежелательными явлениями в 1 и 2-й группах были головные боли (9,1 и 10% соответственно), инфекции верхних дыхательных путей (9,1 и 10%), назофарингит (4,5 и 5%) и приливы (9,1 и 5%). За весь период наблюдения транзиторное повышение уровня печеночных трансаминаз (аланин- и аспаргатаминотрансферазы) отмечалось у 9,1 и 5% пациентов в 1 и 2-й группах соответственно, что было сопоставимо с аналогичными показателями при лечении оригинальным бозентаном.

В заключение докладчица остановилась на Евразийских рекомендациях по лечению ЛАГ, отметив, что, согласно данному документу, бозентан имеет высокий уровень доказательности у этой категории больных:

- в качестве начальной монотерапии – класс I A у пациентов с ФК II и III и класс Ib C – у пациентов с ФК IV;
- в режиме последовательной комбинированной терапии (бозентан + риоцигуат) – класс I B у пациентов с ФК II и III и класс Ia C – у пациентов с ФК IV;
- в режиме последовательной комбинированной терапии (бозентан + ингаляционный илопрост) – класс Ib B у пациентов с ФК II и III и класс Ib C – у пациентов с ФК IV;
- в режиме последовательной комбинированной терапии (бозентан + силденафил) – класс Ib C у пациентов с ФК II–IV.

Бозентан показан для лечения ЛАГ II–IV ФК (Всемирная организация здравоохранения) с целью улучшения толерантности к физическим нагрузкам и клинических синдромов у взрослых и детей старше 1 года (начальная доза 62,5 мг 2 раза, рекомендуемая доза 125 мг 2 раза).

У больных с ИЛГ, ЛАГ, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани, синдромом Эйзенменгера, в 6 РКИ [1, 2, 4, 5, 17, 18] бозентан доказал способность улучшать толерантность к физическим нагрузкам и ФК, гемодинамические и эхокардиографические параметры, увеличивать время до наступления клинического ухудшения в сравнении с плацебо.

Препарат Бозенекс® («Сотекс», РФ), который имеет доказанную биоэквивалентность с оригинальным препаратом, зарегистрирован не только в России, но и странах Евразийского содружества (Беларусь, Казахстан), где уже накоплен опыт его успешного применения для лечения ЛАГ не только при ИЛГ, но и целом ряде ассоциированных форм ЛАГ.

## Литература/References

1. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary artery hypertension: A randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2001; 358: 1119–23.
2. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896–903.
3. Barst RJ, Ivy D, van Giersbergen PL et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Therapeutics* 2003; 73: 372–82.
4. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006; 114: 48–54.
5. Galie N, Rubin LJ, Jansa P et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomized, controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 2093–100.
6. Sitbon O, Gressin V, Speich R et al. Bosentan in pulmonary arterial hypertension associated with HIV infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1212–7.
7. Hughes RJ, Jais X, Bonderman D et al. Bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: efficacy at 1 year. *Eur Respir J* 2006; 28: 138–43.
8. Bonderman D, Nowotny R, Skoro-Sajer N et al. Bosentan Therapy for Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Chest* 2005; 128: 2599–603.
9. Provencher S, Sitbon O, Humbert M et al. Long-term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2006; 27: 589–95.
10. Williams MH, Das C, Handler CE et al. Systemic sclerosis associated pulmonary hypertension: improved survival in the current era. *Heart* 2006; 92: 926–32.
11. Rosenzweig EB, Ivy DD, Widlitz A et al. Effects of Long-Term Bosentan in Children With Pulmonary Arterial Hypertension. *JACC* 2005; 46 (4): 697–704.
12. Jais X, Ghofrani A, Hoeper MM et al. Bosentan for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Resp Crit Care Med* 2007; 173: A896.
13. Guillevin L, Gabrielli A, Peter H et al. Long-term effects of bosentan on quality of life (QoL), survival, safety and tolerability in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease (PAH-CTD). *Ann Rheum Dis* 2006; 65 (Suppl. 2): 392.
14. Keogh AM, McNeil KD, Wlodarczyk J et al. Quality of life in pulmonary arterial hypertension: improved and maintained with bosentan. *J Heart Lung Transplantation* 2007; 26: 181–7.
15. Galie N, Seeger W, Naeije R et al. Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 815–885.
16. Архипова О.А., Грацианская С.Е., Мартынюк Т.В. Оценка эффективности и безопасности первого российского генерического бозентана у пациентов с легочной артериальной гипертензией. Системные гипертензии. 2018; 15 (4): 53–8. [Arkipova O.A., Gratsianskaia S.E., Martyniuk T.V. Evaluation of the effectiveness and safety of patients with pulmonary arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2018; 15 (4): 53–8 (in Russian).]
17. McLaughlin V, Channick RN, Ghofrani H-A et al. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2015; 46: 405–13.
18. Hoeper MM, Leuchte H, Halank M et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2006; 28: 691–4.

# Доказательная база специфических легочных вазодилататоров у больных с врожденными пороками сердца

А.А. Шмальц, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России

**З**начение легочной гипертензии (ЛГ), ассоциированной с врожденными пороками сердца (ВПС), становится понятным, если посмотреть на обновленную классификацию ЛГ (2018 г.), в которой ВПС как причина ЛГ находятся в 4 из 5 основных разделов:

- легочная артериальная гипертензия (ЛАГ);
- ЛГ при заболеваниях левых отделов сердца;
- ЛГ при обструкции легочных артерий;
- ЛГ с неясными и/или мультифакторными механизмами [1].

В Европейских рекомендациях по терапии ЛАГ при ВПС 2015 г. говорится, что лечить ЛГ следует только при синдроме Эйзенменгера, а наилучшую доказательную базу при этом имеет бозентан (класс I В), что основано на результатах рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) BREATHE-5 [2], в то время как доказательная база других ЛАГ-специфических препаратов меньше (класс IIa С) [3].

В рекомендациях Европейского педиатрического сообщества по васкулярным заболеваниям легких (2019 г.) к показаниям к проведению ЛАГ-специфической терапии добавлена (помимо синдрома Эйзенменгера) ЛГ после операции Фонтена [4].

Эффективность специфической терапии при ЛАГ при малых/сопутствующих ВПС и ЛАГ после радикальной коррекции ВПС, которые патофизиологически и клинически схожи с идиопатической ЛАГ, показана в базовых РКИ ЛАГ-специфических препаратов, в которых пациенты этих двух групп составляли от 4 до 18% [5–11]. Так, субанализ РКИ PATENT-1 и 2 (n=45) продемонстрировал хорошую переносимость и эффективность риоцигуата у больных ЛАГ после радикальной коррекции ВПС [12]. В субанализе РКИ GRIPHON (n=110) селексипаг снижал риск прогрессирования ЛАГ/смертности на 42% vs плацебо в подгруппе больных с корригированными ВПС [13].

Эффективность специфической терапии при синдроме Эйзенменгера также была показана в целом ряде контролируемых [2, 14, 15] и неконтролируемых [16–20] исследований ЛАГ-специфических препаратов, среди которых почетное место занимает РКИ бозентана BREATHE-5.

В классическом исследовании BREATHE-5, включавшем 54 больных с синдромом Эйзенменгера, бозентан достоверно снижал легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) ( $p=0,038$ ) и увеличивал дистанцию в тесте 6-минутной ходьбы (Т6МХ) в сравнении с плацебо ( $p=0,008$ ) [2]. Кроме того, было показано увеличение дистанции Т6МХ у этой категории больных при долгосрочном применении бозентана: +61,3 м vs +33,2 м в группе плацебо.

Силденафил при синдроме Эйзенменгера имеет небольшую доказательную базу, в основном это неконтролируемые исследования [16–18].

Согласно данным ретроспективного одноцентрового РКИ (n=229), лечение ЛАГ-специфическими препаратами (73,5% пациентов получали бозентан, 25% – силденафил и 1,5% – эпопростенол) достоверно снижало кумулятивную летальность в сравнении с группой без ЛАГ-специфической терапии ( $p=0,015$ ) у больных с синдромом Эйзенменгера [21].

Недавний метаанализ (2019 г.), включавший 15 исследований (456 пациентов), среди которых было 4 РКИ, 6 проспективных и 5 ретроспективных исследований, показал, что у больных с синдромом Эйзенменгера ЛАГ-специфическая терапия в течение первого года после назначения улучшала дистанцию Т6МХ ( $p<0,001$ ), функциональный класс – ФК ( $p<0,001$ ) и индекс одышки по Боргу ( $p<0,001$ ), а также снижала среднее давление в легочной артерии – ДЛА ( $p<0,001$ ) и ЛСС ( $p=0,008$ ) [22]. Однако если взять более длительный срок, то здесь доказатель-

ная база накоплена только для бозентана. При пролонгированном лечении бозентан повышал дистанцию Т6МХ ( $p<0,001$ ) и ФК ( $p=0,006$ ) [23].

Эти данные совпадают с результатами еще одного метаанализа (17 исследований, 1 РКИ, 456 больных) бозентана у пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ВПС, без разделения на подгруппы ЛАГ при ВПС, в котором показано, что терапия бозентаном в течение менее 6 мес улучшала дистанцию Т6МХ и ФК по Всемирной организации здравоохранения, но не влияла на индекс одышки по Боргу и сатурацию кислорода в покое ( $SpO_2$ ), однако при пролонгированном лечении улучшались не только дистанция Т6МХ и ФК по Всемирной организации здравоохранения, но и  $SpO_2$  и частота сердечных сокращений [23].

Согласно данным метаанализа исследований препаратов для лечения ЛАГ-ВПС у взрослых без разделения на подгруппы ЛАГ при ВПС, риоцигуат, бозентан, эпопростенол и силденафил улучшали функциональные возможности и гемодинамические показатели пациентов с ЛАГ при ВПС [24]. Следует заметить, что, к сожалению, во всех этих исследованиях не изучалось влияние ЛАГ-специфической терапии на смертность.

Что касается целесообразности применения ЛАГ-специфической терапии у больных с ВПС и лево-правым сбросом крови, то, с одной стороны, такая терапия позволяет добиться снижения ЛСС, создавая условия для оперативного лечения, снизить вероятность легочно-гипертензивных кризов в раннем послеоперационном периоде (при коротком курсе) [25–27], улучшить функциональное состояние и качество жизни неоперабельных больных [28]. Однако, с другой стороны, остаются опасения в отношении увеличения артерио-венозного сброса и возможного потенцирования развития легочно-сосудистой болезни (при длительном применении) [27].

Сегодня набирает силу подход treat-and-gerait, когда у больных с «пограничной» ЛАГ-ВПС проводят короткий курс ЛАГ-специфической терапии с последующей хирургической коррекцией ВПС. Такой подход может быть рассмотрен (класс IIb С) согласно Европейским рекомендациям по педиатрической ЛГ (2019 г.) [29], однако «пока не является доказанным», согласно материалам 6-го Всемирного симпозиума по ЛГ (2018 г.) [1]. В то же время у детей с ЛГ, если пациент признан неоперабельным, рекомендуется в качестве последней попытки краткосрочный курс ЛАГ-специфической терапии, что позволяет часть больных перевести в операбельное состояние [29].

Далее докладчик перешел к терапии ЛГ при сложных пороках, в частности сегментарной ЛГ, отметив, что в последнее время накапливаются доказательства, что ЛАГ-специфическая терапия, в первую очередь бозентан и силденафил, может быть эффективной и у этой категории больных [30, 31].

Есть еще одна группа сложных ВПС – пороки с унивентрикулярной гемодинамикой, при которых выполняется многоэтапная хирургическая коррекция с операцией Фонтена на последнем этапе (полный обход правых отделов сердца, когда венозная кровь из полых вен перенаправляется напрямую в легочную артерию). Здесь низкое ЛСС имеет критически важное значение для гемодинамики по принципу Фонтена. Выживаемость при таком лечении составляет 90% через 15 лет, при этом 80% больных относятся к ФК I и II [31]. В то же время при операции Фонтена создаются предпосылки для повышения ЛСС, что, с одной стороны, может приводить к венозной гипертензии с последующим развитием гидроторакса, белководефицитной энтеропатии, отекам и застойной сердечной недостаточности, а с другой – к недостаточной преднагрузке системного желудочка и уменьшению сердечного выброса (СВ).

С целью уменьшения ЛСС может быть использована ЛАГ-специфическая терапия, и здесь бозентан имеет наибольшую доказательную базу [32–37]. Было показано, что у больных со сложными ВПС после операции Фонтена бозентан улучшал ФК и систолическую функцию системного желудочка [32], уменьшал частоту развития артерио-венозных фистул и белково-дефицитной энтеропатии, увеличивал дистанцию Т6МХ [33]. В РКИ ТЕМРО (n=75, завершили 69), лечение бозентаном в течение 14 нед повышало пиковое потребление кислорода при физической нагрузке после операции Фонтена в сравнении с плацебо: прирост 1,99 vs 0,50 мл/(кг мин) соответственно (относительный риск 1,39, 95 ДИ 0,18–2,59,  $p=0,0245$ ) [35]. Кроме того, у больных, получавших бозентан, наблюдалась тенденция к улучшению ФК без значимых побочных эффектов и гепатотоксичности. В исследовании G. Derk и соавт. (2015 г.) бозентан у больных после операции Фонтена достоверно увеличивал дистанцию Т6МХ ( $p=0,03$ ) и СВ ( $p=0,03$ ) и улучшал ФК [36]. Следует отметить, что в настоящее время бозентан – единственный препарат ЛАГ-специфической терапии, для которого у пациентов после операции Фонтена выполнен метаанализ РКИ и было показано снижение ФК по NYHA на 0,4 [37]. Исследование, проведенное в ФГБНУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева», показало, что бозентан в раннем периоде после операции Фонтена у больных с исходной ЛАГ значительно снижал продолжительность и объем плевральной транссудации в сравнении с традиционной терапией ( $p<0,05$ ).

Силденафил также имеет некоторую доказательную базу у больных со сложными ВПС после операции Фонтена. В частности, показано, что силденафил достоверно увеличивал пиковое потребление кислорода при физической нагрузке, легочный кровоток и СВ ( $p<0,05$ ) [38], а также уменьшал тяжесть белково-дефицитной энтеропатии, пластического бронхита [39], улучшал эффективность дыхания (снижал частоту дыхания и минутную вентиляцию легких) [40]. В более поздних исследованиях однократный прием силденафила после операции Фонтена снижал ЛСС в покое ( $p=0,012$ ) и при физической нагрузке ( $p=0,006$ ), повышал сердечный индекс в покое ( $p=0,012$ ) и при физической нагрузке ( $p=0,0001$ ) по сравнению с контрольной группой [41]; прием силденафила в течение 3 мес привел к снижению ЛСС ( $p<0,001$ ), увеличению дистанции Т6МХ ( $p<0,01$ ) и снижению ФК ( $p<0,05$ ) [42]. В то же время в исследовании J. Collins и соавт. (2017 г.) показано, что рутинное, превентивное назначение силденафила в раннем периоде после операции Фонтена у больных с исходно низким ДЛА и ЛСС не приводит к улучшению клинического течения – объема и длительности плевральной транссудации и времени пребывания в стационаре в сравнении с группой пациентов, не принимавших силденафил [43].

На сегодня существует одно исследование мацитентана (n=8), показавшее, что терапия мацитентаном в течение 6 мес вызывала снижение ЛСС ( $p<0,01$ ) и повышение сердечного индекса ( $p=0,03$ ) [44], и одно исследование амбризентана (n=28, завершили исследование 19), в котором терапия амбризентаном в течение 12 нед приводила к повышению пикового потребления кислорода ( $p=0,05$ ) и снижению отношения эквивалента вентиляции ( $=0,019$ ) [45] у пациентов после операции Фонтена.

Также проведено 1 РКИ илопроста после операции Фонтена (n=18, завершили исследование 15), в котором показано, что однократная ингаляция илопроста способна вызывать уве-

личение кислородного пульса и пикового потребления кислорода на пиковой физической нагрузке по сравнению с контрольной группой [46].

Таким образом, если проследить эволюцию показаний к ЛАГ-специфической терапии после операции Фонтена, то можно заметить, что, если в Европейских рекомендациях (2015 г.) [3] обращалось внимание, что рабочая группа знает о наличии этой группы заболеваний, при которых легочно-сосудистая болезнь вероятна, ЛАГ-специфическая терапия нужна, но доказательная база еще недостаточна, то в рекомендациях Европейского педиатрического сообщества (2016 и 2019 гг.) уже сказано, что детей и подростков после операции Фонтена следует рассматривать как кандидатов на целевую терапию ЛГ (класс Па–b C) [4]. Сегодня ожидается, что по результатам метаанализа бозентана [37] и будущих исследований будут сформулированы рекомендации с высоким классом и уровнем (I A?) доказательности.

Затем автор остановился на целесообразности ЛАГ-специфической терапии у больных с унивентрикулярной гемодинамикой и противопоказаниями к гемодинамической коррекции функционально единственного желудочка сердца ввиду ЛАГ (при умеренном врожденном стенозе легочной артерии и/или после суживания легочной артерии), отметив, что у этой категории пациентов существует та же проблема, что и при некорригированных ВПС с бивентрикулярной гемодинамикой. С одной стороны, ЛАГ-специфическая терапия будет способствовать снижению ЛСС, ДЛА и повышать возможность гемодинамической коррекции [42]. С другой – при длительном применении такой терапии возможны прогрессирование легочно-сосудистой болезни и увеличение объемной преднагрузки единственного желудочка и даже ускорение его дисфункции [47].

В заключение докладчик привел рекомендации по медикаментозной терапии ЛАГ при ВПС (ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ, 2020), основанные на результатах всех перечисленных исследований:

- ЛАГ-специфическая терапия рекомендована больным:
    - 1) с синдромом Эйзенменгера;
    - 2) с резидуальной ЛАГ после радикальной бивентрикулярной коррекции ВПС;
    - 3) с ЛАГ при малых/сопутствующих дефектах;
    - 4) с ЛАГ и/или недостаточностью кровообращения после операции Фонтена или двунаправленного кавопульмонального анастомоза без дополнительного источника легочного кровотока и отсутствии дисфункции системного желудочка (класс I B).
  - При отрицательном тесте на вазореактивность ЛАГ-специфическая терапия может быть рассмотрена у больных:
    - 1) 3Б гемодинамической группы с постстрикспидальными дефектами и сложными ВПС;
    - 2) после паллиативного суживания легочной артерии или открытого артериального протока;
    - 3) с функционально единственным желудочком сердца при противопоказаниях к операциям «обхода» правых отделов сердца ввиду ЛАГ;
    - 4) с сегментарной ЛАГ (большие аорто-легочные артерии без стенозирования и др.) при сложных ВПС (класс II-b C).
- Постоянная ЛАГ-специфическая терапия противопоказана неоперированным больным 1–3Б гемодинамических групп, имеющим положительный тест на вазореактивность (класс III C).

## Литература/References

1. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53 (1). DOI: 10.1183/13993003.01913-2018
2. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA et al. Bosentan Therapy in Patients With Eisenmenger Syndrome: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Circulation* 2006; 114: 48–54.
3. Galie N, Humbert M, Vachiery JL et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): En-

dorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPCC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016; 37 (1): 67–119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317

4. Hansmann G, Koestenberger M, Alastalo TP et al. 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension: The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEPCC, ESPR and ISHLT. *J Heart Lung Transplant* 2019; 38 (9): 879–901. DOI: 10.1016/j.healun.2019.06.022

- [Рекомендации Европейского педиатрического сообщества по вазкуляриям заболеванием легких. 2016 (in Russian).]
- Galie N et al. Treatment of Patients With Mildly Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension With Bosentan (EARLY Study): A Double-Blind, Randomised Controlled Trial. *Lancet* 2008; 371: 2093–100.
  - McLaughlin V et al. Bosentan Added to Sildenafil Therapy in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Eur Respir J* 2015; 46: 405–13.
  - Torbicki A et al. Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353 (20): 2148–57. DOI: 10.1056/NEJMoa050010
  - Simonneau G et al. Addition of Sildenafil to Long-Term Intravenous Epoprostenol Therapy in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2008; 149: 521–30.
  - Pulido T et al. Macitentan and Morbidity and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 809–18.
  - Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F et al. Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369 (4): 330–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1209655
  - Beghetti M, Channick RN, Chin KM et al. Selexipag Treatment for Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Congenital Heart Disease After Defect Correction: Insights From the Randomised Controlled GRIPHON Study. *Eur J Heart Fail* 2019; 21 (3): 352–9. DOI: 10.1002/ehf.1375
  - Rosenkranz S, Ghofrani HA, Beghetti M et al. Riociguat for Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Congenital Heart Disease. *Heart* 2015; 101 (22): 1792–9. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-307832
  - Beghetti M, Channick RN, Chin KM et al. Selexipag treatment for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease after defect correction: insights from the randomised controlled GRIPHON study. *Eur J Heart Fail* 2018. DOI: 10.1002/ehf.1375
  - Galie N et al. Evaluation of macitentan in patients with Eisenmenger syndrome: Results from the randomised controlled MAESTRO study. *Eur Heart J* 2017; 38 (Suppl 1): P5462. [https://academic.oup.com/eurheartj/article/38/suppl\\_1/ehx493.P5462/4086822](https://academic.oup.com/eurheartj/article/38/suppl_1/ehx493.P5462/4086822)
  - Singh TP, Rohit M, Grover A et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. *Am Heart J* 2006; 151 (4): 851.e1–5. DOI: 10.1016/j.ahj.2005.09.006
  - Sun YJ, Yang T, Zeng WJ et al. Impact of sildenafil on survival of patients with Eisenmenger syndrome. *J Clin Pharmacol* 2013; 53 (6): 611–8.
  - Garg N, Tripathy N, Sinha N. Comparative efficacy of sildenafil in Eisenmenger's syndrome secondary to atrial septal defect versus ventricular septal defect: a cardiac catheterisation follow-up study. *Cardiol Young* 2011; 21 (6): 631–8. DOI: 10.1017/s104795111000497
  - Zhang Z-N, Jiang X, Zhang R et al. Oral sildenafil treatment for Eisenmenger syndrome: a prospective, open-label, multicentre study. *Heart* 2011; 97 (22): 1876–81. DOI: 10.1136/heartjnl-2011-300344
  - Zuckerman WA, Leaderer D, Rowan CA et al. Ambrisentan for Pulmonary Arterial Hypertension Due to Congenital Heart Disease. *Am J Cardiol* 2011; 107 (9): 1381–5. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.12.051
  - Min Ku Cho, Kyoung Im Cho, Kwang Soo Cha et al. Effects of Long-Term Iloprost Treatment on Right Ventricular Function in Patients With Eisenmenger Syndrome. *J Cardiol* 2017; 69 (5): 741–6. DOI: 10.1016/j.jjcc.2016.07.002
  - Dimopoulos K, Inuzuka R, Goletto S et al. Improved Survival Among Patients With Eisenmenger Syndrome Receiving Advanced Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation* 2010; 121 (1): 20–5. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.883876
  - Li Q, Kuang HY, Wu YH et al. What is the position of pulmonary arterial hypertension-specific drug therapy in patients with Eisenmenger syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2019; 98 (20): e15632. DOI: 10.1097/md.00000000000015632
  - Kuang HY, Wu YH, Yi QJ et al. The efficiency of endothelin receptor antagonist bosentan for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97 (10): e0075. DOI: 10.1097/MD.00000000000010075
  - Varela DL, Teleb M, El-Mallah W. Advanced therapies for the management of adults with pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease: a systematic review. *Open Heart* 2018; 5 (1): e000744. DOI: 10.1136/openhrt-2017-000744
  - Kozlik-Feldman R et al. Pulmonary Hypertension in Children With Congenital Heart Disease (PAH-CHD, PPHVD-CHD). Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Treatment of Paediatric Pulmonary Hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, Endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* 2016; 102: ii42–ii48.
  - Abman SH et al. Pediatric Pulmonary Hypertension: Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation* 2015; 132 (21): 2148–57.
  - Бокерия Л.А., Горбачевский С.В., Шмальц А.А. Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с врожденными пороками сердца у взрослых. Методическое пособие. М.: НЦССХ им. А.Н.Бакулева, 2016; с. 833–50.
  - [Bokeria L.A., Gorbachevsky S.V., Shmalts A.A. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart defects in adults. Toolkit. Moscow: NTSSSKh im. A.N.Bakuleva, 2016; p. 833–50 (in Russian).]
  - Горбачевский С.В., Шмальц А.А., Плотникова Л.Р. Легочная гипертензия у детей с врожденными пороками сердца. М., 2018. [Gorbachevsky S.V., Shmalts A.A., Plotnikova L.R. Pulmonary hypertension in children with congenital heart defects. Moscow, 2018 (in Russian).]
  - Hansmann G, Koestenberger M, Alastalo T-P et al. 2019 Updated Consensus Statement on the Diagnosis and Treatment of Pediatric Pulmonary Hypertension. The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEP, ESPR and ISHLT. *J Heart Lung Transplantation* 2019. DOI: 10.1016/j.healun
  - Lim ZS, Vettukattil JJ, Salmon AP et al. Sildenafil therapy in complex pulmonary atresia with pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2008; 129 (3): 339–43. DOI: 10.1016/j.ijcard.2007.08.016
  - Hosein RB, Clarke AJ, McGuirk SP et al. Factors influencing early and late outcome following the Fontan procedure in the current era. The 'Two Commandments'? *Eur J Cardiothorac* 2007; 31 (3): 344–53.
  - Bowater SE, Weaver RA, Thorne SA, Clift PF. The safety and effects of bosentan in patients with a Fontan circulation. *Congenital Heart Dis* 2012; 7 (3): 243–9.
  - Shang XK, Li YP, Liu M et al. Efficacy of Endothelin Receptor Antagonist Bosentan on the Long-Term Prognosis in Patients After Fontan Operation. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2013; 41 (12): 1025–8.
  - Schuuring MJ, Vis JC, van Dijk AP et al. Impact of bosentan on exercise capacity in adults after the Fontan procedure: a randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2013; 15 (6): 690–8.
  - Hebert A, Mikkelsen UR, Thilen U et al. Bosentan improves exercise capacity in adolescents and adults after Fontan operation: the TEMPO (treatment with endothelin receptor antagonist in Fontan patients, a randomized, placebo-controlled, double-blind study measuring peak oxygen consumption) study. *Circulation* 2014; 130 (23): 2021–30.
  - Derk G, Houser L, Miner P et al. Efficacy of Endothelin Blockade in Adults with Fontan Physiology. *Congenital Heart Dis* 2015; 10 (1): E11–E16.
  - Shang XK, Lu R, Zhang X et al. Efficacy of Bosentan in patients after Fontan procedures: a double-blind, randomized controlled trial. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2016; 36 (4): 534–40. DOI: 10.1007/s11596-016-1621-8
  - Giardini A, Balducci A, Specchia S et al. Effect of sildenafil on haemodynamic response to exercise and exercise capacity in Fontan patients. *Eur Heart J* 2008; 29 (13): 1681–7. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn215>
  - Reinhardt Z, Uzun O, Bhole V et al. Sildenafil in the management of the failing Fontan circulation. *Cardiol Young* 2010; 20 (5): 522–5. DOI: 10.1017/S1047951110000648
  - Ciliberti P, Giardini A. Impact of oral chronic administration of sildenafil in children and young adults after the Fontan operation. *Future Cardiol* 2011; 7 (5): 609–12. DOI: 10.2217/fca.11.52
  - Van De Bruaene A, La Gerche A, Claessen G et al. Sildenafil Improves Exercise Hemodynamics in Fontan Patients. *Circulation: Cardiovascular Imaging* 2014; 7 (2): 265–73. DOI: 10.1161/circimaging.113.001243
  - Mori H, Park IS, Yamagishi H et al. Sildenafil reduces pulmonary vascular resistance in single ventricular physiology. *Int J Cardiol* 2016; 221: 122–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.322>
  - Collins JLG, Law MA, Borasino S et al. Routine Sildenafil Does Not Improve Clinical Outcomes After Fontan Operation. *Pediatr Cardiol* 2017; 38 (8): 1703–8. DOI: 10.1007/s00246-017-1716-4
  - Agnoletti G, Gala S, Ferroni F et al. Endothelin inhibitors lower pulmonary vascular resistance and improve functional capacity in patients with Fontan circulation. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 2017; 153 (6): 1468–75. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2017.01.051
  - Cedars AM, Saef J, Peterson LR et al. Effect of Ambrisentan on Exercise Capacity in Adult Patients After the Fontan Procedure. *Am J Cardiol* 2016; 117 (9): 1524–32. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.02.024
  - Rhodes J, Ubeda-Tikkanen A, Clair M et al. Effect of inhaled iloprost on the exercise function of Fontan patients: a demonstration of concept. *Int J Cardiol* 2013; 168 (3): 2435–40. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.03.014
  - Dimopoulos K, Wort SJ, Gatzoulis MA. Pulmonary hypertension related to congenital heart disease: a call for action. *Eur Heart J* 2014; 35 (11): 691–700. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh437>
  - Yamamura K, Nagata H, Ikeda K et al. Efficacy of bosentan therapy for segmental pulmonary artery hypertension due to major aortopulmonary collateral arteries in children. *Int J Cardiol* 2016; 161 (1): e1–e3.

## Системные аутоиммунные ревматические заболевания и кардиоваскулярная патология. Ответы на актуальные вопросы

Кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России **А.А. Клименко** посвятила свое выступление системным аутоиммунным ревматическим заболеваниям (САРЗ), отметив, что, по данным исследований последних лет, ведущей причиной снижения продолжительности жизни пациентов с САРЗ являются кардиоваскулярные осложнения, связанные с атеросклеротическим поражением сосудов и тромбозами [1, 2]. В этой связи большое значение приобретают ответы на вопросы, возникающие в практике, в том числе в совместной практике кардиолога и ревматолога:

1. Своевременная диагностика поражения сердца и назначение лечения.

2. Проблема легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) при САРЗ.

3. Другая сосудистая патология: синдром Рейно и дигитальные язвы.

Поражения сердечно-сосудистой системы (ССС) при САРЗ могут проявляться в виде:

- нарушения ритма и проводимости;
- поражения клапанных структур;
- поражения миокарда;
- поражения перикарда;
- сосудистых нарушений.

Одним из наиболее актуальных сосудистых поражений при САРЗ, объединяющих усилия кардиолога и ревматолога, является ЛАГ. В структуре ЛАГ при САРЗ основное место принадлежит системной склеродермии – ССД (75%), затем идут си-

---

стемная красная волчанка (8–19%), смешанные заболевания соединительной ткани – СмЗСТ (8–9%), ревматоидный полиартрит (3–5%) и реже, но они также очень важны – дерматополимиозит (4%) и синдром Шегрена (1%).

По данным метаанализа примерно 25% смертельных случаев, связанных с ССД, обусловлены сердечными причинами, а клинически выраженное поражение сердца при ССД ассоциируется с неблагоприятным прогнозом (летальность до 70% в ближайшие 5 лет). Поражение сердца при ССД может затрагивать миокард (83–90%), эндокард (18–35%) и перикард (13–21%). Выделяют:

- 1) первичную болезнь сердца/кардиомиопатию при ССД (ССД-КМ), которая включает миокардит, в том числе аутоиммунный; фиброз миокарда с развитием кардиомиопатии с диастолической/систолической дисфункцией, приводящей к легочной гипертензии 2-й группы (венозной); эндокардит; нарушения ритма и проводимости; перикардит;
- 2) вторичные поражения сердца при ССД, которые обусловлены ЛАГ, интерстициальным заболеванием легких, сопутствующей кардиоваскулярной патологией (ишемическая болезнь сердца – ИБС, артериальная гипертензия, атеросклероз) и др.

Предположительные механизмы поражения ССС при ССД связаны с патогенезом самого заболевания и включают:

- ишемическое повреждение интрамуральных сосудов с развитием фибриноидного некроза, фиброза и гипертрофии интимы с сужением просвета;
- линейные некрозы кардиомиоцитов вследствие преходящих спазмов сосудов (локальный синдром Рейно);
- изменения макрососудистого звена (коронарных артерий) в развитии и прогрессировании патологии сердца.

В реальной клинической практике задачу выявления поражений ССС у пациентов с ССД чаще всего приходится решать врачу общей практики, ревматологу, иногда пульмонологу (исключение других причин одышки), реже – кардиологу. Диагностический алгоритм включает выявление общих симптомов («красных флажков») поражения ССС (одышка, ортопноэ, сердечбиение, пре/синкопы) и специальную оценку (специфические симптомы ССД и наличие в анамнезе синдрома Рейно, уплотнения кожи, дигитальных язв и др.). Существует прямая связь между выраженностью симптомов ССД и степенью поражения ССС, поэтому своевременная диагностика ССД-КМ и макроваскулярных поражений/ИБС у этой категории больных крайне важна. Сегодня существует большой арсенал методов диагностики, позволяющий решить эту задачу.

Среди таких методов – радионуклидная диагностика, включающая:

- сцинтиграфию миокарда;
- однофотонную эмиссионную компьютерную томографию;
- позитронно-эмиссионную томографию.

Методика однофотонной эмиссионной компьютерной томографии позволяет количественно оценить дефекты перфузии миокарда, движение миокарда, дисфункцию желудочков при диффузной ССД, что существенно облегчает постановку диагноза и дифференциальную диагностику кардиоваскулярных поражений при диффузной ССД. Также используют магнитно-резонансную томографию, позволяющую уже на ранних стадиях выявить миокардит, в том числе аутоиммунный, у пациентов с ССД.

Существует алгоритм ведения пациентов с ССД и поражением сердца, который включает:

- При ССД-КМ:
    - базисную терапию ССК: иммуносупрессию (глюкокортикостероиды, цитостатики);
    - антиаритмическую терапию (медикаментозную, установку пейсмекера, проведение аблации);
    - ЛАГ-специфическую терапию в случае ЛАГ.
  - При макрососудистых поражениях/ИБС:
    - фармакотерапию с воздействием на прогноз (ацетилсалициловая кислота, статины, ингибиторы ангиотензинпре-
-

вращающего фермента, диуретики, антиангинальные препараты и др.);

- воздействие на традиционные факторы риска (контроль массы тела, артериального давления, глюкозы крови, отказ от курения);
- интервенционные методы лечения (при необходимости, как в обычной практике).

Наряду с этим принципиальное значение у больных с ССД и поражением ССС имеет своевременное использование двухступенчатого алгоритма DETECT для раннего выявления признаков ЛАГ и определения показаний к катетеризации правых отделов сердца.

Согласно данным регистра REVEAL прогноз пациентов с ЛАГ-СЗСТ значительно хуже, чем при идиопатической ЛАГ: выживаемость в течение года составляет 86 и 93% при ЛАГ-СЗСТ и идиопатической ЛАГ соответственно.

На сегодняшний день существует 5 классов препаратов для ЛАГ-специфической терапии, направленных на разные терапевтические мишени: блокаторы кальциевых каналов, антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ), ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, стимуляторы гуанилатциклазы, аналоги простагландина и антагонисты рецепторов простагландина. Современный алгоритм ведения больных ЛАГ основан на оценке риска летального исхода и предусматривает как монотерапию, так и комбинированную терапию, в том числе при ЛАГ-ССД. Разработаны Европейские рекомендации как по стартовой, так и последовательной специфической ЛАГ-терапии (2019 г.), которые основаны на большом числе рандомизированных контролируемых исследований и являются гордостью кардиологического сообщества.

Достойное место в ЛАГ-специфической терапии занимает АРЭ бозентан, имеющий наилучшую доказательную базу при лечении легочной гипертензии (о чем много было сказано в двух предыдущих докладах).

Далее автор обратила внимание слушателей на то, что сегодня предлагается проводить оценку фенотипа пациентов с ЛАГ, что будет способствовать лучшему пониманию популяции пациентов, которые объединены важными клиническими характеристиками и которые по-разному могут отвечать на ЛАГ-специфическую терапию [3]. Например, если для лимитированной формы ССД характерно превалирование васкулопатий, прогрессирование ЛАГ, то для диффузной ССД – преимущественно прогрессирование интерстициального заболевания легких и, на втором месте, ЛАГ.

В действующих рекомендациях Ассоциации ревматологов России и Рекомендациях Европейской противоревматической лиги по лечению ССД уделяется внимание особенностям ведения больных с ССД и кардиоваскулярной патологией, включая ЛАГ-ССД, и привлекается внимание к фенотипам па-

циентов с ССД [4, 5]. В частности, сказано, что пациенты с САРЗ/ССД имеют и другую сосудистую патологию (синдром Рейно, дигитальные язвы), представляя собой особый фенотип, который часто имеют также ЛАГ и тяжелые сосудистые поражения, ассоциированные с ССД.

Согласно данным Российского регистра, большая доля больных с ЛАГ в качестве ЛАГ-специфической терапии получают АРЭ, среди которых бозентан занимает 2-е место по частоте назначения после силденафила – 31,6 и 54,5% соответственно [6]. С точки зрения ревматолога такое назначение у пациентов с ССД и поражением ССС совершенно оправдано, поскольку позволяет не только уменьшить скорость прогрессирования ЛАГ, но и воздействовать на прогрессирование феномена Рейно и формирование дигитальных язв. В рекомендациях Ассоциации ревматологов России по ведению больных с ССД, синдромом Рейно без дигитальных язв применение АРЭ не предусмотрено, однако сегодня уже получены доказательства того, что применение бозентана в течение 6 мес в дозе 62,5 мг/сут при дигитальных язвах и синдроме Рейно способствует улучшению микроциркуляции и тканевой перфузии в сосудах кожи, заживлению язв и уменьшению количества новых язв [7, 8]. Это позволило рекомендовать ингибиторы эндотелина-1 – бозентан 62,5 мг 2 раза в день, далее 125 мг 2 раза в день (А для предупреждения, В для заживления) в составе комбинированной терапии у пациентов с дигитальными язвами.

Таким образом, на основании изложенного можно дать ответы на вопросы, поставленные в начале данного доклада:

1. Существующий алгоритм диагностики поражения сердца и современные инструментальные методы исследования позволяют четко верифицировать поражение сердца при САРЗ.
2. Специфическая терапия ЛАГ значительно улучшает качество жизни и прогноз пациентов с ЛАГ-САРЗ.
3. Место бозентана также определено как в лечении ЛАГ, несмотря на то, что он перестал быть препаратом выбора 1-й линии, так и в лечении другой сосудистой патологии – синдрома Рейно и дигитальных язв при САРЗ.

В заключение были озвучены проблемы, которые с точки зрения ревматологов существуют сегодня в ведении больных с ЛАГ-СЗСТ:

- Необходимо повысить заинтересованность врача-ревматолога в контроле состояния больного с САРЗ и ЛАГ.
- Проблема межклассового взаимодействия лекарственных препаратов (генно-инженерно-биологические препараты, цитостатики и ЛАГ-специфическая терапия).
- Необходимо врачу-ревматологу представить маршрутизацию больного ЛАГ.
- Нет регистра, учета больных ЛАГ-СЗСТ, что значительно снижает качество оказания помощи больным данной категории.

## Литература/References

1. Onat A, Direskeneli H. Excess cardiovascular risk in inflammatory rheumatic diseases: pathophysiology and targeted therapy. *Curr Pharm Des* 2012; 18 (11): 1465–77. DOI: 10.2174/138161212799504740
2. Попкова Т.В. и др. Атеросклероз при ревматических заболеваниях. В кн.: Ревматология: национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. [Popkova T.V. et al. Atherosclerosis in rheumatic diseases. In: *Rheumatology: national manual*. Ed. E.L. Nasonova, V.A. Nasonov. M.: GEOTAR-Media, 2008 (in Russian).]
3. Hoepfer MM, Apitz C, Grünig E et al. Targeted therapy of pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol* 2018; 272S: 37–45. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.08.082
4. Рекомендации Ассоциации ревматологов России по лечению ССД. 2016. [Rekomendatsii Assotsiatsii revmatologov Rossii po lecheniiu SSD. 2016. (in Russian).]
5. Рекомендации Европейской противоревматической лиги по лечению ССД. [Rekomendatsii Evropeiskoi protivorevmaticheskoi ligi po lecheniiu SSD (in Russian).]
6. Chazova I.E., Arkhipova O.A., Martynyuk T.V. Pulmonary arterial hypertension in Russia: six-year observation analysis of the National Registry. *Ter Arkh* 2019; 91 (1): 24–31. DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000024
7. Hamaguchi Y, Sumida T, Kawaguchi Y et al. Safety and tolerability of bosentan for digital ulcers in Japanese patients with systemic sclerosis: Prospective, multicenter, open-label study. *J Dermatol* 2017; 44 (1): 13–7. DOI: 10.1111/1346-8138.13497
8. Matucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE et al. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 (1): 32–8. DOI: 10.1136/ard.2010.130658

Симпозиум при поддержке компании «Сотекс».  
Symposium sponsored by “Sotex”.



# Новые возможности снижения сердечно-сосудистого риска в Российской Федерации

Для цитирования: VIII Евразийский конгресс кардиологов. Обзор симпозиумов. Новые возможности снижения сердечно-сосудистого риска в Российской Федерации. Системные гипертензии. 2020; 17 (2): 91–97. DOI: 10.26442/2075082X.2020.2.200237

## New opportunities for reducing cardiovascular risk in the Russian Federation

For citation: VIII Eurasian Congress of Cardiology. Overview of symposiums. New opportunities for reducing cardiovascular risk in the Russian Federation. Systemic Hypertension. 2020; 17 (2): 91–97. DOI: 10.26442/2075082X.2020.2.200237

## Антигипертензивная терапия в первичной профилактике инсульта

Профессор кафедры терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, доктор медицинских наук **О.Д. Остроумова** начала свой доклад с освещения факторов риска развития инсульта, связанных с артериальной гипертензией (АГ), которые включают:

- уровень артериального давления – АД (систолическое АД – САД, изолированная систолическая гипертензия – ИСГ, ночное АД);
- высокую активность ренина;
- поражение органов-мишеней;
- высокое АД в утренние часы;
- гипертонические кризы;
- высокую вариабельность АД.

Исходя из важности САД, очевидна необходимость его контроля. Показано, что снижение САД в среднем на 12–13 мм рт. ст. приводит к снижению риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) на 21%, инсульта – на 37%, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – на 25%, общей смертности – на 13% [1, 2]. Более того, снижение САД даже на 2 мм рт. ст. уменьшает риск развития фатального инсульта на 10% [3].

Наиболее опасной в отношении развития инсульта является ИСГ, а препараты терапии первого ряда для ИСГ – диуретики и антагонисты кальция (АК). Прямых сравнений между этими двумя группами не проводилось, однако в исследовании Syst-Eur наилучшие результаты в снижении риска инсультов показал дигидропиридиновый АК [3]. В исследовании TOMHS лидер класса амлодипин демонстрировал выраженный церебропротективный эффект за счет отличного и, главное, стойкого антигипертензивного эффекта: снижение диастолического АД (ДАД) на 12,2 мм рт. ст. от исходных показателей ( $p < 0,01$  vs плацебо). Через 4 года наблюдения наибольшая доля больных, сохранявших целевые показатели АД и не требовавших смены схемы терапии, была в группе, получавшей монотерапию амлодипином в сравнении с другими препаратами (эналаприл, хлорталидон, доксазалин и ацебутолол) [4].

В 2018 г. приняты новые европейские [5], а в 2019 г. российские [6] рекомендации по лечению АГ, в которых постулируется стратегия одной таблетки, т.е. назначение фиксированной комбинации уже со старта антигипертензивной терапии у подавляющего числа пациентов с АГ. Во многом такой под-

ход обусловлен тем, что назначение терапии фиксированной комбинацией увеличивает приверженность лечению. Так показано, что при лечении фиксированной комбинацией амлодипин + рамирил число пациентов, не пропускающих прием препарата, увеличилось в 2 раза в сравнении с группой, принимавшей свободную комбинацию: 80,4% vs 45,5% соответственно [7]. Преимущества фиксированной комбинации амлодипин + рамирил (Эгипрес®) заключаются в том, что она позволяет уменьшить кратность приема, количество таблеток и частоту побочных эффектов.

Сегодня на фармацевтическом рынке присутствует достаточно большое количество фиксированных комбинаций для антигипертензивной терапии. Какой препарат лучше? После опубликования результатов исследования ASCOT в 2005 г. большой интерес вызывает комбинация дигидропиридиновый АК + ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) [8]. В данном исследовании комбинация амлодипин + ИАПФ продемонстрировала достоверно более выраженное снижение САД и ДАД: среднее различие 2,7 и 1,9 мм рт. ст. соответственно в сравнении с комбинацией ателолол + тиазид, что сопровождалось уменьшением риска развития инсультов на 23% в группе амлодипин + ИАПФ (отношение рисков 0,77 [0,66–0,89],  $p = 0,0003$ ) [8]. Среди преимущественных показаний/фокусных больных к назначению комбинации ИАПФ и АК:

- ИБС.
- Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ).
- Атеросклероз сонных и коронарных артерий.
- Дислипидемия.
- Сахарный диабет (СД).
- Метаболический синдром.
- Пожилые пациенты.
- ИСГ.

Фиксированная комбинация дигидропиридиновый АК+ИАПФ, в частности Эгипрес®, позволяет сочетать в одной таблетке достоинства препаратов двух разных классов – нефропротекция, лечение хронической сердечной недостаточности (ХСН), венодилатация (рамирил) и лечение атеросклероза, ИБС и отеков – артериодилатация (амлодипин), что в конечном итоге обеспечивает мощную органопroteкцию и нивелирование отеков у пациентов с АГ. Оба препарата – амлодипин и рамирил – эталонные в своих классах, что подтверждено мощной доказательной базой, и суммация их эф-

фактов позволяет существенно снизить сердечно-сосудистый риск – ССР (показано снижение на 25% для амлодипина [9–12] и на 25% – для рамиприла [13–15]).

Кроме того, оба компонента фиксированной комбинации дигидропиридиновый АК+ИАПФ проявляют антисклеротический эффект, что крайне важно в профилактике ишемического инсульта. Показано, что амлодипин способен уменьшать толщину комплекса интима–медиа на 0,05 мм [12], рамиприл – на 0,08 мм [16] в сравнении с плацебо.

Еще один важный фактор риска развития инсультов – СД. Оба компонента фиксированной комбинации показали способность уменьшать число новых случаев СД: амлодипин – на 23% и рамиприл – на 34% [13], и эти эффекты в фиксированной комбинации аддитивны. Также суммация эффектов двух молекул в препарате Эгипрес® снижает частоту развития отеков в 2,5 раза [18–20].

При профилактике инсульта у пациентов с АГ помимо снижения АД большое значение имеет уменьшение жесткости стенок сосудов (маркера ССР). Отмечено, что Эгипрес® способен улучшать эластичность сосудистой стенки, что обеспечивает достижение целевого АД и снижает ССР у пациентов с АГ [21].

Наличие хронической болезни почек (ХБП) является еще одним фактором риска развития инсульта у пациентов с АГ. В исследовании RAMONA у пациентов с АГ и ХБП спустя 4 мес после перевода с ранее назначенной антигипертензивной терапии на Эгипрес® наблюдали увеличение скорости клубочковой фильтрации с 46,3 до 49,0 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [22]. Кроме того, перевод на данную фиксированную комбинацию позволил снизить АД у пациентов с ХБП, не достигавших целевых уровней в течение 10 лет, что, безусловно, способствовало снижению у них ССР. В данном исследовании лечение Эгипресом снижало САД в среднем на 26 мм рт. ст., ДАД – на 12 мм рт. ст. [22]. В исследовании RAMSES (n=5707) использование Эгипреса позволило снизить АД до целевого давления у 74,2% пациентов с АГ и метаболическим синдромом, у которых до перехода на данную фиксированную комбинацию проводимая антигипертензивная терапия (в среднем 11 лет) не позволяла добиться подобного эффекта [23].

И амлодипин, и рамиприл имеют хорошую доказательную базу по эффективности и безопасности у пациентов высокого риска [13]. Что касается фиксированной комбинации этих препаратов, в польском исследовании, включавшем более 24 тыс. пациентов высокого риска (АГ – у 100%, ИБС – у 20%, СД – у 18%, перенесенный инфаркт миокарда – у 6%, сердечная недостаточность – у 6% и перенесенный инсульт – у 3% пациентов), Эгипрес® продемонстрировал мощный антигипертензивный эффект, отличный профиль переносимости и хорошую приверженность лечению [24]. Следует отметить, что в данном исследовании 84,3% пациентов с АГ имели избыточную массу тела или ожирение, для них уменьшение количества таблеток было чрезвычайно важным. Число больных, достигших целевых уровней АД через 1,5–2 мес приема Эгипреса, составило 76,5% ( $p<0,01$ ), переносимость препарата – 99,7% (только 6 пациентов из 24 111 не продолжили лечение Эгипресом после завершения исследования из-за побочных эффектов) [24].

В России также проведено 2 наблюдательных исследования препарата Эгипрес® – ГРАНАТ-1 (АГ + метаболический синдром, n=101) [25] и ГРАНАТ-2 (АГ + хроническая обструктивная болезнь легких, n=52) [26]. Согласно полученным данным, целевого АД удалось достичь у 91,3% пациентов в исследовании ГРАНАТ-1 и у 100% пациентов – в ГРАНАТ-2. Эгипрес® увеличивал эффективность и приверженность антигипертензивной терапии в 2 раза [26]. Высокая приверженность терапии во многом обусловлена тем, что Эгипрес® можно принимать вне зависимости от приема пищи, кратность приема – 1 раз в сутки.

В исследовании ONTARGET, в котором планировали показать преимущество блокаторов рецепторов ангиотензина II

(БРА) телмисартана перед ИАПФ рамиприлом, не найдено никаких различий во влиянии этих препаратов на первичную конечную точку (показатель смертности) [27]. Как лидер класса рамиприл успешно конкурирует с БРА в снижении риска сердечно-сосудистых катастроф, включая даже церебропротекцию (последнее несвойственно классу ИАПФ) [13].

Таким образом, благодаря выраженным гипотензивному и органопротективному эффектам фиксированная комбинация амлодипин + рамиприл (Эгипрес®) является эталонным препаратом для профилактики инсульта у пациентов с АГ. Следует помнить, что ангиотензин II играет важную роль в развитии инсульта за счет способности оказывать негативные цереброваскулярные эффекты, включая:

- гипертрофию и ремоделирование;
- нарушение цереброваскулярной реактивности;
- повреждение ауторегуляции;
- нарушение гематоэнцефалического барьера;
- ингибирование эндотелийзависимой вазодилатации.

Из сказанного следует, что, выбирая препарат, блокирующий ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), мы должны быть уверены в том, что он будет предотвращать все эти негативные эффекты. В исследовании NORE ИАПФ рамиприл достоверно снижал риск развития первичных и вторичных инсультов ( $p<0,001$ ) у больных с АГ и высоким риском сердечно-сосудистых событий: всех инсультов – на 32%, фатальных – на 61%, нефатальных – на 24%, ишемического инсульта – на 36%, геморрагического – на 26% [13, 28].

Ранее упоминалось, что поражение органов-мишеней является одним из факторов риска развития инсульта у пациентов с АГ. Так, ГЛЖ увеличивает риск развития инсульта примерно в 2–3 раза [29]. Важность регресса ГЛЖ в профилактике инсульта показана в исследовании LIFE, где при аналогичном снижении АД атенолол не вызывал регресса ГЛЖ, а блокатор РААС, представитель класса сартанов лозартан, – вызывал. В результате этого доля больных с инсультом в группе блокатора РААС была на 25% меньше [30].

Наибольшим влиянием на регресс ГЛЖ обладают блокаторы РААС (БРА, ИАПФ), затем – дигидропиридиновые АК [31]. Внутри класса ИАПФ имеет значение тропность к тканевому АПФ, обуславливающему поражение органов-мишеней, включая гипертрофию миокарда. Показано, что среди ИАПФ максимальную тропность к тканевому АПФ имеет рамиприл [32]. В исследовании RACE отмечалось достоверно большее снижение индекса массы миокарда левого желудочка на фоне лечения рамиприлом по сравнению с лечением атенололом ( $p<0,001$ ) [33].

ХБП и микроальбуминурия являются еще одним фактором риска развития инсульта у пациентов с АГ. Отмечено, что рамиприл способен уменьшать протеинурию, улучшать почечный кровоток, почечную фильтрацию и замедлять развитие ХБП у пациентов как с диабетической, так и с недиабетической нефропатией [34].

Еще один эффект рамиприла, способствующий профилактике инсультов у пациентов с АГ, – его антисклеротическое действие. В исследовании SECURE показано, что при длительном применении в стандартной дозе 10 мг рамиприл уменьшал толщину комплекса интима–медиа сонной артерии на 37% и замедлял прогрессирование атеросклероза [16]. Помимо этого, рамиприл способен восстанавливать связь тромбоцитов с оксидом азота, т.е. проявляет антиагрегационный эффект [35].

Таким образом, фиксированная комбинация амлодипин + рамиприл (Эгипрес®) обладает выраженным антигипертензивным и множеством других благоприятных эффектов, благодаря чему приверженность лечению Эгипресом, как показали результаты недавнего метаанализа (n=135 570), выше, чем другими комбинациями ИАПФ/сартанов и АК [36].

В заключение докладчик остановилась на проблеме гиперурикемии, отметив, что повышение мочевой кислоты в крови встречается у 25% пациентов с АГ и является независимым

фактором риска ССЗ. В исследовании SHEP (n=4736) у пожилых ( $\geq 60$  лет) пациентов с ИСГ риск развития инсульта был выше в случае наличия гиперурикемии [37]. У пациентов с АГ и СД 2-го типа, имеющих повышенные уровни мочевой кислоты в крови, риск развития инсульта также повышен [38]. В этой

связи Эгипрес<sup>®</sup>, снижая уровень мочевой кислоты у пациентов с АГ и ССР [22], способствует церебропротекции, т.е. обладает еще одним дополнительным преимуществом перед другими фиксированными комбинациями антигипертензивных препаратов.

## Литература/References

- Kannel WB et al. 1971.
- Rutan GH et al. 1988.
- Staessen JA, Gasowski J, Wang JG et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355 (9207): 865–72. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)07330-4
- Neaton JD et al. *JAMA* 1993.
- Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39 (33): 3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
- Российские рекомендации по лечению артериальной гипертензии. 2019. [Russian recommendations for the treatment of hypertension. 2019 (in Russian).]
- Chudek J. Ocena profilu bezpieczeństwa stosowania produktu EgiramlonR w populacji polskich pacjentów (EG/NT/2012/018) – edycja 1-5 ŚWIAT MEDYCYNY I FARMACJI 84 KWIECIEŃ 2015.
- ASCOT study (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial). 2005.
- Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–97.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P et al. 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: 2217–25.
- VALUE study.
- 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: 1503–10.
- The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor, Ramipril, on Cardiovascular Events in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2000; 342:145–53.
- AIREX study.
- MICROHOPE study.
- SECURE study.
- ASCOT-BPLA study.
- Opie et al. *Drug Heart* 1991.
- White WB, Viadero JJ, Lane TJ et al. Effects of combination therapy with captopril and nifedipine in severe or resistant hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 39: 43–8.
- Gustrafsson J *Cardiovasc Phar* 1987; 10 (Suppl. 1): 21–31.
- Кытова Ц, Симова Я, Костова В. Антигипертензивная эффективность Egiramlon – эффекты вв время. *Кардио Д Брой*. 2015; 3: 4–6.
- Tomscany J et al. RAMONA study *Hypertonia es Nephrologia* 2013; 17 (2): 49–96.
- Tomscany J et al. RAMSES study *Hypertonia es Nephrologia* 2013; 19 (5–6): 15–21.
- Olzanecka-Glinianowicz M, Smertka M, Almgren-Rachtan A et al. Ramipril/amlodipine single pill – Effectiveness, tolerance and patient satisfaction with antihypertensive therapy in relation to nutritional status. *Pharmacol Rep* 2014; 66: 1043–9.
- Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П. и др. Изучение приверженности терапии у пациентов с метаболическим синдромом на примере нового комбинированного антигипертензивного препарата рамиприла и аmlодипина по результатам наблюдательного исследования GRANAT-1. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017; 16 (1).
- [Martsevich S.Iu., Lukina Iu.V., Kutishenko N.P. et al. Izuchenie priverzhennosti terapii u patsientov s metaboličeskim sindromom na primere novogo kombinirovannogo antigipertenzivnogo preparata ramiprila i amlodipina po rezul'tatam nabljudatel'nogo issledovanija GRANAT-1. *Kardiovaskularnaia terapiia i profilaktika*. 2017; 16 (1) (in Russian).]
- Марцевич С. Ю., Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П. и др. Изучение параметров переносимости и приверженности к терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией на фоне лечения фиксированной комбинацией рамиприла и аmlодипина (по результатам наблюдательного исследования «Гранат-2»). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017; 13 (2).
- [Martsevich S. Iu., Lukina Iu. V., Kutishenko N. P. et al. Izuchenie parametrov perenosimosti i priverzhennosti k terapii u patsientov s khroničeskoj obstruktivnoj bolezniu legkikh i arterial'noi gipertonei na fone lechenija fiksirovannoi kombinatsiei ramiprila i amlodipina (po rezul'tatam nabljudatel'nogo issledovanija "Granat-2"). *Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii*. 2017; 13 (2) (in Russian).]
- ONTARGET study.
- The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Vitamin E Supplementation and Cardiovascular Events in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 154–60.
- Verdecchia P, Porcellati C, Reboldi G et al. Left ventricular hypertrophy as an independent predictor of acute cerebrovascular events in essential hypertension. *Circulation* 2001; 104 (17): 2039–44.
- Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359 (9311): 995–1003.
- Klingbeil AU, Schneider M, Martus P et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003; 115 (1): 41–6.
- Dzau VJ, Bernstein K, Celermajer D et al. The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme: Manifestations in mechanistic and endpoint data. *Am J Cardiol* 2001; 88 (9A): 1L–20L.
- Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, dal Palu C et al., on behalf of the RACE Study Group: ACE inhibitor ramipril is more effective than the beta-blocker atenolol in reducing left ventricular hypertrophy in hypertension: results of the RACE (Ramipril Cardioprotective Evaluation) study. *J Hypertens* 1995; 13: 1325–34.
- Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet* 1997; 349: 1857–63.
- Willoughby SR, Rajendran S, Chan WP. Ramipril Sensitizes Platelets to Nitric Oxide. *J Am College Cardiol* 2012; 60 (10): 887–94.
- Simonyi G, Ferenci T, Finta E. Fixed combinations of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and calcium channel blockers in relation of patients adherence in hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39 (Suppl.): 398.
- Fransé LV, Pahor M, Di Bari M et al. Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *J Hypertens* 2000; 18 (8): 1149–54.
- Lehto S, Niskanen L, Ronnema T et al. Serum Uric Acid Is a Strong Predictor of Stroke in Patients With Non Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Stroke* 1998; 29 (3): 635–9.

## Целеполагание в лечении атеросклероза: как достичь цели?

Руководитель лаборатории фенотипов атеросклероза ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор **И.В. Сергиенко** посвятил свой доклад актуальной теме – профилактике и лечению атеросклероза. В начале своего выступления докладчик обратил внимание слушателей на то, что в 2020 г. вышли Российские клинические рекомендации по нарушениям липидного обмена и атеросклерозу, которые являются оригинальными и хотя по основным позициям они унифицированы с европейскими рекомендациями (2019 г.), но имеют и отличия [1]. Согласно данным рекомендациям для своевременного выявления нарушений липидного обмена:

- Скрининг на наличие дислипидемии (ДЛП) показан у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) при неблагоприятном семейном анамнезе, а также при некоторых клинических состояниях, ассоциированных с повышенным сердечно-сосудистым риском (ССР). У пациентов, страдающих хронической болезнью почек (ХБП), повышен риск раз-

вития ССЗ, поэтому их также необходимо обследовать для выявления ДЛП. Следует обращать внимание на наличие сухожильных и кожных ксантом, ксантелазм век или липоидной дуги роговицы у лиц моложе 45 лет.

- Детальное обследование для выявления ДЛП также показано пациентам с заболеваниями периферических артерий.
- Выявление факторов риска, включая ДЛП, нужно проводить у мужчин, достигших 40 лет, и женщин, достигших 50 лет или после наступления менопаузы. Однако при сахарном диабете (СД), отягощенной наследственности скрининг следует проводить у мужчин и женщин с 20 лет.

В практическом плане следует помнить, что образцы крови для анализа липидов берутся натощак, однако колебания концентрации липидов плазмы крови, за исключением триглицеридов (ТГ), существенно не зависят от приема пищи, поэтому для скрининга забор крови можно проводить не натощак.

Для оценки ССР в липидном профиле рекомендуется определять:

- общий холестерин – ХС (класс I уровень C);
- ХС липопротеидов высокой плотности – ЛПВП (класс I уровень C);
- ХС липопротеидов низкой плотности – ЛПНП (класс I уровень C);
- ТГ.

В случаях, когда у пациента имеется гипертриглицеридемия, СД, ожирение, метаболический синдром или очень низкие показатели ХС ЛПНП, следует определять также ХС не-ЛПВП, т.е. весь ХС за исключением ХС ЛПВП (класс I уровень C). Это необходимо делать, поскольку атерогенный ХС содержится не только в ЛПНП, но и в липопротеидах промежуточной плотности (ЛППП) и липопротеидах очень низкой плотности (ЛПОНП), что может иметь значение при некоторых ДЛП (например, низкий ХС ЛПНП, но высокий ХС ЛПОНП).

Также докладчик отметил, что в российских рекомендациях (2020 г.) скорректирована таблица оценки ССР в системе SCORE: уровень категории риска 1–2% закрасили желтым цветом (в европейских – зеленым). Что это дает на практике? Например, мужчина 50 лет, который не курит и имеет нормальные показатели систолического артериального давления (САД) и ХС, согласно российским рекомендациям попадает в категорию умеренного риска.

В отличие от европейских рекомендаций в отечественных дополнительно введена категория экстремального ССР, куда входят пациенты с ССЗ атеросклеротического генеза (АССЗ) и тяжелого течения, СД 2-го типа и/или семейной гиперхолестеринемией, двумя сердечно-сосудистыми осложнениями АССЗ в течение 2 лет («дважды два»), развившимися несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию и/или достигнутый целевой уровень ХС ЛПНП < 1,4 ммоль/л. Также в российских рекомендациях (2020 г.) ужесточили требования к определению категории очень высокого ССР – целевой уровень ХС ЛПНП < 1,4 ммоль/л и снижение ≥ 50% от исходного (в предыдущих рекомендациях – и/или). К категории очень высокого риска относятся пациенты со стенозом любой артерии ≥ 50% – критерий, который впервые предложен отечественными экспертами, а затем внесен и в европейские рекомендации. Еще одно отличие российских рекомендаций – включение в категорию высокого ССР (наряду с другими критериями) пациентов с гемодинамически незначимым атеросклерозом периферических артерий [стеноз(-ы) > 25–49%], в европейских рекомендациях – клинически значимый атеросклероз [стеноз(-ы) > 50%].

### Медикаментозная терапия ДЛП

Препараты, снижающие уровень ХС:

- статины (ингибируют редуктазу 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзима А);
- ингибиторы всасывания ХС в кишечнике (эзетимиб);
- ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексина типа 9 (iPCSK9).

Препараты, снижающие уровень ТГ:

- фибраты (фенофибрат);
- препараты, содержащие Ω3-полиненасыщенные жирные кислоты.

Расчет степени снижения ХС ЛПНП при различных вариантах гиполипидемической терапии показал, что использование статинов снижает уровень ХС ЛПНП максимум на 50%, комбинации статины + эзетимиб – на 65%, статины + iPCSK9 – на 75% и комбинации статины + эзетимиб + iPCSK9 – на 85% [1]. Если сравнить эффективность фенофибрата, статинов и эзетимиба, то окажется, что наиболее выраженный эффект на снижение ХС ЛПНП имеют статины (18–55% vs 15–30% и 5–20% у эзетимиба и фенофибрата соответственно), а наиболее выраженный эффект на снижение ТГ – фенофибрат: 20–50% vs 7–20% и 0% у статинов и эзетимиба соответственно [1]. Отсюда следует практический вывод, что никакой конкуренции (что лучше?) при назначении комбинированной гиполипидемической терапии между эзетимибом и фенофибратом нет и

быть не может. Другими словами, эзетимиб следует добавлять к статинам, если необходимо добиться целевого уровня ХС ЛПНП, а фенофибрат – если уровень ТГ > 2,3 ммоль/л.

У пожилых пациентов при наличии АССЗ рекомендации по лечению ДЛП такие же, как и у лиц более молодого возраста (класс I, уровень А), но для первичной профилактики лечение статинами нецелесообразно (класс I, уровень А), можно использовать монотерапию эзетимибом.

Согласно новым данным, полученным в исследовании SWE-DEHEART, в реальной клинической практике в последнее 10-летие не наблюдается изменений в выживаемости после реперфузионной терапии по поводу острого инфаркта миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST. Исходя из этого во всех рекомендациях, даже на фоне инвазивного лечения [2], рассматривается необходимость использования гиполипидемической и антитромботической терапии.

По данным исследования EUROASPIRE V, за 10 лет, прошедших с момента опубликования результатов EUROASPIRE IV, в структуре назначения лекарственных препаратов у кардиологических больных произошли следующие изменения: уменьшилась доля пролонгированных нитратов (с 24 до 16%,  $p=0,005$ ), увеличилась доля диуретиков (с 31 до 36%,  $p=0,03$ ), статины остались на прежнем уровне (86 и 85% соответственно,  $p=0,94$ ) [3]. В результате использования более высоких доз статинов доля пациентов с неконтролируемым уровнем ЛПНП ( $\geq 1,8$  ммоль/л) за этот период снизилась с 82 до 71% ( $p=0,0001$ ) [3]. Таким образом, вопрос достижения целевого уровня ХС ЛПНП у многих пациентов с ССР по-прежнему остается нерешенным.

В ряде исследований показано, что при использовании в начальной дозе 10 мг наиболее эффективным в отношении достижения целевого уровня ХС ЛПНП является розувастатин [4–7]. В исследовании STELLAR розувастатин в дозе 10 мг снижал уровень ХС ЛПНП по сравнению с исходным на 46%, что перекрывало аналогичный эффект правастатина (в дозах 10, 20 и 40 мг), симвастатина (в дозах 10, 20, 40 и 80 мг) и аторвастатина (в дозах 10 и 20 мг и у 1/2 пациентов, получавших 40 мг) [4]. Также отмечено, что розувастатин в дозе 20 и 40 мг способен повышать ХС ЛПВП в большей степени, чем аторвастатин в дозе 80 мг, – на 10 и 12% vs 5,6% соответственно [8]. В исследовании VOYAGER, где конечной точкой служило снижение ХС ЛПНП > 50%, розувастатин в дозе 20 и 40 мг превосходил по эффективности аторвастатин в дозе 40 и 80 мг соответственно (розувастатин 20 мг и аторвастатин 40 мг: 57% vs 40%; розувастатин 40 мг и аторвастатин 80 мг: 71% vs 57%;  $p < 0,05$ ) [9]. Розувастатин в дозе 20 мг вызывал снижение на 50% ХС ЛПНП в интервале 1,8–3,5 ммоль/л для достижения целевого уровня липидов у пациентов с ИБС и ДЛП [10].

В недавно опубликованной американской статье о перспективах статинотерапии говорится, что статины по-прежнему остаются препаратами первого выбора, которые наиболее широко должны использоваться для предупреждения сердечно-сосудистых осложнений, вызванных атеросклерозом [11]. В России, к сожалению, это требование выполняется недостаточно, что в немалой степени связано с предубеждениями против статинотерапии. Одно из таких предубеждений – опасение, что статины могут ухудшать функцию мозга и вызывать болезнь Альцгеймера и деменцию. Чтобы развеять эти сомнения, достаточно посмотреть результаты многоцентрового крупного популяционного двухкогортного исследования ( $n=28\ 815$ , средний возраст 76 лет, после сотрясения головного мозга, наблюдали 5 лет), в котором показано, что у тех пациентов, которые ранее принимали статины, риск развития деменции на 13% ниже, чем у тех, которые не принимали (95% доверительный интервал – ДИ 7–19%,  $p < 0,001$ ) [12]. В подгруппе пожилых пациентов с растяжением связок терапия статинами снижала риск деменции на 5% (95% ДИ 3–8%,  $p < 0,001$ ) [12]. Следует также отметить, что в данном исследовании розувастатин показал лучшие результаты, чем другие статины. В недавнем исследовании показано, что раннее разви-

тие болезни Альцгеймера ассоциируется с высоким уровнем ХС ЛПНП [13]. Таким образом, опасения о негативном влиянии статинов на когнитивную функцию и их роли в развитии деменции или раннем развитии болезни Альцгеймера не имеют под собой никаких оснований.

Далее автор еще раз призвал не бояться использовать интенсивную/комбинированную липидснижающую терапию, отметив, что, исходя из личного опыта, не приветствует применение в широкой клинической практике максимальных доз статинов, а советует использовать, к примеру, комбинацию с эзетимибом. Достоинство эзетимиба, кроме всего прочего, и в том, что он эффективен даже у строгих вегетарианцев, поскольку эндогенный ХС, приносимый ЛПВП в печень и поступающий затем с желчью в кишечник, может реабсорбироваться в кровь и вызывать гиперхолестеринемию, а эзетимиб обладает специфическим высоким сродством к структурным белкам щеточной каемки и блокирует всасывание ХС в кишечнике. В исследовании IMPROVE-IT, включавшем 18 144 больных с острым коронарным синдромом (ОКС), показано, что добавление к статину эзетимиба (Эзетрола) снижало частоту наступления конечной точки (сердечно-сосудистой смерти, ИМ, инсульта, нестабильной стенокардии, реваскуляризации) [14]. Так, при использовании комбинации статин + эзетимиб риск развития нелетального ИМ снижился на 13%, нелетального инсульта – на 20%, относительный риск основных сердечно-сосудистых событий – на 6,4% в сравнении с монотерапией статином через 7 лет наблюдения [14].

Кандидаты к назначению инициальной терапии статин + эзетимиб:

Высокий ССР:

- пожилые пациенты;
- сниженная масса тела;

- исходное повышение уровня транс-аминаз.

Роль эзетимиба доказана в исследованиях:

- ХБП и хроническая почечная недостаточность (SHARP);
- ОКС (IMPROVE-IT).

Сложно достичь целевого уровня липидов:

- семейная гиперхолестеринемия, исходно ХС > 7,5 ммоль/л.
- «Плохо работают» статины:
- непереносимость статинов;
- толерантность к статинам.

Еще один аргумент в пользу комбинированной липидснижающей терапии – низкая приверженность монотерапии статинами. Некоторые пациенты прекращают прием статинов, поскольку считают, что их следует принимать курсами, также на приверженность влияет количество принимаемых таблеток (чем больше таблеток, тем ниже приверженность). Решением проблемы может быть использование фиксированных комбинаций. В частности, появился препарат Розулип® Плюс, который представляет собой комбинацию розувастатина и эзетимиба в одной таблетке и снижает уровень ХС ЛПНП в 3 раза эффективнее, чем удвоение дозы розувастатина. Это первая комбинация розувастатина и эзетимиба в России и Европе. Розулип® Плюс выпускается в двух дозировках: розувастатин 10 или 20 мг + эзетимиб 10 мг. Препарат применяется 1 раз в сутки независимо от приема пищи, стоит дешевле, чем таблетки розувастатина и эзетимиба по отдельности, и, конечно, имеет лучшую приверженность, чем отдельно терапия статином и эзетимибом. Розулип® Плюс пользуется популярностью у врачей, поскольку позволяет значительно снизить ССР у пациентов с ДЛП и атеросклерозом.

## Литература/References

1. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Кухарчук В.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. 2020. [Yezhov M.V., Sergienko I.V., Kukharchuk V.V. et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations, VII revision. 2020 (in Russian).]
2. Neumann FJ, Sousa-Uv M, Ahlsson A et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019; 40 (2): 87–165.
3. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. ESC Congress, Munich 2018. *Eur J Prev Cardiol* 2019; 26 (8): 824–35.
4. Jones PH, Davidson MH, Stein EA et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR® Trial). *Am J Cardiol* 2003; 92 (2): 152–60.
5. Woffenbutterl BH, Franken AA, Vincent HH. Cholesterol-lowering effects of rosuvastatin compared with atorvastatin in patients with type 2 diabetes – CORALL study. *J Intern Med* 2005; 257 (6): 531–9.
6. Clearfield M, Kallend D, Palmerz M. W16-P-014 Efficacy and safety of rosuvastatin 10 MG versus atorvastatin 20 MG: Results of the pulsar study. *Atherosclerosis Supplements*. 2005; 6(1): 104.
7. Schuster H, Barter PJ, Stender S et al. Effects of switching statins on achievement of lipid goals: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy (MERCURY I) study. *Am Heart J* 2004; 147: 705–12.
8. Pitt B, Loscalzo J, Yéas J et al. Lipid levels after acute coronary syndromes. *J Am College Cardiol* 2008; 51 (15): 1440–5.
9. Karlson BW, Palmer MK, Nicholls SJ et al. Attainment of the anticipated ≥50% reduction in LDL-C in the four ACC/AHA guidelines statin benefit groups: A voyager meta-analysis. *Atherosclerosis* 2014; 235 (2): e11–e12.
10. Nicholls SJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer M et al. Meta-analysis of comparative efficacy of increasing dose of Atorvastatin versus Rosuvastatin versus Simvastatin on lowering levels of atherogenic lipids (from VOYAGER). *Am J Cardiol* 2010; 105 (1): 69–76.
11. William S, Weintraub WS. Perspective on Trends in Statin Use. *JAMA Cardiology* 2017; (1): 11–2.
12. Redelmeier DA, Manzoor F, Thiruchelvam D. Association Between Statin Use and Risk of Dementia After a Concussion. *JAMA Neurology* 2019; 76 (8): 887–96.
13. Wingo TS, Cutler DJ, Wingo AP et al. Association of Early-Onset Alzheimer Disease With Elevated Low-density Lipoprotein Cholesterol Levels and Rare Genetic Coding Variants of APOB. *JAMA Neurology* 2019; 76 (7): 809–17.
14. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Eng J Med* 2015; 372 (25): 2387–97.

# Гиперурикемия как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний: новый взгляд на прежнюю проблему

Своей доклад профессор Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, доктор медицинских наук **Ю.В. Жернакова** начала с сообщения о том, что во всех последних рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ) – американских, европейских, российских – гиперурикемия выделена как независимый фактор, влияющий на прогноз пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и применяемый для стратификации сердечно-сосудистого риска (ССР). Согласно данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (выборка 21 778, возраст 25–64 года, 13 субъектов Российской Федерации) распространенность основных факторов риска ССЗ в российской популяции и у пациентов с АГ достаточно высокая: дислипидемия – 68,2 и 73%, метаболический синдром – 44,2 и 57,3%, ожирение – 29,9 и 49,1%, сахарный диабет (СД) – 8,3 и 12,2% соответственно [1]. Доля лиц с гиперурикемией в российской популяции составила 16,8% (выборка 14 497, возраст 25–64 года, 11 субъектов РФ), среди мужчин – 25,3%, среди женщин – 11,3% [1]. Распространенность гиперурикемии увеличивалась в зависимости от возраста – от 14,7% у лиц молодого возраста (25–34 года) до 20,5% у лиц более старшего возраста (55–65 лет), при этом средние значения уровня мочевой кислоты (МК) не отличались между возрастными группами, что, вероятно, обусловлено тем, что с возрастом увеличивается доля субклинических форм гиперурикемии, которые связаны не столько с подагрой, сколько с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений. Распространенность гиперурикемии у городских жителей была выше, чем у жителей сельской местности (17,2% vs 14,9%), однако средние уровни МК не зависели от места проживания. Анализ с использованием модели множественной логистической регрессии выявил наличие ассоциаций между гиперурикемией (МК > 416,5 мкмоль/л) и такими кардиометаболическими факторами риска, как индекс массы тела, прием диуретиков, чрезмерное употребление алкоголя, нарушение липидного спектра (гиперхолестеринемия и особенно гипертриглицеридемия).

МК представляет собой конечный продукт обмена пуринов, образующийся в результате ферментативного окисления ксантина под действием ксантиноксидазы. МК почти полностью (90%) фильтруется в клубочках нефронов почек, затем примерно 80% МК реабсорбируется в проксимальных канальцах с помощью переносчиков уратов (URAT1) и органических анионов OATs и затем секретировается в дистальных канальцах, в результате чего итоговый уровень урикозурии составляет примерно 6–10% (300–600 мг/сут). Считается, что механизмы развития гиперурикемии связаны не столько с повышенной продукцией МК (10%), сколько с нарушенной экскрецией (90%). Предполагаемые механизмы вовлечения МК в патогенез ССЗ ассоциируются с проокислительным эффектом ксантиноксидазы (ключевого фермента синтеза МК) – генерацией супероксид-аниона, что приводит к активации перекисного окисления липидов, перекисного окисления адреналина и в конечном итоге – развитию стойкого окислительного стресса и апоптозу. Это сопровождается образованием большого количества провоспалительных цитокинов, снижением выработки оксида азота, что, в свою очередь, может вызывать повреждение эндотелия сосудов с последующим развитием атеросклероза, вазоконстрикцию, ишемию почек, активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), повышение артериального давления (АД).

В исследовании NHANES (n=5707) показано, что у лиц с повышенным уровнем МК риск ССЗ значительно выше, чем в

группе без гиперурикемии: АГ (77,7% vs 47,2% соответственно), инсульта (11,8% vs 5,1% соответственно), хронической сердечной недостаточности – ХСН (11,7% vs 4,5% соответственно), инфаркта миокарда – ИМ (11,6% vs 4,5% соответственно) [2]. Сказанное справедливо также в отношении СД 2-го типа (26,9% vs 12,2% соответственно) и мочекаменной болезни (20,2% vs 11,6% соответственно) [2].

Согласно данным метаанализа, включавшего 18 рандомизированных клинических исследований (n=55 607, возраст 12–18 лет), относительный риск (ОР) впервые выявленной АГ возрастает на 13% при каждом повышении уровня МК в сыворотке крови на 1% [3].

Спорным оставался вопрос, является ли МК независимым предиктором смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или же она представляет лишь косвенный маркер неблагоприятного исхода, отражая связь между уровнем МК и другими факторами ССР. В исследовании C. Visckel и соавт. (n=1017) показано, что у пациентов с ИБС и уровнем МК < 303 мкмоль/л (самый низкий квартиль) по сравнению с пациентами с уровнем МК 433 л (самый высокий квартиль) мкмоль/л показатель смертности увеличился с 3,4 до 17,1% (пятикратно) [4]. При этом даже после поправки на возраст, пол и другие факторы ССР гиперурикемия оставалась независимым фактором риска смерти у пациентов с ИБС.

В другом исследовании (n=354) отмечено, что гиперурикемия также является предиктором сердечной смерти у больных, перенесших инсульт, – уровень МК был связан со статистически значимым 3-кратным увеличением ОР сердечной смерти даже после поправки на другие общепринятые факторы риска [5]. При этом в подгруппе пациентов, не принимавших диуретики, повышение уровня МК ассоциировалось с 12-кратным увеличением ОР сердечной смерти после коррекции на функцию почек и другие факторы риска.

В Роттердамском исследовании (n=4385) показано, что у пациентов без ИМ в анамнезе высокий уровень МК в сыворотке крови связан с долговременным риском ИМ (ОР 1,87 [1,12–3,13]) и инсульта, как ишемического (ОР 1,77 [1,1–2,83]), так и геморрагического (ОР 1,68 [0,68–4,15]) [6].

На основании данных клинических исследований и метаанализов в 2018 г. выпущен европейский Экспертный консенсус по диагностике и лечению пациентов с гиперурикемией и высоким ССР [7] и в 2019 г. – российский Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким ССР [8], которые содержат следующие рекомендации:

- Шаг 1. Оценить уровень МК в сыворотке крови, считать высоким МК > 6 мг/дл (360 мкмоль/л).
- Шаг 2. Оценить наличие сопутствующих заболеваний у пациентов с высоким ССР (АГ, СД, дислипидемия, перенесенный инсульт или ИМ, хроническая болезнь почек), целевым считать уровень МК в сыворотке крови < 5 мг/дл (300 мкмоль/л).

Следует учитывать влияние различных препаратов на сывороточный уровень МК. Так, ацетилсалициловая кислота в низких дозах снижает уровень МК, в высоких – повышает; антитромботические препараты (клопидогрел, тикагрелор), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и β-адреноблокаторы – практически не влияют на уровень МК, диуретики – влияют негативно (повышают), новые гипогликемические препараты – влияют позитивно (снижают).

- Шаг 3. Информировать пациента о фармакологических и эпидемиологических факторах, влияющих на гиперурикемию, сопутствующих заболеваниях и ССР. Рекомендовать изменение образа жизни, диеты и снижение массы тела, а также строгую приверженность назначенному лечению.

Отменить по возможности препараты, влияющие на уровень МК в сыворотке крови.

В плане модификации диеты пациентам следует рекомендовать отказ от красного мяса (особенно субпродуктов и мяса молодых животных), морепродуктов, алкогольных напитков (в частности, пива), сахаросодержащих безалкогольных напитков, фруктосодержащих продуктов и в то же время рекомендовать увеличение потребления нежирных молочных продуктов, фолиевой и аскорбиновой кислоты, кофе, продуктов с высоким содержанием пищевых волокон и вишни ( $\pm$  ингибитор ксантиноксидазы) [9]. Поскольку снижение массы тела и/или регулярная физическая активность эффективно снижают уровень МК в сыворотке крови, следует настоятельно рекомендовать пациентам с гиперурикемией и высоким ССР поддержание оптимальной массы тела и увеличение физической нагрузки.

• Шаг 4. Начать терапию аллопуринолом в дозе 100 мг, с последующей титрацией до 300–600 мг/сут до достижения целевого уровня МК.

В ряде исследований показана способность аллопуринола нормализовать/улучшать эндотелиальную дисфункцию, в том числе и у пациентов с СД 2-го типа и АГ [10] и у пациентов с ХСН [11]. Новым подходом в лечении таких больных является использование аллопуринола с целью усиления антиоксидантной защиты и предотвращения образования свободных радикалов ферментной системой ксантиноксидазы [10]. У подростков с впервые выявленной АГ назначение аллопуринола приводило к достоверному снижению систолического АД (САД) на 6,3 мм рт. ст. vs 0,8 мм рт. ст. в группе плацебо ( $p=0,001$ ) и диастолического АД (ДАД) – на 4,6 мм рт. ст. vs 0,3 мм рт. ст. в группе плацебо ( $p=0,001$ ) [12]. У взрослых пациентов (>65 лет) с АГ аллопуринол даже в невысоких дозах статистически значимо снижал риск сердечно-сосудистых осложнений (ИМ, инсульт, сердечно-сосудистая смерть) и риск инсульта в сравнении с плацебо, хотя низкие дозы (100 мг) аллопуринола в этом отношении проигрывали

высоким дозам (300 мг и выше) [13]. В недавнем метаанализе (81 рандомизированное клиническое исследование) оценивали эффект ингибиторов ксантиноксидазы на различные клинические исходы, включая значительные сердечно-сосудистые осложнения (МАСЕ), риск серьезных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ + впервые выявленная или нарастающая АГ, сердечная недостаточность, в том числе острый отек легких, сердечные аритмии и общие неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы) и риск общих сердечно-сосудистых событий (любое из перечисленных + венозные и артериальные тромботические события и серьезные неблагоприятные события) [14]. В данном анализе аллопуринол не показал значимого влияния на жесткие конечные точки (МАСЕ), но продемонстрировал достоверное снижение риска общих сердечно-сосудистых событий (ОР 0,66, 95% ДИ 0,51–0,81) и риска серьезных сердечно-сосудистых событий (ОР 0,64, 95% ДИ 0,51–0,81) [14]. Помимо аллопуринола на фармацевтическом рынке присутствует еще один ингибитор ксантиноксидазы – фебуксостат, который достаточно эффективен в снижении уровня МК, однако в исследовании SARES показано, что фебуксостат увеличивал показатель сердечно-сосудистой смертности у пациентов с высоким ССР [15], поэтому у этой категории больных данный препарат назначать не рекомендуется. В России произошел ребрендинг препарата аллопуринол, который теперь носит название Милурит®. Качество Милурита осталось на прежнем высоком уровне и, что особенно радует, у Милурита появилось новое показание – все виды гиперурикемии, которые невозможно контролировать диетой. В этой связи Милурит® можно назначать не только для лечения подагры, но и для нормализации уровня МК у пациентов с гиперурикемией.

• Шаг 5. Контролировать уровень МК в сыворотке крови не реже 2 раз в год. У пациентов с АГ, ИБС, инсультом в анамнезе, СД и ХБП, не достигших целевого уровня МК, рассмотреть возможность комбинированной терапии (аллопуринол + урикозурик).

## Литература/References

1. Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В. и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014; 10 (2): 153–9.
2. [Shal'nova S.A., Deev A.D., Artamonova G.V. et al. Giperurikemiia i ee korreliaty v rossiiskoi populatsii (rezul'taty epidemiologicheskogo issledovaniia ESSE-RF). Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii. 2014; 10 (2): 153–9 (in Russian).]
3. Meta-analysis (risk of hypertension with hyperuricemia) (in Russian).]
4. Bickel C, Rupprecht HJ, Blankenberg S et al. Serum uric acid as an independent predictor of mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease. Am J Cardiol 2002; 89 (1): 12–7.
5. Wong KYK, Macwalter RS, Fraser HW et al. Struthers, Urate predicts subsequent cardiac death in stroke survivors, Eur Heart J 2002; 23 (10): 788–93.
6. De Liefde II, van der Klift M, de Laet CE et al. Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study. Osteoporos Int 2005; 16 (12): 1713–20. DOI: 10.1007/s00198-005-1909-1
7. Borghi C, Tykarski A, Widecka K et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk. Cardiol J 2018; 25 (5): 545–64.
8. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Кисляк О.А. и др. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском. Системные гипертензии. 2019; 16 (4): 8–21. DOI: 10.26442/2075082X.2019.4.190686
9. [Chazova I.E., Zhernakova Ju.V., Kisliak O.A. et al. Consensus on patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk treatment. Systemic Hypertension. 2019; 16 (4): 8–21. DOI: 10.26442/2075082X.2019.4.190686 (in Russian).]
10. Hui M, Carr A, Cameron S et al. The British Society for Rheumatology Guideline for the Management of Gout. Rheumatology (Oxford) 2017; 56 (7): e1–e20.
11. Butler R, Morri AD, Belch JF et al. Allopurinol Normalizes Endothelial Dysfunction in Type 2 Diabetics With Mild Hypertension. Hypertension 2002; 35 (3): 746–51.
12. Farquharson CAJ, Butler R, Hill A et al. Allopurinol Improves Endothelial Dysfunction in Chronic Heart Failure. Circulation 2002; 106 (2): 221–6.
13. Feig DL, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. JAMA 2008; 300 (8): 924–32.
14. MacIsaac RL, Salatzki J, Higgins P et al. Allopurinol and Cardiovascular Outcomes in Adults With Hypertension. Hypertension 2016; 67 (3): 535–40.
15. Bredemeier M, Lopes LM, Eisenreich MA et al. Xanthine oxidase inhibitors for prevention of cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Cardiovasc Disord 2018; 18: 24.
16. White WB, Sa KG, Becker MA et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. N Eng J Med 2018; 378 (13): 1200–10.

Симпозиум при поддержке компании «Эгис».  
Symposium sponsored by “Egis”.