

Тарловская Е. И., Мережанова А. А.

ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ, 603950, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

СУТОЧНАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ЖЕСТКОСТИ АРТЕРИЙ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КАТЕГОРИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА

Ключевые слова: артериальная гипертензия, жесткость артериальной стенки, вариабельность артериальной жесткости

Ссылка для цитирования: Тарловская Е. И., Мережанова А. А. Суточная вариабельность жесткости артерий пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от категории сердечно-сосудистого риска. Кардиология. 2018;58(S11):47–57

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучение суточной вариабельности показателей артериальной жесткости в зависимости от категории сердечно-сосудистого риска. **Материалы и методы.** В исследование последовательно включали пациентов с эссенциальной АГ, поступивших в кардиологическое отделение Приволжского окружного медицинского центра с 1.11.2015 г. по 1.10.2017 г. Обследовано 134 пациента среднего возраста 52 ± 1 год. В зависимости от категории общего сердечно-сосудистого риска пациенты были разделены на 3 группы – с I (наименьший риск) по III (наибольший риск). Проводили анализ СМАД на 12–14-е сутки (система BPLab фирмы «Петр Телегин»). Определяли скорость клубочковой фильтрации (СКФ), толщину интима-медиа общих сонных артерий, проводился анализ липидного спектра. Для статистического анализа клинико-инструментальных данных был использован Т-критерий для независимых выборок и анализ ANOVA, был выполнен корреляционный анализ. **Результаты.** Пациенты III группы имели наибольший уровень ср. САД ($p_{I-III}=0,010$; $p_{II-III}=0,020$) и среднего пульсового АД (ПАД) ($p_{I-III}=0,002$; $p_{II-III}=0,002$), также у этих пациентов наблюдались более неблагоприятные показатели срАЛх ($p_{I-II}=0,025$; $p_{I-III}=0,004$), варАЛх ($p_{I-III}=0,004$) и срАСИ ($p_{I-III}=0,034$). При сравнении данных пациентов групп II и III с поправкой на пол и возраст найдено, что между группами сохраняются статистически значимые различия по величине варПАД ($p_{II-III}=0,008$), ААСИ ($p_{II-III}=0,043$), варАЛх ($p_{II-III}=0,049$), а также выраженная тенденция для варАСИ ($p_{II-III}=0,050$). Маркеры поражения органов-мишеней (ТИМ, ИММАЖ, СКФ) были более выражены в группе высокого риска. По мере увеличения группы риска снижался уровень ХС ЛПВП ($p_{I-III}=0,002$; $p_{II-III}=0,0001$), повышался уровень ТГ ($p_{I-III}=0,007$; $p_{II-III}=0,009$) и КА ($p_{I-III}=0,015$). Уровень ОХС был ниже у пациентов III группы в сравнении со II ($p_{II-III}=0,004$). Обнаружены статистически значимые связи показателей жесткости артериальной стенки с возрастом: срАЛх ($0,467$; $p<0,001$), варАЛх ($0,272$; $p<0,01$), срАСИ ($0,227$; $p<0,01$), варАСИ ($0,407$; $p<0,001$). Кроме того, у женщин наблюдались достоверные корреляционные связи средней и высокой силы между возрастом и показателями срПАД ($r=0,490$; $p<0,05$), варПАД ($r=0,540$; $p<0,05$), срАСИ ($r=0,460$; $p<0,05$) и варАСИ ($r=0,620$; $p<0,05$). С уровнем срСАД и срПАД наиболее тесно была связана варАСИ и срАСИ. Только срАСИ была связана с СКФ, и только варАСИ была связана с параметрами липидного спектра (ХС ЛПВП, ТГ, КА) и ИММАЖ. **Заключение.** Наиболее статистически значимая динамика наблюдалась при оценке варАСИ, которая изменялась в последовательности I гр. < II гр. < III гр. Скорректированный по полу и возрасту анализ продемонстрировал большую вариабельность жесткости артерий у пациентов группы высокого риска.

Tarlovskaya E. I., Merezhanova A. A.

Privolzhsky Research Medical University, Minin and Pozharsky square 10/1, Nizhny Novgorod 603950

DAILY VARIABILITY OF ARTERIAL STIFFNESS OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION DEPENDING ON THE CATEGORY OF CARDIOVASCULAR RISK

Keywords: hyperpiesis, stiffness of an arterial wall, variability of arterial stiffness

For citation: Tarlovskaya E. I., Merezhanova A. A. Daily variability of arterial stiffness of patients with arterial hypertension depending on the category of cardiovascular risk. Kardiologiia. 2018;58(S11):47–57

SUMMARY

Purpose. The study of the daily variability of arterial stiffness indicators, depending on the category of cardiovascular risk. **Materials and methods.** The study consistently included patients with essential hypertension who were admitted to the cardiology department of the Volga district medical center from November 1, 2015 to October 1, 2017. The study involved 134 patients with an average age of 52 ± 1 years. Depending on the category of total cardiovascular risk, the patients were divided into 3 groups from I (lowest risk) to III (highest risk). The analysis was carried out on ABPM for 12–14 days (BPLab system of “Peter Telegin” firm). Determined: glomerular filtration rate (GFR), the thickness of the intima-media of the common carotid arteries, analysis of the lipid spectrum. For statistical analysis of clinical and instrumental data, a T-criterion for independent samples was used and an ANOVA analysis was performed. A correlation analysis was performed. **Results.** Patients of group III had the highest level of av. SBP ($p_{I-III}=0.010$; $p_{II-III}=0.020$).

and mean pulse BP (PBP) ($p_{I-III}=0.002$; $p_{II-III}=0.002$), also more unfavorable the indicators cALALx ($p_{I-II}=0.025$; $p_{I-III}=0.004$), varALx ($p_{I-III}=0.004$) and av. ASI ($p_{I-III}=0.034$). When comparing the data of patients of groups II and III, adjusted for gender and age, it was found that statistically significant differences between the groups of varPAD ($p_{II-III}=0.008$), AASI ($p_{II-III}=0.043$), varALx ($p_{II-III}=0.049$), as well as a pronounced tendency for varASI ($p_{II-III}=0.050$). Markers of target organ damage (TIM, LVML, GFR) were more pronounced in the high-risk group. As the risk group increased, the level of HDL decreased ($p_{I-III}=0.002$; $p_{II-III}=0.0001$), the level of TG increased ($p_{I-III}=0.007$; $p_{II-III}=0.009$) and the CA ($p_{I-III}=0.015$). The total cholesterol level was lower in patients of group III compared to group II ($p_{II-III}=0.004$). Statistically significant relationships of arterial wall stiffness indicators with age were found: crALx (0.467, $p<0.001$), varALx (0.272, $p<0.01$), cpASI (0.227, $p<0.01$), varASI (0.407, $p<0.001$). In addition, women showed significant correlations of medium and high strength between age and mean values of mean SPD ($r=0.490$, $p<0.05$), varPAD ($r=0.540$, $p<0.05$), avAS ($r=0.460$, $p<0.05$) and varASI ($r=0.620$, $p<0.05$). VarASI and WedSASI were most closely associated with the level of SRSAD and SRPAD. Only cASI was associated with GFR, and only varASI was associated with the parameters of the lipid spectrum (HSLPVP, TG, KA) and LVMI. *Conclusion.* The most statistically significant dynamics was observed when evaluating varASI, which varied in the sequence I gr. < II gr. < III gr. Corrected by sex and age, the analysis showed a greater variability in arterial stiffness in high-risk patients.

Артериальная гипертензия (АГ) является лидирующим ФР развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и таких осложнений, как инсульт, ИМ и хроническая болезнь почек (ХБП) [1]. Эпидемиологические исследования АГ в России продемонстрировали ее высокую распространенность – 40,8%, то есть более 42 млн. человек [2]. Суточное мониторирование АД (СМАД) в условиях обычной жизнедеятельности человека открывает дополнительные диагностические возможности, позволяя более точно оценить начальные отклонения в суточном ритме, величине АД, точнее отражает тяжесть АГ и ее прогноз [3].

Европейские рекомендации по кардиоваскулярной профилактике 2016 г. подчеркивают важность выявления субклинического поражения органов-мишеней (ПОМ) для стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений и определения тактики лечения [4]. Согласно национальным и Европейским рекомендациям по АГ из гемодинамических показателей к факторам общего сердечно-сосудистого (СС) риска отнесено пульсовое АД (ПАД) [5, 6]. Недавно вариабельность АД (варАД) была определена как дополнительный независимый предиктор риска и для лиц с ССЗ [7–10], и для молодых [11] и относительно здоровых пациентов [12, 13].

Сосудистая стенка была впервые признана органом-мишенью АГ, а повышенная скорость пульсовой волны (СПВ) включена в перечень критериев субклинического поражения органов-мишеней у лиц с АГ в Европейских (2007 г.) [14] и Российских (2008 г.) [15] рекомендациях по диагностике и лечению АГ. Этот показатель сохранил свое значение и в пересмотре Европейских рекомендаций, принятых в 2013 г. [4]. По мнению экспертов, повышенная жесткость сосудистой стенки, по сути, «переклассифицирует» риск у лиц с промежуточным уровнем в высокий и очень высокий. Предполагается, что параметры, оценивающие жесткость сосудистой стенки, обеспечивают новую и клинически значимую информацию, кроме информации, предоставленной

стандартными ФР [16, 17]. В настоящее время эксперты считают, что сосудистая жесткость является одним из самых ранних обнаруживаемых патологических изменений стенки артерии и является сильным предиктором будущих сердечно-сосудистых осложнений и смертности [18]. По данным согласованного мнения российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике, повышенная артериальная жесткость может наблюдаться при таких состояниях, как старение, менопауза, недостаточная физическая активность, семейный анамнез АГ, СД 1 и 2 типа, ИМ, метаболический синдром, ожирение, курение, АГ, нарушение толерантности к глюкозе, высокий уровень С-реактивного белка, гиперхолестеринемия, ИБС, ХСН, инсульт, хроническая болезнь почек (ХБП) [19].

Технологии, используемые для оценки сосудистой жесткости, делятся на инвазивные и неинвазивные, такие как осциллометрия, тонометрия, ультразвуковое и магнитно-резонансное исследование. Они существенно различаются по стоимости, времени, требуемому для измерения, и технической экспертизе, необходимой для проведения измерений, но все рассматриваются как рекомендуемые методы оценки параметров жесткости сосудистой стенки [18]. Большинство показателей сосудистой жесткости с учетом их вариабельности можно измерить с помощью отечественного регистратора АД «BPLab» (ООО «Петр Телегин», Россия) в комплексе с программой Vasotens [20, 21]. В изученной нами литературе практически отсутствуют данные, касающиеся вариабельности параметров артериальной жесткости в зависимости от категории СС риска.

Цель исследования – изучение суточной вариабельности параметров артериальной жесткости в зависимости от категории СС риска.

Материалы и методы

В исследование последовательно включали пациентов с АГ, поступивших в кардиологическое отделение Приволжского окружного медицинского центра (ФБУЗ

Леркамен®

Лерканидипин

Леркамен® Duo

Лерканидипин + Эналаприл



Лерканидипин — эффективное снижение АД и хорошая переносимость¹⁻³



Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Леркамен® 10, Леркамен® 20. МНН: лерканидипин. **Фармакотерапевтическая группа:** селективные блокаторы кальциевых каналов с преимущественным влиянием на сосуды. **Показания к применению:** эссенциальная артериальная гипертензия легкой и умеренной степени тяжести. **Способ применения и дозы:** 10-20 мг внутрь, один раз в сутки, не менее чем за 15 минут до еды, предпочтительно утром, заливая достаточным количеством воды, не разжевывая. Терапевтическая доза подбирается постепенно, при необходимости увеличение дозы до 20 мг/сут осуществляется через 2 недели после начала приема препарата. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к лерканидипину, другим производным дигидропиридинового ряда или к любому компоненту препарата; нелеченная сердечная недостаточность; нестабильная стенокардия; обструкция сосудов, исходящих из левого желудочка; период в течение 1 месяца после перенесенного инфаркта миокарда; тяжелая печеночная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; беременность и период грудного вскармливания; применение у женщин детородного возраста при отсутствии надежной контрацепции; возраст до 18 лет (эффективность и профиль безопасности не установлены). **С осторожностью:** почечная недостаточность (КК более 30 мл/мин); печеночная недостаточность легкой или средней степени тяжести; пожилой возраст; синдром слабости синусового узла (без наличия ЭКС); ИБС; дисфункция левого желудочка. **Побочные эффекты:** препарат хорошо переносится; нечасто: эффекты, связанные с сосудорасширяющим действием препарата (периферические отеки, ощущение приливов крови к лицу, сердцебиение, снижение АД. Подробная информация содержится в инструкциях по медицинскому применению препаратов Леркамен® 10 ЛСР-006976/08 от 01.09.2008.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Леркамен® Duo: Регистрационный номер: ЛП №001184 МНН: Лерканидипин + Эналаприл. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Показания к применению:** Дозировка 10 мг+10 мг: эссенциальная гипертензия (при неэффективности монотерапии лерканидипином 10 мг). Дозировка 10 мг+20 мг: эссенциальная гипертензия (при неэффективности монотерапии эналаприлом 20 мг). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к лерканидипину, эналаприлу или к любому другому компоненту препарата; нелеченная сердечная недостаточность; нестабильная стенокардия; в течение первого месяца после перенесенного инфаркта миокарда; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), включая пациентов, находящихся на гемодиализе; тяжелая печеночная недостаточность; одновременное применение с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (кетоназол, итраконазол, эритромицин, ритонавир, тропикамидин), а также циклоспорином и грейпфрутовым соком; дефицит лактазы, непереносимость лактозы и синдром

глюкозо-галактозной мальабсорбции; детский возраст до 18 лет; беременность, грудное вскармливание; женщины, способные к деторождению и не пользующиеся надежными средствами контрацепции. **С осторожностью:** синдром слабости синусового узла (без одновременного применения искусственного водителя ритма сердца); левожелудочковая недостаточность, ишемическая болезнь сердца; почечная недостаточность (клиренс креатинина более 30 мл/мин); реноваскулярная гипертензия; цереброваскулярные заболевания; состояние после недавно выполненной трансплантации почки (опыт применения отсутствует); печеночная недостаточность; угнетение костномозгового кроветворения (нейтропения/агранулоцитоз); тяжелые аутоиммунные заболевания соединительной ткани (в т.ч. склеродермия, системная красная волчанка); одновременное применение с иммунодепрессантами, аллопурином, прокаинамидом; одновременное применение с индукторами CYP3A4 (например, фенитоин, карбамазепин, рифампицин); сахарный диабет; хирургические вмешательства и общая анестезия; пациенты, соблюдающие диету с ограничением потребления поваренной соли; гиперкалиемия; одновременное применение с препаратами лития; одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II или препаратами, содержащими алискирен; анафилактические реакции при десенсибилизации к ядам перепончатокрылых; анафилактические реакции во время афереза липопротеинов низкой плотности; пациенты негроидной расы; состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови, в т.ч. диарея, рвота, а также на фоне применения диуретиков; первичный гиперальдостеронизм. **Способ применения и дозы:** Внутрь, принимать препарат следует по одной таблетке один раз в сутки. Принимать желательно утром, не ранее чем за 15 минут до еды, не разжевывая, заливая достаточным количеством воды. Нельзя запивать грейпфрутовым соком. Препарат Леркамен® Duo не предназначен для стартового лечения гипертензии. Терапию препаратом следует начинать после предварительного титрования доз монопрепаратов лерканидипина и эналаприла. Дозировка 10 мг+10 мг: при неэффективности монотерапии лерканидипином 10 мг, следует начать прием препарата Леркамен® Duo в дозе 10 мг+10 мг. Дозировка 10 мг+20 мг: при неэффективности монотерапии эналаприлом 20 мг, следует начать прием препарата Леркамен® Duo в дозе 10 мг+20 мг. Дозу препарата выбирает врач. **Побочное действие:** Ниже приведены наиболее часто встречающиеся побочные эффекты при применении препарата Леркамен Duo, а также эналаприла или лерканидипина в отдельности. Нарушения со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, депрессия; Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: головноекружение, артериальная гипотензия (включая ортостатическую гипотензию), синкопальное состояние, боль в грудной клетке, нарушения ритма, стенокардия, тахикардия; Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: кашель, одышка; Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, диарея, боль в животе, нарушение вкуса; Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: сыпь, гиперчувствительность / ангионевротический отек; Нарушения общего характера: астения, усталость; Результаты обследований: гиперкалиемия, повышение концентрации креатинина в сыворотке. Подробная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению препарата Леркамен® Duo: ЛП №001184 от 11.11.2011 с внесенными изменениями от 28.09.17. Препарат отпускается по рецепту.

1. Barrios V, Navarro A, Estera A, Luque M, Romero J, Tamargo J, Prieto L, Canasco JL, Heranz L, Navarro-Cid J, Ruilope LM. Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The Elyps study. Blood Pressure, 2002; 11: 95-100. 2. Barrios V, Escobar C, Navarro A, et al. Lercanidipine is an effective and well tolerated antihypertensive drug regardless the cardiovascular risk profile: the LAURA Study. Int J Clin Pract, November 2006, 60, 11, 1364-1370. 3. Barrios V. The effectiveness and tolerability of lercanidipine is independent of body mass index or body fat percent. The LERZAMG study. Br J Card, 2006; 13: 434-440.

Информация для специалистов здравоохранения.
RU_Lerc_3_2018. Print
Дата последнего утверждения/пересмотра 10.2018



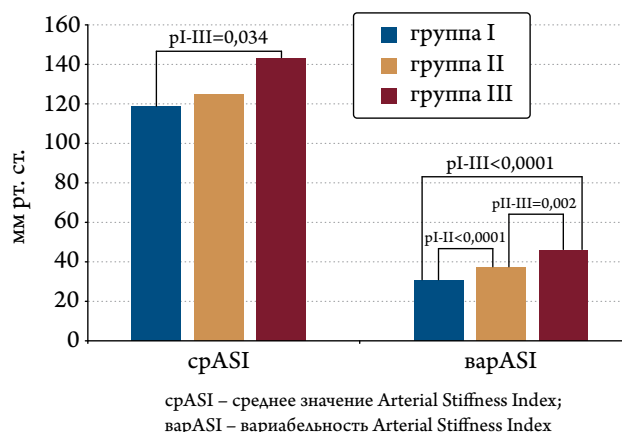
**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

По лицензии Recordati.
000 «Берлин-Хеми/А.Менарини», 123112, Москва,
Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок «Б»,
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01,
<http://www.berlin-chemie.ru>.

«ПОМЦ КБ№ 4» ФМБА РФ г. Нижний Новгород) с 1.11.2015 г. по 1.10.2017 г. Обследовано 134 пациента в возрасте от 30 до 65 лет, средний возраст 53 ± 1 год (из них 71 мужчина и 63 женщины). В зависимости от категории общего СС риска [14] пациенты были разделены на 3 группы. Демографические и клинико-инструментальные данные пациентов в зависимости от группы СС риска представлены в таблице 1. Среди пациентов I группы не было пациентов с ожирением, II и III группы не различались по числу пациентов с ожирением (47,46% против 52,63%, $p=0,77$). Всем пациентам проводили антигипертензивную терапию в соответствии с современными клиническими рекомендациями [4]. Пациенты II и III групп получали статины: II группа – 26 (45,6%) пациентов, из них 22 (84,6%) пациента принимали аторвастатин в дозе 20 мг (4,5%) и 40 мг (95,5%) и 4 пациента (15,4%) розувастатин в дозе 10 мг; III группа – 41 (85,4%) пациент принимал статины, из них 38 (92,7%) пациентов принимали аторвастатин в дозах 10 мг (5,3%), 40 мг (84,2%) и 80 мг (10,5%), 3 (7,3%) пациента – розувастатин в дозах 10 мг (66,7%) и 20 мг (33,3%).

Проводили суточное мониторирование АД (СМАД) на 12–14-е сутки пребывания в стационаре на фоне подобранной антигипертензивной терапии при достижении целевого уровня офисного АД $<140/90$ мм рт. ст. СМАД выполнялось с помощью системы BPLab фирмы «Петр Телегин» (Н. Новгород), использующей технологию Vasotens, которая включает инновационный метод анализа пульсовой волны на основе осциллометрических измерений АД из системы BPLab. Принцип осциллометрического метода основан на плетизмографии, где регистрируются изменения пульсирующего давления в плечевой артерии. Записи выполняются с помощью обычной плечевой манжеты для взрослых. Во время измерения АД формы сигнала давления в манжете записываются, оцифровываются и сохраняются в устройстве при выполнении пошаговой дефляции [21]. В приборе BPLab МнСДП-3 используется запись ЭКГ синхронно со сфигмограммой в процессе измерения АД. При этом измеряемой величиной является отрезок времени от максимума R-зубца ЭКГ до начала пульсовой волны на сфигмограмме, усредненной по всем кардиоциклам в пределах одного измерения АД [22]. Были рассчитаны: среднее значение пульсового АД (срПАД), среднее САД (срСАД), среднее ДАД (срДАД), среднее значение индекса артериальной жесткости (Arterial Stiffness Index) (срАСИ), время распространения отраженной волны (Reflected Wave Transit Time – RWTT), скорость пульсовой волны (СПВ) в аорте (Pulse Wave Velocity in the aorta – PWVao), индекс аугментации

Рис. 1. Параметры ASI и вариабельности ASI в зависимости от группы сердечно-сосудистого риска пациентов с артериальной гипертензией



(Augmentation index – Alx), а также вариабельность этих показателей в течение суток. Показатель ASI определялся при оценке ширины «вершины» осциллометрической кривой («колокола»), получаемой в плечевой окклюзионной манжете в процессе измерения АД. Верхняя часть сглаженного колокола (по уровню 80% от максимума) заменяется равнобедренной трапецией. Ширина этой трапеции на уровне 95% от максимума, выраженная в мм рт. ст. и умноженная на 10, принимается за величину ASI. То есть фактически ASI, с одной стороны, частично зависит от величины САД и ПАД, а с другой – от скорости нарастания и убывания амплитуды осцилляций при снижении давления в манжете.

Для оценки поражения органов-мишеней определяли: скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI, толщину интима-медиа (ТИМ) общих сонных артерий методом цветового дуплексного сканирования на аппарате MEDIACE SONOACE X6 датчиком L5-12/50EP (фирма Samsung MEDIACE, Республика Корея); определяли индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) при ЭхоКГ на аппарате MEDIACE SONOACE X6 датчиком P2-4AH (фирма Samsung MEDIACE, Республика Корея). Анализ липидного спектра выполнялся на биохимическом анализаторе ILAB 650, США, Instrumentation Laboratory: общий ХС – ферментативный фотометрический тест (CHOD-PAP); ТГ – ферментативный фотометрический тест (GPO-PAP); ХС ЛПВП и ЛПНП – иммунотурбидиметрический метод; коэффициент атерогенности (КА) – расчетный.

Пациенты подписывали письменное информированное согласие на добровольное участие в исследовании с соблюдением правил Хельсинкской декларации.

Полученные результаты обрабатывались с использованием пакета статистических программ «IBM SPSS Statistics. Version 19». Для анализа клинико-инстру-

Таблица 1. Демографические и клинко-инструментальные данные пациентов в зависимости от группы сердечно-сосудистого риска

Показатель	Группа I	Группа II	Группа III	p, mult	p, попарно
Мужчины, n (%)	17 (59)	25 (44)	29 (60)		
Женщины, n (%)	12 (41)	32 (56)	19 (40)		
Всего (n)	29	57	48		
Возраст, годы	39,9 [36,8; 43]	53,6 [51,5; 55,7]	57,3 [55,3; 59,3]	0,001	1–2=0,001; 2–3=0,038; 1–3=0,001
срСАД (мм рт. ст.)	126,1 [121,3; 130,9]	128,4 [125,2; 131,7]	135,9 [131,1; 140,8]	0,005	1–2=0,742; 2–3=0,020; 1–3=0,010
варСАД (мм рт. ст.)	13,6 [12,5; 14,7]	14,2 [13,3; 15,0]	13,6 [12,6; 14,6]	0,603	
срДАД (мм рт. ст.)	81,0 [77,7; 84,4]	81,8 [79,3; 84,4]	81,2 [76,9; 85,5]	0,943	
варДАД (мм рт. ст.)	11,3 [10,5; 12,1]	11,5 [10,9; 12,2]	10,6 [10,0; 11,2]	0,096	
срПАД (мм рт. ст.)	45,1 [41,8; 48,4]	46,6 [44,8; 48,4]	53 [49,5; 56,6]	<0,0001	1–2=0,756; 2–3=0,002; 1–3=0,002
варПАД (мм рт. ст.)	7,69 [6,63; 8,75]	8 [7,42; 8,58]	8,5 [7,77; 9,23]	0,337	
AASI	0,309 [0,246; 0,373]	0,312 [0,275; 0,348]	0,359 [0,309; 0,41]	0,234	
срASI (мм рт. ст.)	116,7 [105,2; 128,2]	123,4 [114,4; 132,3]	141,1 [125,7; 156,5]	0,023	1–2=0,756; 2–3=0,076; 1–3=0,034
варASI (мм рт. ст.)	30,1 [25,9; 34,4]	36,7 [33,0; 40,4]	45,2 [40,3; 50,1]	<0,0001	1–2 <0,0001; 2–3=0,006; 1–3<0,0001
срRWTT (мс)	153,4 [144,5; 162,3]	148,5 [142,6; 154,4]	144,8 [136,3; 153,3]	0,350	
варRWTT (мс)	18,2 [16,2; 20,2]	17,9 [16,3; 19,6]	19,4 [17,3; 21,5]	0,484	
срPWVao (м/с)	8,5 [7,5; 9,4]	9,1 [8,5; 9,8]	9,06 [8,3; 9,8]	0,509	
варPWVao (м/с)	1,38 [1,2; 1,6]	1,4 [1; 1,6]	1,44 [1,3; 1,6]	0,906	
Alx (%)	–32,8 [–41,5; –24]	–21,0 [–26,5; –15,6]	–17,8 [–22,3; –13,3]	0,005	1–2=0,025; 2–3=0,680; 1–3=0,004
варAlx (%)	15,2 [13,6; 16,9]	17,4 [16,2; 18,6]	19,1 [17,4; 20,7]	0,006	1–2=0,138; 2–3=0,209; 1–3=0,004
СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	87,4 [82,8; 92,1]	78,1 [74,4; 81,8]	79 [76,4; 81,6]	0,002	1–2=0,017; 2–3=0,533; 1–3=0,001
ТИМ (мм)	0,783 [0,73; 0,836]	1,042 [1,003; 1,081]	1,098 [1,072; 1,124]	<0,0001	1–2<0,0001; 2–3=0,069; 1–3<0,0001
ИММЛЖ (г/м ²)	94,8 [88,6; 101]	132,2 [128,3; 136,1]	138,6 [134,8; 142,5]	<0,0001	1–2=0,0001; 2–3=0,066; 1–3=0,0001
ОХС (ммоль/л)	4,9 [4,5; 5,3]	5,5 [5,1; 5,8]	4,7 [4,4; 5,1]	0,004	1–2=0,079; 2–3=0,004; 1–3=0,816
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,8 [1,5; 2,0]	1,8 [1,6; 1,9]	1,4 [1,3; 1,5]	0,0001	1–2=0,988; 2–3=0,0001; 1–3=0,002
ХС ЛПНП (ммоль/л)	2,7 [2,4; 3,1]	3,0 [2,8; 3,3]	2,5 [2,3; 2,8]	0,026	
ТГ (ммоль/л)	1,4 [1,0; 1,7]	1,5 [1,3; 1,7]	2,1 [1,7; 2,4]	0,002	1–2=0,821; 2–3=0,009; 1–3=0,007
КА	2,0 [1,6; 2,4]	2,3 [2,0; 2,6]	2,7 [2,4; 3,1]	0,017	1–2=0,370; 2–3=0,167; 1–3=0,015

срСАД – среднесуточное САД; варСАД – варибельность в течение суток САД; ПАД – пульсовое АД; ASI – индекс ригидности артерий; RWTT – время распространения отраженной волны; PWVao – скорость пульсовой волны в аорте; Alx – индекс аугментации; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ТИМ – толщина интима-медия общих сонных артерий; ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ; ОХС – общий ХС; ХС ЛПВП – ХС липопротеидов высокой плотности; ХС ЛПНП – ХС липопротеидов низкой плотности; КА – коэффициент атерогенности; p – показатель значимости различий между группами.

ментальных данных был использован Т-критерий для независимых выборок и анализ ANOVA. Уровень значимости для результатов анализа ANOVA представлен в таблице 1 в колонке «p mult», различия между 3 группами считались значимыми при p mult <0,025. В колонке «p попарно» представлен уровень значимости для межгрупповых сравнений с учетом поправки на множественное сравнение Тьюки. Различия считались статистически значимыми при p<0,05. Расчет корреляции между переменными осуществлялся при помощи коэффициента корреляции Пирсона. Количественные переменные представлены как число пациентов среднее по группе с указанием 95% доверительного интервала.

Результаты

Пациенты достоверно различались по возрасту в зависимости от увеличения общего СС риска от I к III группе (p mult = 0,001) (табл. 1).

При оценке показателей СМАД показано, что по мере увеличения риска имеют место более высокие уровни срСАД (p_{I-III}=0,010; p_{II-III}=0,020) и срПАД (p_{I-III}=0,002; p_{II-III}=0,002). Пациенты I и II групп по этим показателям не различались.

Среди показателей жесткости артериальной стенки статистически значимо изменялись при увеличении СС риска срAlx (p_{I-II}=0,025; p_{I-III}=0,004), варAlx (p_{I-III}=0,004) и срASI (p_{I-III}=0,034). Пациенты II и III групп по этим показателям не различались (табл. 1).

Наиболее закономерно и статистически значимо изменялся показатель варASI, нарастая от уровня 30,1 в I группе к 45,2 мм рт. ст. в III группе пациентов с АГ (p_{I-II}<0,0001; p_{II-III}=0,002; p_{I-III}<0,0001) (рис. 1, табл. 1).

Динамики других показателей СМАД, таких как AASI, срRWTT, варRWTT, срPWVao, варPWVao, в зависимости от группы риска не найдено.

Был проведен дополнительный анализ с поправкой на пол и возраст (табл. 2). При сравнении данных пациентов с поправкой, II и III групп, в которых отсутствова-

Таблица 2. Клинико-инструментальные данные пациентов в зависимости от группы сердечно-сосудистого риска с поправкой на пол и возраст

Показатель	Группа IIп	Группа IIIп	p
Мужчины, n (%)	15 (50)	15 (50)	
Женщины, n (%)	15 (50)	15 (50)	
Всего (n)	30	30	
Возраст, годы	56,2 [55,1; 56,9]	57,0 [56,3; 58,0]	0,056
срСАД (мм рт. ст.)	126,9 [123,1; 130,6]	129,7 [124,3; 135,2]	0,379
варСАД (мм рт. ст.)	13,6 [12,4; 14,8]	14,3 [13,0; 15,5]	0,461
срДАД (мм рт. ст.)	80,7 [78,4; 83,1]	80,1 [76,9; 83,3]	0,746
варДАД (мм рт. ст.)	10,9 [10,1; 11,7]	10,8 [9,9; 11,7]	0,822
срПАД (мм рт. ст.)	46,2 [43,4; 48,9]	49,6 [45,6; 53,5]	0,153
варПАД (мм рт. ст.)	7,2 [6,5; 7,9]	8,9 [7,9; 9,9]	0,008
AASI	0,310 [0,271; 0,350]	0,378 [0,324; 0,433]	0,043
срASI (мм рт. ст.)	130,4 [114,5; 146,4]	131,2 [117,2; 145,2]	0,741
варASI (мм рт. ст.)	34,7 [30,4; 39,0]	40,4 [35,2; 45,7]	0,050
срRWTT (мс)	145,1 [136,2; 153,9]	144,6 [138,3; 150,9]	0,935
варRWTT (мс)	19,3 [17,0; 21,6]	18,7 [16,4; 21,1]	0,741
срPWVao (м/с)	9,2 [8,2; 10,2]	9,9 [9,3; 10,5]	0,251
варPWVao (м/с)	1,45 [1,21; 1,69]	1,43 [1,24; 1,63]	0,896
Alx (%)	-21,9 [-28,5; -15,3]	-15,5 [-22,6; -8,5]	0,184
варAlx (%)	17,4 [15,7; 19,2]	19,9 [18,0; 21,8]	0,049
СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	75,0 [69,4; 80,6]	72,9 [67,1; 78,7]	0,594
ТИМ (мм)	1,067 [0,954; 1,179]	1,107 [1,074; 1,139]	0,487
ИММЛЖ (г/м ²)	128,7 [122,1; 135,4]	130,7 [125,1; 136,3]	0,644
ОХС (ммоль/л)	5,5 [5,0; 6,1]	5,3 [4,9; 5,7]	0,449
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,8 [1,6; 2,1]	1,6 [1,5; 1,8]	0,192
ХС ЛПНП (ммоль/л)	3,0 [2,6; 3,5]	2,9 [2,5; 3,2]	0,504
ТГ (ммоль/л)	1,9 [1,4; 2,3]	2,2 [1,8; 2,6]	0,248
КА	2,3 [1,9; 2,7]	2,6 [2,2; 3,0]	0,302

ср – среднесуточное значение показателя; вар – вариабельность показателя в течение суток; ПАД – пульсовое АД; ASI – индекс ригидности артерий; RWTT – время распространения отраженной волны; PWVao – скорость пульсовой волны в аорте; Alx – индекс аугментации; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ТИМ – толщина интима-медия общих сонных артерий; ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ; ОХС – общий ХС; ХС ЛПВП – ХС липопротеидов высокой плотности; ХС ЛПНП – ХС липопротеидов низкой плотности; КА – коэффициент атерогенности; p – показатель значимости различий между группами.

ли различия по полу и возрасту, найдено, что между группами сохраняются статистически значимые различия по величине варПАД ($p_{II-III}=0,008$), AASI ($p_{II-III}=0,043$), варAlx ($p_{II-III}=0,049$), а также выраженная тенденция для варASI ($p_{II-III}=0,050$).

Маркеры поражения органов-мишеней (ТИМ, ИММЛЖ, СКФ) закономерно изменялись по мере увеличения группы риска (табл. 1). ТИМ у пациентов II и III групп была больше, чем у пациентов I группы ($p_{I-II}<0,0001$; $p_{I-III}<0,0001$), пациенты II и III групп по этому показателю не различались. ИММЛЖ также был больше у пациентов II и III групп, чем у пациентов I группы ($p_{I-II}<0,0001$; $p_{I-III}<0,0001$), пациенты II и III групп по этому показателю не различались. Такая же закономерность наблюдалась и в отношении СКФ.

По мере увеличения СС риска наблюдался достоверно более низкий уровень ХС ЛПВП и более высокий уровень ТГ, уровни ХС ЛПНП статистически значимо не различались между группами (табл. 1).

Корреляционный анализ проведен для показателей жесткости артериальной стенки. Показаны статистически значимые связи с возрастом: срAlx ($0,467$, $p<0,001$), варAlx ($0,272$, $p<0,01$), срASI ($0,227$, $p<0,01$), варASI ($0,407$, $p<0,001$) (табл. 3). При корреляционном анализе в зависимости от пола показано, что у женщин наблюдаются достоверные корреляционные связи средней и высокой силы между возрастом и показателями СМАД, характеризующими жесткость артериальной стенки. У мужчин таких связей не наблюдалось (табл. 3).

Показатели жесткости сосудистой стенки, такие как срAlx, варAlx, срASI, варASI, имели корреляционные связи между собой и были связаны с возрастом пациентов (преимущественно у женщин) и с показателем ТИМ. С уровнем срСАД и срПАД наиболее тесно была связана варASI и срASI. Кроме того, только срASI была связана с СКФ и только варASI была связана с параметрами липидного спектра и ИММЛЖ (табл. 3).

Обсуждение

При оценке показателей СМАД в зависимости от группы СС риска найдено, что пациенты III группы имели более высокие уровни срСАД и срПАД, чем пациенты I и II групп, которые по этим показателям между собой не различались. Величина ПАД является признанным маркером поражения сосудистой стенки как органа-мишени при АГ и критерием повышенного СС риска [23]. Более высокий уровень срПАД у пациентов очень высокого риска в нашем исследовании свидетельствует о снижении эластичности стенок крупных артерий у этой категории больных АГ [23–25]. Связь между артериальной жесткостью и АГ хорошо установлена [26–30]. Существует мнение, что повышенная жесткость аорты у пациентов с АГ является следствием продолжительного течения заболевания [26]. Однако существует также большая база данных, свидетельствующих, что жесткость сосудистой стенки является причиной, а не следствием АГ у лиц среднего и пожилого возраста. С этой точки зре-

ния нарушение структуры и функции сосудистой стенки являются первичными по отношению к формированию АГ и в дальнейшем прогрессируют в процессе течения заболевания и с возрастом пациентов [27–30]. В нашем исследовании также найдены статистически значимые связи показателей жесткости артериальной стенки с возрастом: срAlx, варAlx, срASI, варASI. Обнаруженные у женщин корреляции между возрастом и показателями СМАД, характеризующими жесткость артериальной стенки, обнаруженные исключительно у женщин, возможно, объясняются тем, что у них исходно наблюдаются менее выраженные нарушения жесткости сосудов, чем у мужчин сопоставимого возраста, страдающих аналогичным сочетанием заболеваний сердечно-сосудистой системы, но с возрастом жесткость артериальной стенки нарастает в большей степени [31, 32]. Для исключения влияния пола и возраста на показатели жесткости артерий проведен анализ данных в группах, сопоставимых по гендерным признакам, в ходе которого установле-

Таблица 3. Коэффициенты корреляции Пирсона между вариабельностью ASI и параметрами клинико-инструментальных данных пациентов, в зависимости от группы сердечно-сосудистого риска

Показатель	Группа I	Группа II	Группа III
Возраст, годы	0,329 [–0,042; 0,621]	0,240 [–0,022; 0,471]	0,296* [0,012; 0,535]
срСАД (мм рт. ст.)	0,536** [0,211; 0,754]	0,542*** [0,328; 0,704]	0,673*** [0,481; 0,804]
варСАД (мм рт. ст.)	0,633*** [0,347; 0,811]	0,125 [–0,141; 0,373]	0,576*** [–0,496; 0,565]
срДАД (мм рт. ст.)	0,209 [–0,171; 0,534]	0,140 [–0,125; 0,386]	0,105 [–0,185; 0,378]
варДАД (мм рт. ст.)	0,496* [0,158; 0,730]	–0,020 [–0,279; 0,242]	0,350* [0,073; 0,577]
срПАД (мм рт. ст.)	0,580*** [0,271; 0,780]	0,771*** [0,639; 0,859]	0,831*** [0,716; 0,902]
варПАД (мм рт. ст.)	0,594*** [0,291; 0,789]	0,521*** [0,301; 0,688]	0,642*** [0,437; 0,783]
AASI	0,366 [–0,001; 0,646]	0,158 [–0,107; 0,402]	0,229 [–0,059; 0,481]
срASI (мм рт. ст.)	0,648*** [0,370; 0,820]	0,682*** [0,512; 0,800]	0,695*** [0,512; 0,818]
срRWTT (мс)	–0,231 [–0,551; 0,148]	–0,233 [–0,465; 0,029]	–0,208 [–0,465; 0,080]
варRWTT (мс)	0,114 [–0,264; 0,461]	–0,010 [–0,270; 0,251]	0,245 [0,042; 0,093]
срPWVao (м/с)	–0,117 [–0,463; 0,261]	0,311* [0,055; 0,529]	–0,002 [–0,286; 0,282]
варPWVao (м/с)	–0,069 [–0,425; 0,305]	0,125 [–0,140; 0,373]	–0,271 [–0,515; 0,014]
срAlx (%)	0,180 [–0,200; 0,512]	0,310* [0,054; 0,528]	0,193 [–0,097; 0,452]
варAlx (%)	0,402* [0,042; 0,670]	0,170 [–0,095; 0,412]	0,056 [–0,232; 0,335]
СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	0,151 [0,229; 0,490]	0,201 [–0,063; 0,439]	–0,159 [–0,424; 0,131]
ТИМ (мм)	0,033 [–0,337; 0,395]	0,407** [0,164; 0,604]	–0,054 [–0,333; 0,234]
ИММЛЖ (г/м ²)	0,276 [–0,100; 0,584]	0,034 [–0,228; 0,292]	0,098 [–0,191; 0,372]
ОХС	0,118 [–0,260; 0,464]	0,124 [–0,142; 0,372]	0,104 [–0,185; 0,377]
ХС ЛПВП	–0,239 [–0,557; 0,139]	–0,170 [–0,413; 0,094]	–0,203 [–0,460; 0,086]
ХС ЛПНП	0,238 [–0,141; 0,556]	0,169 [–0,099; 0,413]	0,182 [–0,111; 0,446]
ТГ	0,178 [–0,201; 0,512]	0,195 [–0,069; 0,433]	–0,003 [–0,287; 0,281]
КА	0,326 [–0,046; 0,619]	0,180 [–0,084; 0,421]	0,259 [–0,027; 0,506]

* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

срСАД – среднесуточное САД; варСАД – вариабельность в течение суток САД; срДАД – среднесуточное ДАД; варДАД – вариабельность в течение суток ДАД; срПАД – среднесуточное пульсовое АД; варПАД – вариабельность в течение суток ПАД; ASI – индекс ригидности артерий; RWTT – время распространения отраженной волны; PWVao – оценочная скорость пульсовой волны в аорте; Alx – индекс аугментации; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ТИМ – толщина интима-медия общих сонных артерий; ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ; ОХ – общий ХС; ХС ЛПВП – ХС липопротеидов высокой плотности; ХС ЛПНП – ХС липопротеидов низкой плотности; КА – коэффициент атерогенности.

но, что пациенты очень высокого СС риска статистически значительно отличаются от пациентов высокого риска по таким параметрам, как варПАД, ААСI, варАIх и варАСI. Таким образом, параметры жесткости артериальной стенки, полученные неинвазивным методом при СМАД, возможно, могут быть рассмотрены как дополнительная информация о сердечно-сосудистом риске пациента.

Неинвазивное измерение артериальной жесткости активно использовалось в течение последних нескольких десятилетий. До недавнего времени результаты и методологии, используемые для оценки артериальной жесткости, были плохо согласованы. С введением рекомендаций по измерениям артериальной жесткости в 2006 г. в европейском консенсусном документе [24], публикацией международных эталонных стандартов в 2010 г. [33] и научного заявления Американской кардиологической ассоциации (АНА) об измерениях артериальной жесткости в США [34] теперь доступны улучшенные рекомендации, обеспечивающие большее единообразие в клинических исследованиях [18].

Имеются данные, свидетельствующие о том, что неинвазивная оценка артериальной жесткости и центральной гемодинамики в амбулаторной практике может помочь в оценке нарушений структуры и функции сосудистой стенки у пациентов с АГ¹ [35–39].

В используемом нами устройстве применяется осциллометрический метод неинвазивной оценки гемодинамических параметров и жесткости артерий, подробно описанный в ряде работ [20, 40–42]. Точность устройства BPLab для оценки сосудистой жесткости изучалась ранее в сравнении с неинвазивным «золотым стандартом» – определением скорости пульсовой волны устройством SphygmoCor. Показаны выраженные корреляции для центрального САД ($r=0,98$, $p<0,0001$), для индекса аугментации аорты ($r=0,83$, $p<0,001$), для PWV ($r=0,85$, $p<0,001$). Это делает возможным самостоятельное использование системы BPLab для оценки жесткости артерий в процессе СМАД и позволяет расширить объем информации, получаемой при мониторинговании АД [20, 21].

В нашем исследовании параллельно с увеличением СС риска статистически значительно изменялись сpALx, варАIх и сpASI, варАСI. Однако по первым 3 параметрам пациенты II и III групп статистически значимо не различались, только уровень варАСI имел достоверные отличия во всех трех группах. При исключении влияния возраста и пола между II и III группами наблюдались различия по варПАД, ААСI, варАСI (выраженная тенденция) и варАIх.

Обращало на себя внимание, что наиболее закономерно группы отличались по вариабельности показателей, а не по абсолютному значению. Известно, что сте-

пень вариабельности АД в течение 24 часов является значительным и независимым ФР сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [43, 44], она тесно связана с поражением органов-мишеней и смертностью от всех причин, которая не зависит от уровня АД [45]. Эксперты считают, что повышенная 24-часовая вариабельность АД обусловлена повышением тонуса симпатической нервной системы, уменьшением сердечно-легочного рефлекса и увеличением артериальной жесткости [46]. Известно, что жесткость сосудистой стенки зависит от «пассивных» и «активных» механизмов регуляции, то есть артериальная жесткость не является стабильной величиной и может изменяться (модулироваться) функциональными компонентами [34]. «Пассивные» механизмы сосудистой жесткости обусловлены состоянием эластических и коллагеновых волокон в стенке артерии, сердечным ритмом (большая ЧСС связана с повышенной артериальной жесткостью) [47] и, по-видимому, генетическим полиморфизмом [34]. «Активные» механизмы, модулирующие артериальную жесткость, включают эндотелиальную функцию [48], низкоинтенсивное воспаление и окислительный стресс в сосудистой стенке, тонус симпатической нервной системы [49]. Степень влияния пассивного и активного (функционального) компонентов регуляции жесткости стенки зависит от типа артерии: большее влияние функционального компонента наблюдается в артериях мышечного типа (сонная и плечевая артерии) по сравнению с артериями эластического типа (аорта) [34]. Вариабельность ASI теоретически отражает влияние как пассивного, так и активного механизма регуляции сосудистой жесткости. В связи с этим повышение варАСI в зависимости от тяжести СС риска позволяет предположить, что такая динамика этого параметра является неблагоприятной и может быть рассмотрена в дальнейшем, как предиктор осложненного течения АГ. Тем более, что в нашем исследовании показано, что только варАСI имела связи умеренной силы с варСАД и варПАД.

Это положение подтверждается также тем, что все маркеры поражения органов-мишеней, которые мы рассматривали в нашем исследовании, а также параметры липидного спектра имели статистически значимую связь именно с показателем варАСI и сpASI, что свидетельствует о возможности их использования в качестве маркеров СС риска и более тяжелого течения АГ.

Таким образом, не только вариабельность САД может рассматриваться в качестве маркера СС риска, но, возможно, повышенная вариабельность жесткости сосудистой стенки, также имеет значение для негативной оценки прогноза пациентов с АГ и может являться «мишенью» лекарственной терапии.

¹ – Руководство пользователя ПО BPLab v. 3.0 (редакция 04.2009). Часть 1. – Нижний Новгород: ООО «Петр Телегин», 2009. – 134 с.

НАСТАЛО ВРЕМЯ ЮПЕРИО®



- **Доказанная положительная динамика качества жизни пациентов**^{*1,2}
- **20% снижение риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации**^{*3}
- **Представитель нового класса препаратов АРНИ**^{1,3}

Юперิโอ®

Надмолекулярный комплекс
Валсартан + Сакубитрил

Показания к применению

Хроническая сердечная недостаточность (II-IV класса по классификации NYHA) у пациентов с систолической дисфункцией с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу сердечной недостаточности.



КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЮПЕРИО
Валсартан+сакубитрил, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг и 200 мг РУ № ЛПН-003532.

Перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

Показания к применению: Хроническая сердечная недостаточность (II-IV класса по классификации NYHA) у пациентов с систолической дисфункцией с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. **Способ применения и дозы:** Целевая (максимальная суточная) доза препарата Юперิโอ составляет 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. В зависимости от переносимости дозу препарата Юперิโอ следует увеличивать в два раза каждые 2-4 недели вплоть до достижения целевой (максимальной суточной) дозы 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. Применение препарата Юперิโอ возможно не ранее, чем через 36 часов после отмены ингибитора АПФ. У пациентов, не получавших ранее терапии ингибиторами АПФ или АРА II, или получавших эти препараты в низких дозах, начинать терапию препаратом Юперิโอ следует в дозе 50 мг (25,7 мг + 24,3 мг) 2 раза в сутки с медленным повышением дозы (удваивание суточной дозы 1 раз в 3-4 недели). • Пожилые пациенты: у пациентов старше 65 лет коррекция режима дозирования не требуется. • Препарат Юперิโอ не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. • Нарушение функции почек: у пациентов с нарушением функции почек легкой (СКФ 60-90 мл/мин/1,73 м²) или умеренной степени тяжести (СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м²) коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 50 мг два раза в сутки с соблюдением осторожности. • Нарушение функции печени: у пациентов с нарушением функции печени легкой степени (класс А по классификации Чайлд-Пью) коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени (класс В по классификации Чайлд-Пью) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 50 мг два раза в сутки. Препарат Юперิโอ не рекомендован к применению у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью). **Способ применения:** Внутрь, независимо от приема пищи. **Противопоказания:** • Повышенная чувствительность к сакубитрилу или к валсартану, а также к другим вспомогательным компонентам препарата. • Одновременное применение с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), а также период 36 часов после отмены ингибиторов АПФ. • Наличие ангионевротического отека в анамнезе на фоне предшествующей терапии ингибиторами АПФ или АРА II. • Одновременное применение с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или у пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела). • Нарушение функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью), билиарный цирроз и холестаз. • Препарат Юперิโอ не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. • Беременность, планирование беременности и период грудного вскармливания. • Одновременное применение с другими препаратами, содержащими АРА II, т.е. в состав препарата входит валсартан. **Особые указания:** • Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): препарат Юперิโอ не следует применять одновременно с другими ингибиторами АПФ в связи с риском развития ангионевротического отека. • При возникновении выраженного снижения АД следует рассмотреть вопрос о коррекции дозы диуретиков, сопутствующих гипотензивных средств, а также об устранении причин возникновения выраженного снижения АД (например, гиповолемия). Если, несмотря на эти меры, выраженное снижение АД сохраняется, дозу препарата Юперิโอ следует уменьшить или препарат следует на время отменить. Окончательная отмена препарата обычно не требуется. Перед началом применения препарата Юперิโอ следует провести коррекцию содержания натрия в организме и/или восполнить ОЦК. • В случае клинически значимого ухудшения функции почек следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы препарата Юперิโอ. При применении препарата Юперิโอ у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек следует соблюдать осторожность. • Гиперкалиемия: препараты, способные увеличивать содержание натрия в сыворотке крови (например, калийсберегающие диуретики, препараты калия) одновременно с препаратом Юперิโอ следует применять с осторожностью. В случае возникновения клинически значимой гиперкалиемии следует рассмотреть такие меры, как снижение потребления натрия с пищей или коррекция дозы сопутствующих препаратов. Рекомендуется регулярно контролировать содержание натрия в сыворотке крови, в особенности у пациентов с такими факторами риска, как тяжелые нарушения функции почек, сахарный диабет, гипонатриемия или диета с высоким содержанием калия. • Ангионевротический отек: при возникновении ангионевротического отека препарат Юперิโอ следует немедленно отменить и назначить надлежащее лечение и наблюдение за пациентом до полного и стойкого разрешения всех возникших симптомов. Повторно назначать препарат Юперิโอ не следует. Применение препарата у пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе не изучено, следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов данной категории, т.к. они могут быть подвержены повышенному риску развития ангионевротического отека. Пациенты негроидной расы могут быть более подвержены риску ангионевротического отека. • Следует информировать пациентов с сохраненным репродуктивным потенциалом о возможных последствиях применения препарата во время беременности, а также о необходимости использования надежных методов контрацепции во время лечения препаратом и в течение недели после его последнего приема. **Побочное действие:** Очень часто (≥10%): гиперкалиемия, артериальная гипотензия, нарушение функции почек. Часто (1-9%): кашель, головокружение, почечная недостаточность, диарея, гипонатриемия, утомляемость, головная боль, обморок, тошнота, астения, ортостатическая гипотензия, головноекружение. Нечасто (0,1-1%): ангионевротический отек, постуральное головокружение. **Взаимодействие:** • Одновременное применение противопоказано: с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, применение с ингибиторами АПФ. Препарат Юперิโอ не следует применять ранее, чем через 36 часов после прекращения терапии ингибитором АПФ. Терапию ингибитором АПФ следует начинать не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы препарата Юперิโอ. • Одновременное применение не рекомендовано: АРА, одновременное применение препарата Юперิโอ с алискиреном следует избегать у пациентов с нарушением функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²). • Следует соблюдать осторожность при одновременном применении со статинами, сиклифенолом, препаратами лития, калийсберегающими диуретиками, включая антагонисты минералокортикоидов (например, спиронолактон, триамтерен, амилорид), препаратами калия или заменителями соли, содержащими калий, нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), в т.ч. с селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (ингибиторами ЦОГ-2), ингибиторами OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (например, ридоналтоном, циклоспорином) или MPR2 (например, ритонавиром).

За более подробной информацией о препарате обратитесь к инструкции по медицинскому применению препарата Юперิโอ, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг, 200 мг, ООО «НОВАРТИС ФАРМА»

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.

АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и непрямого ингибитор. NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская Ассоциация кардиологов). ХСН – хроническая сердечная недостаточность

* По сравнению с эналаприлом у пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса. † Госпитализация в связи с ухудшением сердечной недостаточности

1. McMurray et al. N Engl J Med 2014;371:993-1004. 2. Lewis et al. Circulation 2015;132:A17912. 3. Лечение болезней сердца. В.С. Моисеев, Ж.Д. Кобалава, С.В. Моисеев. Москва: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016. – 600 с.

ООО «Новartis Фарма»

125315, Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3.

Тел.: +7 495 967 12 70, факс: +7 495 967 12 68

www.novartis.ru

994054/UPE/AL/0718/0

Заключение

- Среди показателей жесткости артериальной стенки, определенных неинвазивным осциллометрическим методом при проведении СМАД, статистически значимо изменялись при увеличении группы СС риска с рАЛх, варАЛх и с рАЛх, варАЛх. Наиболее закономерная и статистически значимая динамика наблюдалась при оценке варАЛх, которая изменялась в последовательности I гр. < II гр. < III гр. и была максимальной у пациентов очень высокого СС риска;

- При исключении влияния пола и возраста на показатели жесткости сосудистой стенки показано, что различия сохраняются и пациенты очень высокого СС риска имеют большую вариабельность показателей жесткости артерий (варПАД, варАЛх, варАЛх), чем пациенты группы высокого риска, вне зависимости от пола и возраста.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Смирнова М.И., Оганов Р.Г., Горбунов В.М., Деев А.Д., Андреева Г.Ф. Скрытая неэффективность лечения АГ: частота и предикторы. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10 (6):11–7. [Smirnova M.I., Oganov R.G., Gorbunov V.M., Deev A.D., Andreeva G.F. Masked inefficacy of arterial hypertension treatment: prevalence and predictors. Cardiovascular therapy and prevention. 2011;6:11–7.]
2. Филиппов Е.В., Якушин С.С. Распространенность и особенности ведения больных АГ с различным риском сердечно-сосудистых осложнений (по данным исследования МЕРИДИАН-РО). Медицинский Совет. 2013; (9):65–9. [Filippov E.V., Yakushin S.S. Prevalence of arterial hypertension, management of patients with arterial hypertension and varying degrees of risks of cardiovascular events (a study by MERIDIAN-RO). Meditsinsky sovet. 2013;9:65–9.]
3. Рекомендации ESC по кардиоваскулярной профилактике 2016 – Доказательная медицина для всех.. [ESC recommendations on cardiovascular prevention (2016). European Journal of Preventive Cardiology. 2016.] [Internet] Available at: http://medspecial.ru/for_doctors/3/27957/
4. Mancia G. Обновление Европейских рекомендаций по лечению артериальной гипертензии: анализ Европейского общества гипертензии. Артериальная гипертензия. 2010;16 (1):4–42. [Mancia G. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: European Society of Hypertension Task Force document. Arterial Hypertension. 2010;16 (1):4–42.]
5. Mitchell GF. Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: implications for end-organ damage. Journal of Applied Physiology. 2008;105 (5):1652–60. DOI: 10.1152/japplphysiol.90549.2008
6. Maroules CD, Khera A, Ayers C, Goel A, Peshock RM, Abbara S et al. Cardiovascular outcome associations among cardiovascular magnetic resonance measures of arterial stiffness: the Dallas heart study. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. 2014;16 (1):33. DOI: 10.1186/1532-429X-16-33
7. Koudryavtsev S, Koudryavtsev S. Validation of the BPLab® 24-hour blood pressure monitoring system according to the European standard BS EN 1060–4:2004 and British Hypertension Society protocol. Medical Devices: Evidence and Research. 2011;193. DOI: 10.2147/MDER.S25800
8. Posokhov I, Konradi A, Shlyakhto E, Mamontov O, Orlov A, Rogoza A. Day-to-day repeatability of the Pulse Time Index of Norm. Medical Devices: Evidence and Research. 2014;29. DOI: 10.2147/MDER. S58507
9. Harvey A, Montezano AC, Lopes RA, Rios F, Touyz RM. Vascular Fibrosis in Aging and Hypertension: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. Canadian Journal of Cardiology. 2016;32 (5):659–68. DOI: 10.1016/j.cjca.2016.02.070
10. Рекомендации по сердечно-легочной реанимации (АНА, 2015). [Internet] 2015. Available at: <http://CardioPlaneta.ru/emergency/313-rekomendacii-po-serdechno-legochnoy-reanimacii-aha-2015.html>
11. Yturralde RF, Gaasch WH. Diagnostic criteria for diastolic heart failure. Progress in Cardiovascular Diseases. 2005;47 (5):314–9. PMID: 16003646
12. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Journal of the American College of Cardiology. 2013;62 (16):e147–239. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.019
13. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiade M, Greenberg BH et al. Characteristics, Treatments, and Outcomes of Patients with Preserved Systolic Function Hospitalized for Heart Failure. Journal of the American College of Cardiology. 2007;50 (8):768–77. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.04.064
14. Карпов Ю.А. Европейские рекомендации по АГ – главное событие 2007 г. [Karpov Yu. A. European recommendations on arterial hypertension are the main event of 2007. Russian Medical Journal. 2007.] [Internet] 2007. Available at: http://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Evropeyskie_rekomendacii_po_arterialnoy_gipertonii_glavnoe_sobytie_2007_g/
15. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации. Москва 2010. [Diagnosis and treatment of hypertension. Russian recommendations.] [Internet] 2010. Available at: http://skoraya-novotr.ucoz.ru/load/diagnostika_i_lechenie_arterialnoj_gipertenzii_rossijskie_rekomendacii_moskva_2010/1-1-0-1
16. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ et al. Aortic Pulse Wave Velocity Improves Cardiovascular Event Prediction. Journal of the American College of Cardiology. 2014;63 (7):636–46. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.09.063
17. Mitchell GF, Hwang S-J, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM et al. Arterial Stiffness and Cardiovascular Events: The Framingham Heart Study. Circulation. 2010;121 (4):505–11. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.886655
18. Shah S. Review: Heart failure with preserved ejection fraction in African Americans. Ethnicity & Disease. 2012;22 (4):432–8. PMID: 23140073
19. Согласованное мнение экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике (конгресс ПКО, 2015). [проект]. [Internet] 2015. Available at: http://scardio.ru/news/nauchnomeditsinskie_novosti/opublikovan_proekt_soglasovannogo_mneniya_expertov_po_ocenke_arterialnoy_zhestkosti
20. Townsend RR. Arterial Stiffness: Recommendations and Standardization. Pulse. 2016;4 (1):3–7. DOI: 10.1159/000448454
21. Rogoza A, Kuznetsov. Central aortic blood pressure and augmentation index: comparison between Vasotens® and SphygmoCor® technology. Research Reports in Clinical Cardiology. 2012;27. DOI: 10.2147/RRCC.S30994
22. Orlov A, Kotovskaya Y, Kobalava Z. Validation of the integration of technology that measures additional “vascular” indices into an ambulatory blood pressure monitoring system. Medical Devices: Evidence and Research. 2014;7:91–7. DOI: 10.2147/MDER.S61839
23. Simon AC, Levenson J, Bouthier J, Safar ME, Avolio AP. Evidence of early degenerative changes in large arteries in human essential hypertension. Hypertension (Dallas, Tex.: 1979). 1985;7 (5):675–80. PMID: 4030039

24. Рекомендации по лечению АГ. ESH/ESC 2013. Российский кардиологический журнал. 2014; (1):7–94. [2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. Russian Journal of Cardiology. 2014; (1):7–94.]
25. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European Heart Journal*. 2006;27 (21):2588–605. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl254
26. Wu C, Shlipak MG, Stawski RS, Peralta CA, Psaty BM, Harris TB et al. Visit-to-Visit Blood Pressure Variability and Mortality and Cardiovascular Outcomes Among Older Adults: The Health, Aging, and Body Composition Study. *American Journal of Hypertension*. 2017;30 (2):151–8. DOI: 10.1093/ajh/hpw106
27. Kaess BM, Rong J, Larson MG, Hamburg NM, Vita JA, Levy D et al. Aortic Stiffness, Blood Pressure Progression, and Incident Hypertension. *JAMA*. 2012;308 (9):875. DOI: 10.1001/2012.jama.10503
28. Liao D, Arnett DK, Tyroler HA, Riley WA, Chambless LE, Szklo M et al. Arterial stiffness and the development of hypertension. The ARIC study. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*. 1999;34 (2):201–6. PMID: 10454441
29. Takase H, Dohi Y, Toriyama T, Okado T, Tanaka S, Sonoda H et al. Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity Predicts Increase in Blood Pressure and Onset of Hypertension. *American Journal of Hypertension*. 2011;24 (6):667–73. DOI: 10.1038/ajh.2011.19
30. Dornellis J, Panaretou M. Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of Progression to Hypertension in Nonhypertensive Subjects. *Hypertension*. 2005;45 (3):426–31. DOI: 10.1161/01.HYP.0000157818.58878.93
31. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a “set up” for vascular disease. *Circulation*. 2003;107 (1):139–46. PMID: 12515756
32. Protogerou AD, Blacher J, Aslangu E, Le Jeune C, Lekakis J, Mavrikakis M et al. Gender influence on metabolic syndrome’s effects on arterial stiffness and pressure wave reflections in treated hypertensive subjects. *Atherosclerosis*. 2007;193 (1):151–8. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.05.046
33. Najjar SS, Scuteri A, Shetty V, Wright JG, Muller DC, Fleg JL et al. Pulse Wave Velocity Is an Independent Predictor of the Longitudinal Increase in Systolic Blood Pressure and of Incident Hypertension in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51 (14):1377–83. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.10.065
34. The Reference Values for Arterial Stiffness’ Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: “establishing normal and reference values”. *European Heart Journal*. 2010;31 (19):2338–50. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq165
35. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, Avolio AP, Chirinos JA, Cockcroft JR et al. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2015;66 (3):698–722. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000033
36. Кароли Н. А., Долишняя Г. Р., Ребров А. П. Изменение параметров суточного мониторирования АД и артериальной ригидности у пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких на фоне применения валсартана. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2014;10 (1):25–30. [Karoly N. A., Dolishnaya G. R., Rebrov A. P. Changes in the parameters of monitoring pressure and arterial stiffness in patients with hypertension and chronic obstructive pulmonary disease, against the background of valsartan treatment. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2014;10 (1):25–30.]
37. Posokhov I, Kuznetsova T, Korneva V, Bryantseva E, Barkan V, Orlov A et al. The 24-hour pulse wave velocity, aortic augmentation index, and central blood pressure in normotensive volunteers. *Vascular Health and Risk Management*. 2014;247. DOI: 10.2147/VHRM.S61978
38. Omboni S, Posokhov IN, Rogoza AN. Evaluation of 24-Hour Arterial Stiffness Indices and Central Hemodynamics in Healthy Normotensive Subjects versus Treated or Untreated Hypertensive Patients: A Feasibility Study. *International Journal of Hypertension*. 2015;2015:1–10. DOI: 10.1155/2015/601812
39. Posokhov I, Kulikova N, Starchenkova I, Grigoricheva E, Evdokimov V, Orlov A et al. The “Pulse Time Index of Norm” highly correlates with the left ventricular mass index in patients with arterial hypertension. *Vascular Health and Risk Management*. 2014;10:139. DOI: 10.2147/VHRM.S58351
40. Posokhov I, Minyukhina I, Lipatov. Analysis of 24-hour pulse wave velocity in patients with renal transplantation. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*. 2013;6:125. DOI: 10.2147/IJNRD.S47011
41. Posokhov I. Pulse wave velocity 24-hour monitoring with one-site measurements by oscillometry. *Medical Devices: Evidence and Research*. 2013;6:11. DOI: 10.2147/MDER.S42082
42. Ageenkova O, Ageenkova O, Purygina. Central aortic blood pressure, augmentation index, and reflected wave transit time: reproducibility and repeatability of data obtained by oscillometry. *Vascular Health and Risk Management*. 2011;7:649. DOI: 10.2147/VHRM.S24877
43. Остроумова О. Д., Кочетков А. И., Копченков И. И., Гусева Т. Ф., Бондарец О. В. Жесткость сосудистой стенки у пациентов с АГ. Системные Гипертензии. 2015;12 (2):43–8. [Ostroumova O. D., Kochetkov A. I., Kopchenov I. I., Guseva T. F., Bondarets O. V. Stiffness of the vascular wall in patients with arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2015;12 (2):43–8.]
44. Parati G, Schumacher H. Blood pressure variability over 24 h: prognostic implications and treatment perspectives. An assessment using the smoothness index with telmisartan – amlodipine monotherapy and combination. *Hypertension Research*. 2014;37 (3):187–93. DOI: 10.1038/hr.2013.145
45. Dai H, Lu Y, Song L, Tang X, Li Y, Chen R et al. Visit-to-visit Variability of Blood Pressure and Risk of Stroke: Results of the Kailuan Cohort Study. *Scientific Reports*. 2017;7 (1). DOI: 10.1038/s41598-017-00380-9
46. Stevens SL, Wood S, Koshiaris C, Law K, Glasziou P, Stevens RJ et al. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016; i4098. DOI: 10.1136/bmj.i4098
47. Моисеева Н. М., Пономарев Ю. А., Сергеева М. В., Рогоза А. Н. Оценка показателей ригидности магистральных артерий по данным бифункционального суточного мониторирования АД и ЭКГ прибором BPLab®. *Артериальная гипертензия*. 2007;13 (1):1–5. [Moiseeva N. M., Ponomarev Yu. A., Sergeeva M. V., Rogoza A. N. Evaluation of arteries stiffness indicators according to bi-functional 24-hour monitoring of blood pressure and ECG using the BPLab® device. *Arterial hypertension*. 2007;13 (1):1–5.]
48. Lantelme P, Mestre C, Lievre M, Gressard A, Milon H. Heart rate: an important confounder of pulse wave velocity assessment. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*. 2002;39 (6):1083–7. PMID: 12052846
49. Avolio A, Butlin M, Liu Y-Y, Viegas K, Avadhanam B, Lindsay G. Regulation of arterial stiffness: Cellular, molecular and neurogenic mechanisms. *Artery Research*. 2011;5 (4):122–7. DOI: 10.1016/j.artres.2011.10.002

Материал поступил в редакцию 20/04/2018