

УДК: 616.12-008.331.1:616-082

М.Н. ДОЛЖЕНКО, д. мед. н., професор

/Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев/

## Как снизить сердечно-сосудистый риск: роль центрального аортального давления или «голый король»?

### Резюме

В соответствии с международными рекомендациями у лиц с повышенным сердечно-сосудистым риском должна проводиться систематическая оценка кардиоваскулярного риска. Основываясь на данных проведенных клинических исследований, автор показывает необходимость проведения учета не только основных факторов риска, но и субклинических маркеров сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе показатели центрального артериального давления (ЦАД). Показана прогностическая значимость ЦАД относительно влияния на прогноз пациентов с артериальной гипертензией. Таким образом, при выборе терапии для каждого конкретного пациента следует также учитывать влияние различных гипотензивных препаратов на основные кардиологические показатели, в том числе ЦАД.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, кардиоваскулярный риск, антигипертензивные препараты, центральное артериальное давление

Как известно, интенсивность мероприятий по первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений уже не определяется степенью риска, в частности, по шкале SCORE. В соответствии с Европейскими рекомендациями по профилактике в клинической практике [1] систематическая оценка кардиоваскулярного риска рекомендуется у лиц с повышенным сердечно-сосудистым риском (ССР), т.е. с семейной историей раннего развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), семейной гиперлипидемией, основными факторами высокого риска развития ССЗ (например, курение, высокий уровень артериального давления – АД, сахарный диабет, повышенный уровень липидов в крови) или в случае, если сопутствующие заболевания повышают риск сердечно-сосудистых событий.

Рекомендуется проводить оценку ССР каждые 5 лет, а еще чаще – для лиц с риском, близким к пороговому, при котором необходимо начинать медикаментозное лечение. Систематическую оценку ССР можно рекомендовать мужчинам в возрасте старше 40 лет и женщинам старше 50 лет, у женщин в период постменопаузы при отсутствии каких-либо известных факторов риска.

Однако почему при столь тщательной оценке ССР не у всех пациентов существующие факторы риска одинаково реализуются в сердечно-сосудистые катастрофы?

Имеющий множество факторов риска, Уинстон Черчилль [2] (родился семимесячным, курение табака, метаболический синдром, артериальная гипертензия, в итоге – множественные инсульты) доживает до девяноста лет, «не вынимая сигары изо рта», а пациент с мягкой гипертензией, который не имеет других факторов риска, умирает, не разменяв и пятого десятка.

Следовательно, существует еще ряд показателей, которые называют субклиническими маркерами ССЗ, которые также необходимо учитывать при оценке интегрального ССР. К ним относятся: генетическое наследование кальцификации коронарных артерий, утолщение комплекса интима-медиа в районе бифуркации каротид, увеличение жесткости артерий, снижение лодыжечно-плечевого индекса, показатели центрального артериального давления (ЦАД).

Важность последнего маркера – ЦАД – подчеркивалась неоднократно в последние годы: в 2013 году – в рекомендациях по диагностике и лечению АГ Европейского общества гипертензии/ Европейского общества кардиологов [3], в 2015 году – в научных рекомендациях Американской ассоциации сердца по улучшению стандартизации сосудистых исследований по артериальной жесткости [4].

Однако так ли необходимы знания о том, что недоступно измерить в рутинной практике кардиолога? Ведь аппарат для измерения ЦАД – аппланационный тонометр – не имеет широкого распространения, а метод аппланационной тонометрии в большинстве случаев доступен лишь в крупных научно-исследовательских центрах, поскольку во всех странах мира (за исключением США) данный метод исследования сертифицирован как научный.

Пристальное внимание к прогностической значимости ЦАД по влиянию на прогноз пациентов с артериальной гипертензией (АГ) стали уделять после обнародования результатов крупных сравнительных исследований по лечению пациентов с применением антигипертензивных препаратов разных классов.

Как известно, в исследовании ASCOT комбинированная терапия больных с сахарным диабетом (СД) 2-го типа и АГ на основе

антагониста кальция – амлодипина по сравнению с блокатором  $\beta$ -адренорецепторов ( $\beta$ -адреноблокатором) – атенололом имела достоверное преимущество относительно снижения риска общей и сердечно-сосудистой смертности на 14% и 24% соответственно [5]. Такую разницу в жестких конечных точках нельзя было объяснить разницей в эффективности снижения плечевого АД (разница составляла лишь 0,7 мм рт.ст. в пользу амлодипина). Объяснение различий показателя смертности появилось лишь тогда, когда проанализировали показатели ЦАД, которое в группе амлодипина было достоверно ниже на 4,3 мм рт.ст.

Данное исследование показало необходимость детального изучения разницы не только между различными классами антигипертензивных препаратов, но и между препаратами внутри класса. Например,  $\beta$ -адреноблокаторы представлены крайне разнородными препаратами, отличающимися друг от друга наличием и степенью селективности, вазодилатирующими свойствами, внутренней симпатомиметической активностью.

Оказалось, что невазодилатирующие кардиоселективные препараты от атенолола до бисопролола даже при эффективном снижении периферического АД не обеспечивают адекватное снижение пульсового и систолического давления в аорте и каротидных артериях, что объясняет более низкую эффективность профилактики инсультов при использовании  $\beta$ -адреноблокаторов по сравнению с рядом других антигипертензивных средств. Однако обладающие вазодилатирующими свойствами небиволол и карведилол, в отличие от обычных кардиоселективных препаратов, сопоставимо снижают как периферическое, так и центральное АД [3, 6].

В исследование SEVITENSION (результаты которого были доложены в 2015 году в рамках 25-го Конгресса ЕОГ в Милане профессором Josep Redon) были отобраны больные с СД 2-го типа и АГ аналогично пациентам, принимавшим участие в исследовании ASCOT [6]. Необходимость проведения данного исследования сформулирована так: будет ли терапия, основанная на комбинации периндоприла с амлодипином (8/10 мг) равнозначна комбинации олмесартана с амлодипином (40/10 мг) по влиянию на ЦАД и по количеству пациентов, достигших целевого уровня АД. Результаты исследования превзошли первоначальные ожидания, так как вначале предполагалось, что сартаны, обладающая лучшей переносимостью, не будут отличаться от ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) по антигипертензивной эффективности. Добавление к антагонисту кальция олмесартана по сравнению с периндоприлом привело не только к достоверно большему количеству пациентов, достигших целевого уровня АД (73% и 59%), но и достоверно большему снижению ЦАД на 24-й неделе терапии (разница 3,51 мм рт.ст.).

Еще большее клиническое значение приобретает повышение жесткости артерий и рост ЦАД, вызванные атеросклеротическим ремоделированием сосудов при ишемической болезни сердца (ИБС). Увеличение скорости распространения отраженной пульсовой волны приводит к смещению ее максимума из диастолы в позднюю систолу, в результате чего происходит увеличение систолического и снижение диастолического артериального давления (ДАД) в аорте и как следствие – снижение коронарной перфузии.

Как известно, в 2014 году на Конгрессе ЕОК в Барселоне главный исследователь Kim Fox доложил результаты исследования

SIGNIFY, в котором изучалось добавление в состав стандартной терапии ИБС ивабрадина и его влияния на такие конечные точки, как сердечно-сосудистая смертность и несмертельные инфаркты миокарда у пациентов со стабильной стенокардией. С рациональной точки зрения было трудно объяснить выявленное достоверное ( $p=0,02$ ) повышение на 18% риска сердечно-сосудистой смертности и количества несмертельных инфарктов миокарда в группе пациентов со стенокардией II–IV функционального класса (ФК) [7].

Лишь полтора года спустя – в 2016 году – появилось логическое объяснение данному факту. В публикации одного из ведущих американских кардиологов Франца Мессерли с красноречивым названием «Ивабрадин при ИБС – голый король» впервые с позиций доказательной медицины обоснованы механизмы негативного влияния ивабрадина на прогноз больных со стабильной ИБС [8]. Инвазивным методом (катетеризация левых отделов сердца) измерялось давление в аорте у 46 пациентов со стабильной ИБС после полугодового приема ивабрадина. На фоне достоверного снижения частоты сердечных сокращений (ЧСС) на 8 ударов в минуту показатели систолического давления в аорте (ЦАД) достоверно ( $p=0,02$ ) увеличились на 11 мм рт.ст. (со 129 исходно до 140 мм рт.ст. в конце исследования). Далее авторы делают заключение: «Такое увеличение центрального давления на 11 мм рт.ст., связанное со снижением ЧСС, вызванным ивабрадином, нивелирует его положительный эффект. По нашему мнению, это наиболее вероятный патофизиологический механизм, объясняющий неэффективность ивабрадина относительно снижения сердечно-сосудистых осложнений у пациентов со стабильной стенокардией».

Следовательно, влияние различных кардиологических препаратов на показатели ЦАД следует учитывать при выборе терапии каждого конкретного пациента с АГ и ИБС. Медикаментозное урежение сердечного ритма с помощью препаратов, не обладающих вазодилатирующими свойствами, чревато негативным воздействием на показатели ЦАД.

**Додаткова інформація.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## ок использованной литературы

1. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // European Heart Journal. – 2016. – Vol. 37, Issue 29. – P. 2315–2381.
2. Трухановский В.Г. Уинстон Черчилль. 4-е изд. – М.: Международные отношения, 1989.
3. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2013 Guidelines for the management of arterial hypertension // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34 (28). – P. 2159–2219.
4. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness // A Scientific Statement From the American Heart Association Hypertension. – 2015. – Vol. 66. – P. 698–722.
5. Williams B. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study // Circulation. – 2006. – Vol. 113 (9). – P. 1213–1225.
6. Сиренко Ю.Н. и др. Сравнительная эффективность небиволола и бисопролола в плане влияния на центральное артериальное давление и упруго-эластические свойства артерий у пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией // Артериальная гипертензия. – 2013. – №1 (27). – С. 18–29.
7. Ruilope L.M. Fixed-Combination Olmesartan/Amlodipine Was Superior to Perindopril+Amlodipine in Reducing Central Systolic Blood Pressure in Hypertensive Patients With Diabetes // J. Clin. Hypertens (Greenwich). – 2015. – P. 1–8.
8. Kim Fox. Ivabradine in Stable Coronary Artery Disease without Clinical Heart Failure // N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 371. – P. 1091–1099.
9. Franz H. Messerli. Ivabradine in Coronary Heart Disease – The Emperor Has No Clothes // Am. J. Cardiol. – 2016.

## Резюме

### Як знизити серцево-судинний ризик: роль центрального аортального тиску або «голий король»?

М.М. Долженко

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ

Відповідно до міжнародних рекомендацій особам із підвищеним серцево-судинним ризиком слід проводити систематичну оцінку кардіоваскулярного ризику. На основі даних проведених клінічних досліджень автор доводить необхідність врахування не тільки основних факторів ризику, але й субклінічних маркерів серцево-судинних захворювань, в тому числі показники центрального артеріального тиску (ЦАТ). Показана прогностична значимість ЦАТ щодо впливу на прогноз пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Таким чином, при виборі терапії для кожного конкретного пацієнта слід також враховувати вплив різних гіпотензивних препаратів на основні кардіологічні показники, в тому числі ЦАТ.

**Ключові слова:** серцево-судинні захворювання, кардіоваскулярний ризик, антигіпертензивні препарати, центральний артеріальний тиск

## Summary

### How to reduce the cardiovascular risk: the role of the central aortic pressure or «the king with no clothes»?

M.N. Dolzhenko

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

In accordance with international recommendations in patients with increased cardiovascular risk there should be carried out a systematic assessment of cardiovascular risk. Basing on data from the clinical studies the author shows the necessity of taking into account not only the main risk factors but also subclinical markers of cardiovascular disease, including indicators of the central arterial pressure (CAP). It shows the predictive value of CAP regarding the impact on prognosis of patients with hypertension. Thus, they should also take into account the effect of different antihypertensive drugs on major cardiac performance, including CAP in the selection of therapy for each individual patient.

**Key words:** cardiovascular diseases, cardiovascular risk, antihypertensive drugs, central blood pressure