

## Влияние комбинированной антигипертензивной терапии на основные показатели структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка и толщину комплекса “интима-медиа” в зависимости от феномена солечувствительности у пациентов с рефрактерной артериальной гипертонией

Скибицкий В. В., Гаркуша Е. С., Фендрикова А. В.

ГБОУ ВПО “Кубанский государственный медицинский университет” Минздрава России. Краснодар, Россия

**Цель.** Оценить влияние комбинированной антигипертензивной терапии на основные показатели структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка (ЛЖ), толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) у пациентов с рефрактерной артериальной гипертонией (РАГ) в зависимости от феномена солечувствительности.

**Материал и методы.** В исследование включены 192 пациента с РАГ, которые после оценки солечувствительности были рандомизированы на группы: 1 группа — солечувствительные больные, получавшие ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), дигидропиридиновый антагонист кальция (ДАК), тиазидный диуретик (ТД) и прямой ингибитор ренина (ПИР) алискирен (подгруппа 1А) или  $\beta$ -адреноблокатор ( $\beta$ -АБ) (подгруппа 1Б); 2 группа — солерезистентные пациенты, получавшие ИАПФ, ДАК, ТД и алискирен (подгруппа 2А) или  $\beta$ -АБ (подгруппа 2Б). Исходно и через 48 нед. лечения проводилось эхокардиографическое исследование.

**Результаты.** Добавление к терапии ПИР в 1А подгруппе способствовало достижению целевых значений артериального давления (АД) у 43,3%, в подгруппе 2А — у 70,4% больных. Использование  $\beta$ -АБ в подгруппе 1Б привело к снижению АД до целевого уровня у 54,3%, в подгруппе 2Б — у 50% пациентов. Применение ПИР у солерезистентных больных обеспечивало достоверно более значимый регресс гипертрофии ЛЖ vs солечувствительных. Увеличение числа лиц с нормализовавшейся геометрией и диастолической функцией ЛЖ оказалось сопоставимым в обеих груп-

пах. Использование  $\beta$ -АБ у солечувствительных и солерезистентных пациентов сопровождалось статистически значимым улучшением показателей структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ. Нормализовавшаяся геометрия ЛЖ регистрировалась достоверно чаще в группе солечувствительных больных. Уменьшение ТКИМ оказалось сопоставимым на фоне применения обоих вариантов терапии независимо от наличия солечувствительности.

**Заключение.** Применение в составе комбинированной терапии ПИР обеспечивало у солерезистентных пациентов достоверно более значимый vs солечувствительных пациентов антигипертензивный эффект и регресс гипертрофии ЛЖ. Назначение  $\beta$ -АБ сопровождалось снижением АД до целевых значений у сопоставимого количества больных 1Б и 2Б подгрупп, но имело некоторые преимущества в отношении регресса гипертрофии и нормализации геометрии миокарда ЛЖ у солечувствительных больных vs солерезистентных.

**Ключевые слова:** рефрактерная артериальная гипертония, солечувствительность, ремоделирование миокарда, алискирен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(6): 10–17  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-6-10-17>

Поступила 24/08-2015

Принята к публикации 02/09-2015

### The impact of combination antihypertension therapy on the main parameters of structural and functional condition of myocardium of the left ventricle and thickness of “intima-media” complex related to the phenomenon of salt-sensitivity in patients with refractory arterial hypertension

Skibitsky V. V., Garkusha E. S., Fendrikova A. V.

Kuban State Medical University of the Ministry of Health. Krasnodar, Russia

**Aim.** To assess the influence of combination of antihypertension therapy on the main structure-function myocardium condition of the left ventricle (LV), thickness of intima-media (IMT) in patients with refractory arterial hypertension depending on the phenomenon of salt-sensitivity.

**Material and methods.** Totally, 192 patients included with RAH, that after assessment for salt-sensitivity were randomized to groups: 1st group — salt-sensitive patients, receiving inhibitor of angiotensin-converting enzyme (ACEi), dihydropyridine calcium antagonist (DCA),

thiazide diuretic (TD) and direct renin inhibitor (DRI) aliskiren (subgroup 1A) or  $\beta$ -adrenoblocker ( $\beta$ -AB) (subgroup 1B); 2 group — salt-resistant patients, receiving ACEi, DCA, TD and aliskiren (subgroup 2A) or  $\beta$ -AB (subgroup 2B). At the baseline and in 48 weeks of treatment the echocardiographic study was performed.

**Results.** Addition of DRI in 1A subgroup helped to reach target values of blood pressure (BP) in 43,3%, and in subgroup 2A — in 70,4% of patients. Usage of  $\beta$ -AB in subgroup 1B led to decrease of BP to target

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: 8 (960) 49-35-911, сл. 8 (8612) 57-06-96

e-mail: alexandra2310@rambler.ru

[Скибицкий В. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, Гаркуша Е. С. — ассистент кафедры, Фендрикова А. В.\* — к.м.н., доцент кафедры].

values in 54,3%, and in 2B subgroup — in 50% patients. Usage of DRI in salt-resistant patients helped significantly to regress the LV hypertrophy than in salt-sensitive. Increase of the number of persons with normalized geometry and diastolic function of the LV was comparable in both groups. Usage of  $\beta$ -AB in salt-sensitive and -resistant patients was followed by statistically more significant improvement of structural and functional condition of myocardium of the LV. Normalized geometry of the LV was registered significantly more commonly in salt-sensitive patients. The decrease of IMT was comparable at the background of the usage of both variants of therapy not depending from salt-sensitivity.

**Conclusion.** Usage of DRI as combination therapy led to more significant in salt-resistant than in salt-sensitive patients, antihypertensive effect and LV hypertrophy regress. Prescription of  $\beta$ -AB was followed by BP decrease to target values in comparable number of patients in 1B and 2B subgroups, but had some advantages in hypertrophy regression and normalization of LV myocardium geometry in salt-sensitive patients comparing to salt-resistant.

**Key words:** refractory arterial hypertension, salt-sensitivity, myocardium remodeling, aliskiren.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(6): 10–17  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-6-10-17>

АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, ГЛЖ — гипертрофия миокарда ЛЖ, ИАПФ — ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, ИММЛЖ — индекс массы миокарда ЛЖ, КЛЖ — концентрическая гипертрофия ЛЖ, КДР — конечно-диастолический размер, КРЛЖ — концентрическое ремоделирование ЛЖ, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ММЛЖ — масса миокарда ЛЖ, ПИР — прямой ингибитор ренина, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РАГ — рефрактерная артериальная гипертония, САС — симпатoadренальная система, СМАД — суточное мониторирование АД, ТД — тиазидный диуретик, ТЗС — толщина задней стенки, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ЦУ — целевой уровень, ЭГЛЖ — эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, ЭхоКГ — эхокардиографическое исследование,  $\beta$ -АБ —  $\beta$ -адреноблокатор, А — пиковая скорость позднего диастолического наполнения ЛЖ, Е — пиковая скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ, Е/А — коэффициент, DT — время замедления раннего диастолического кровотока, IVRT — время изоволюмического расслабления.

Актуальность проблемы эффективной терапии рефрактерной артериальной гипертонии (РАГ) определяется не только ассоциированным с ней стойким и значительным повышением артериального давления (АД), но и быстрым прогрессированием поражения органов мишеней, а также высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Механизмы формирования РАГ многообразны и один из них — повышенная чувствительность к соли [1], которая в настоящее время сама по себе рассматривается как возможная причина увеличения массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и повреждения других органов-мишеней [2, 3].

В связи с этим представляет интерес возможность оптимизации антигипертензивной терапии (АГТ) у пациентов с РАГ с учетом наличия или отсутствия у них солечувствительности. Более того, недостаточно определена и органопротективная эффективность различных классов антигипертензивных средств и их комбинаций у солечувствительных и солерезистентных больных РАГ.

Важно, что в настоящее время в распоряжении клиницистов имеются представители новых классов препаратов, в частности прямой ингибитор ренина (ПИР) алискирен, возможность применения которых в различных клинических ситуациях активно исследуется. В то же время органопротективный эффект алискирена в составе комбинированной АГТ у пациентов с РАГ в зависимости от солечувствительности не изучался.

В этой связи целью настоящего исследования явилась оценка влияния комбинированной АГТ на основные показатели структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ, толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) у пациентов с РАГ в зависимости от наличия солечувствительности.

## Материал и методы

В исследование включены 192 пациента с РАГ, 82 мужчины и 110 женщин, медиана возраста которых составила 64 (59–67) года.

Критерии включения:

— АД  $\geq 140/90$  мм рт.ст. на фоне “изменения образа жизни и рациональной комбинированной АГТ с применением адекватных доз не менее 3 препаратов, включая диуретики” [4];

— подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Не участвовали больные, имевшие хотя бы один из критериев исключения: контролируемая АГ; псевдорезистентная или вторичная АГ; сахарный диабет; стенокардия напряжения II–IV функционального класса (ФК), инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия; нарушение мозгового кровообращения менее чем за 6 мес. до включения в исследование; хроническая сердечная недостаточность III–IV ФК (NYHA); тяжелые сопутствующие заболевания, определяющие неблагоприятный прогноз на ближайшее время; в анамнезе непереносимость ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонистов кальция,  $\beta$ -адреноблокаторов ( $\beta$ -АБ), диуретиков.

Вторичный генез АГ исключался на основании анализа анамнестических данных, результатов клинического и лабораторно-инструментального обследования больных: общий и биохимический анализы крови, мочи, ультразвуковое исследование почек, щитовидной железы, рентгенографии и др.

Определение солечувствительности осуществляли после проведения суточного мониторирования АД (СМАД) с помощью пробы В. И. Харченко [5, 6].

На основании полученных результатов пробы все больные были распределены на 2 основные группы в зависимости от наличия или отсутствия солечувствительности:

— группа 1 (n=102) — “солечувствительные” пациенты;

— группа 2 (n=90) — “солерезистентные” пациенты.

После оценки солечувствительности больные были рандомизированы методом “конвертов” на подгруппы А и Б в зависимости от использования одного из двух вариантов комбинированной АГТ:

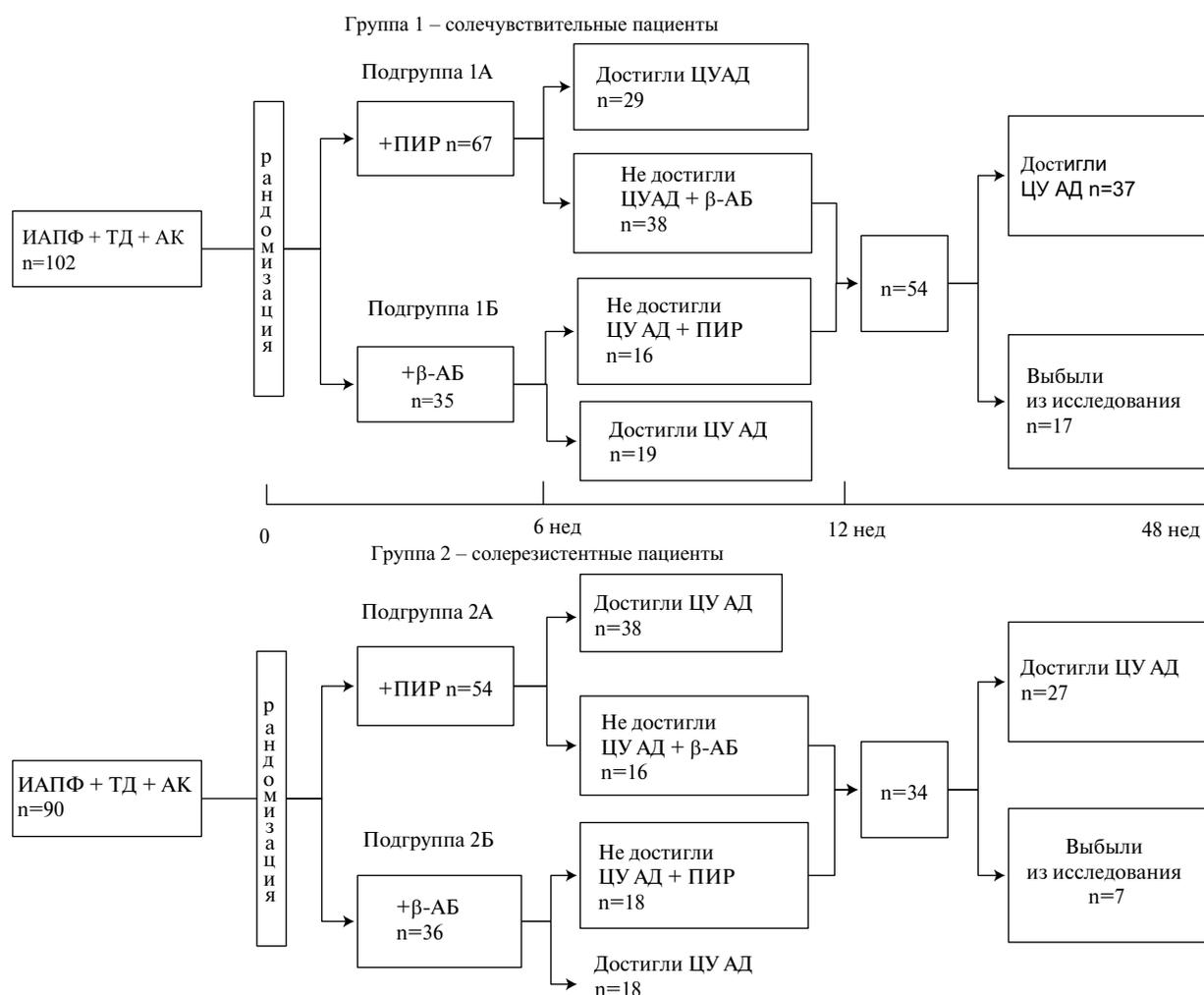


Рис. 1 Схема (дизайн) исследования.

Примечание: АК — антагонист кальция, β-АБ — β-адреноблокатор, ЦУ — целевой уровень, ТД — тиазидный диуретик.

— 1А (солечувствительные) и 2А (солерезистентные) подгруппы — пациенты, которым к полнодозовой комбинации ИАПФ эналаприла 20 мг/сут., дигидропиридинового антагониста кальция амлодипина 10 мг/сут. и тиазидного диуретика (ТД) гидрохлортиазида 12,5 мг/сут. был добавлен ПИР алискирен 150 мг/сут.

— 1Б (солечувствительные) и 2Б (солерезистентные) подгруппы — больные, которым к полнодозовой комбинации эналаприла 20 мг/сут., амлодипина 10 мг/сут. и гидрохлортиазида 12,5 мг/сут. был добавлен β-АБ метопролола сукцинат 50 мг/сут.

Схема (дизайн) исследования представлен на рисунке 1.

Через 3 нед. при недостаточной эффективности терапии в подгруппах 1А и 2А дозу алискирена увеличили до 300 мг/сут., а в подгруппах 1Б и 2Б увеличили дозу β-АБ до 100 мг/сут.

При отсутствии достижения целевого уровня (ЦУ) АД через 6 нед. от начала наблюдения пациентам подгрупп 1А и 2А к терапии был добавлен 5 препарат — β-АБ метопролола сукцинат 50-100 мг/сут., а пациентам подгруппы 1Б и 2Б — алискирен 150-300 мг/сут. (рисунок 1).

Еще через 6 нед. вновь оценивалась эффективность терапии; при недостижении ЦУ АД проводилась замена ПИР на торасемид, и этих пациентов исключали из исследования.

Всем включенным в исследование пациентам исходно и через 48 нед. терапии проводилось общеклиническое обследование, СМАД (аппаратный комплекс СМАД МН СДП-2, Россия), а также эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование (“АЛОКА SSD 2500”, Япония), определение толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ). Оценивали конечно-диастолический и конечно-систолический размеры (КДР и КСР) ЛЖ, фракцию выброса (ФВ) ЛЖ, толщину задней стенки (ТЗС) ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индекс ММЛЖ (ИММЛЖ). Гипертрофию ЛЖ диагностировали у женщин при ИММЛЖ >95 г/м<sup>2</sup>, у мужчин — при ИММЛЖ >115 г/м<sup>2</sup> [8].

По результатам ЭхоКГ выделяли следующие типы ремоделирования ЛЖ: эксцентрическая гипертрофия (ЭГЛЖ), концентрическая гипертрофия (КГЛЖ), концентрическое ремоделирование (КРЛЖ) [7].

Диастолическую функцию ЛЖ оценивали в режиме доплер-ЭхоКГ. Определяли пиковую скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ (Е), пиковую скорость позднего диастолического наполнения (А), коэффициент Е/А, время замедления раннего диастолического кровотока (DT), время изоволюметрического расслабления (IVRT). Выделяли гипертрофический, псевдонормальный и рестриктивный типы диастолической дисфункции ЛЖ [8].

Результаты исследования обработаны с использованием программы Statistica 6.1 (StatSoft Inc, США). Количественные признаки представлены медианами и интерквартильными интервалами. Сравнение выборок по количественным показателям производили с помощью U-критерия Манна-Уитни для двух независимых групп, метода Краскела-Уоллиса и медианного теста для трех и более независимых групп, критерия Вилкоксона для зависимых групп, по качественным — построение таблиц сопряженности и их анализ с применением критерия  $\chi^2$  в модификации Пирсона. Исходно установленный уровень статистической значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты

На момент включения в исследование группы солевчувствительных и солерезистентных пациентов по исходным анамнестическим и клиническим показателям достоверно не различались (таблица 1).

Антигипертензивная эффективность комбинированной терапии оценивалась по результатам измерений офисного АД и анализа СМАД.

Добавление к терапии ПИР у солевчувствительных пациентов (подгруппа 1А) способствовало достижению целевых значений АД через 6 нед. у 29 (43,3%) из 67 пациентов, в то время как в группе солерезистентных больных (подгруппа 2А) ЦУ АД был зафиксирован у 38 (70,4%) из 54 человек. Таким образом, при наличии солерезистентности добавление к терапии алискирена достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) обеспечивало достижение ЦУ АД.

Использование  $\beta$ -АБ в составе четырехкомпонентной терапии привело к снижению АД до ЦУ через 6 нед. лечения у 19 (54,3%) из 35 солевчувствительных (подгруппа 1Б) и 18 (50%) из 36 солерезистентных (подгруппа 2Б) пациентов.

Применение пятикомпонентной терапии, включавшей ПИР, обеспечивало достижение ЦУ АД у 37 (68,5%) из 54 солевчувствительных и у 27 (79,4%) из 34 солерезистентных больных. Таким образом, при наличии солевчувствительности назначение пятикомпонентной терапии требовалось достоверно чаще ( $p < 0,05$ ).

Влияние различных вариантов АГТ на структурно-функциональное состояние миокарда ЛЖ и ТКИМ оценивалось только у больных, достигших ЦУ АД. Через 48 нед. применения четырехкомпонентной терапии с ПИР по данным ЭхоКГ в обеих подгруппах пациентов (1А и 2А) регистрировали статистически значимое улучшение основных показателей структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ (таблица 2). Вместе с тем в подгруппе 2А использование в составе комбинации алиски-

**Таблица 1**  
Клиническая характеристика больных РАГ, включенных в исследование

Показатель	Солевчувствительные Группа 1 (n=102)	Солерезистентные Группа 2 (n=90)
Возраст, годы	64 (61-67)	63 (59-67)
Длительность АГ, годы	11 (8-14)	12 (7,5-14)
Мужчины, n (%)	40 (39,2)	42 (46,7)
Женщины, n (%)	62 (60,8)	48 (53,3)
Офисное САД, мм рт.ст.	166 (160-172)	162 (160-168)
Офисное ДАД, мм рт.ст.	99 (97-105)	98 (96-102)
ЧСС, уд/мин.	86 (83-89)	82 (80-88)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	33,1 (32,4-36,1)	32,7 (31,9-35,6)

Примечание: ЧСС — частота сердечных сокращений, САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, ИМТ — индекс массы тела.

**Таблица 2**  
Динамика основных показателей структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ и ТКИМ на фоне четырехкомпонентной АГТ с ПИР в зависимости от наличия солевчувствительности

Вариант терапии	Подгруппа 1А (ИАПФ+ТД+АК)+ПИР n=29			Подгруппа 2А (ИАПФ+ТД+АК)+ПИР n=38			P <sub>Δ1-2</sub>
	До лечения	Через 48 нед.	Δ <sub>1</sub> %	До лечения	Через 48 нед.	Δ <sub>2</sub> %	
КДР, мм	52 (49-54)	46 (44-48)	-7,7*	49 (48-52)	44 (41-46)	-7,8*	нд
КСР, мм	35 (34-38)	32,5 (32-35)	-7,9*	36 (33-37)	31 (30-34)	-8,1*	нд
ТЗС ЛЖ, мм	11 (11-13)	9 (9-10)	-16,7*	12 (11-12)	9 (9-9)	-18,2*	нд
ТМЖП, мм	11 (11-12)	10 (9-11)	-9,1*	12 (11-13)	10 (9-10)	-14,7*	0,001
ФВ ЛЖ, %	56 (55-58)	58 (56-62)	9,1	55 (52-56)	62 (61-66)	10,3	нд
ММЛЖ, г	259 (257-268)	226 (223-231)	-9,2*	256 (252-264)	220 (216-224)	-17,4*	0,001
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	156 (152-157)	126 (124-128)	-14,4*	151 (148-152)	124 (122-125)	-21,8*	0,001
Е/А	0,91 (0,85-0,96)	1,04 (0,97-1,08)	20,9*	0,95 (0,84-0,98)	1,05 (1,03-1,1)	15,4*	нд
DT, мс	223 (218-234)	211 (207-214)	-7,2*	224 (218-236)	210 (196-215)	-8,9*	нд
IVRT, мс	132 (121-135)	107 (104-115)	-17,2*	135 (129-137)	106 (104,5-106)	-20,9*	нд
ТКИМ, мм	0,99 (0,96-1,02)	0,86 (0,82-0,92)	-12,9*	0,97 (0,94-0,99)	0,88 (0,86-0,94)	-12,7*	нд

Примечание: \* —  $p < 0,05$  — достоверность различий между показателями до и через 48 нед. лечения, Δ<sub>1</sub>% — разница (в %) между показателями до и через 48 нед. лечения в подгруппе 1А, Δ<sub>2</sub>% — разница (в %) между показателями до и через 48 нед. лечения в подгруппе 2А, P<sub>Δ1-2</sub> — достоверность различий степени изменения ЭхоКГ показателей через 48 нед. применения четырехкомпонентной АГТ в подгруппах 1А и 2А, нд — недостоверно, АК — антагонист кальция.

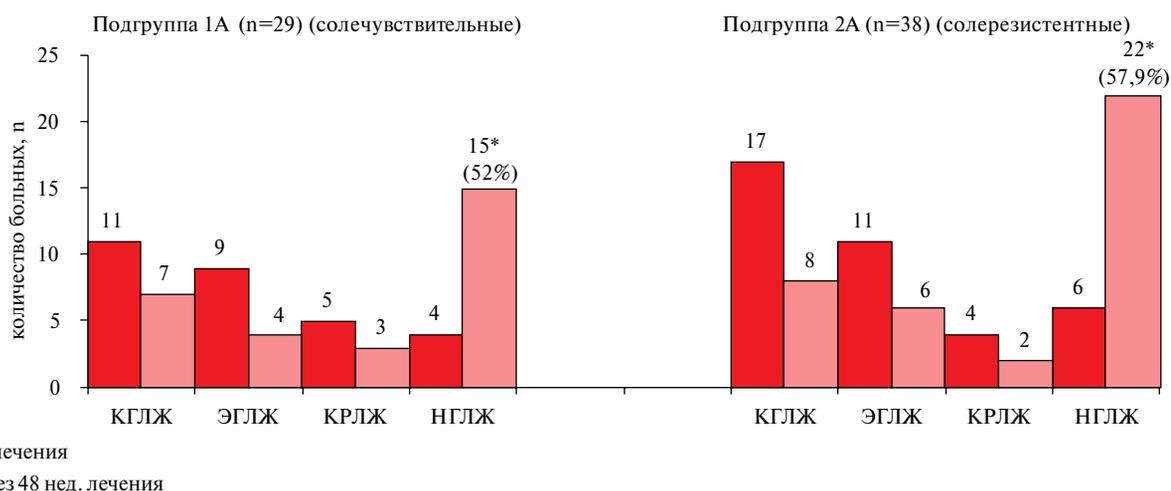


Рис. 2 Количество пациентов (n) с различными типами ремоделирования миокарда ЛЖ до и через 48 нед. лечения комбинированной терапией с ПИР в зависимости от наличия солечувствительности.

Примечание: НГЛЖ — нормальная геометрия ЛЖ, КГЛЖ — концентрическая гипертрофия ЛЖ, ЭГЛЖ — эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, \* —  $p < 0,05$  — достоверность различий регистрации НГЛЖ и различных типов ремоделирования миокарда ЛЖ до и через 48 нед. терапии.

Таблица 3

Количество пациентов с различными типами ДДЛЖ до и через 48 нед. применения четырехкомпонентной АГТ с ПИР в зависимости от солечувствительности

Типы ДДЛЖ	Подгруппа 1А (ИАПФ+ТД+АК)+ПИР (n=29)		Подгруппа 2А (ИАПФ+ТД+АК)+ПИР (n=38)	
	До лечения	Через 48 нед.	До лечения	Через 48 нед.
Нормальная ДФЛЖ	9 (31%)	21 (72,4%)*	7 (18,4%)	32 (84,2%)*
“Гипертрофический”	14 (48,3%)	6 (20,7%)	19 (50%)	2 (5,3%)*
“Псевдонормальный”	6 (20,7%)	2 (6,9%)	12 (31,6%)	4 (10,5%)*

Примечание: ДДЛЖ — диастолическая дисфункция ЛЖ, ДФЛЖ — диастолическая функция ЛЖ, АК — антагонист кальция, \* —  $p < 0,05$  — достоверность различий регистрации нормальной ДФЛЖ и различных типов ДДЛЖ до и через 48 нед. терапии.

рена сопровождалось достоверно более выраженным уменьшением таких параметров, как ТМЖП, ММЛЖ и ИММЛЖ, что свидетельствует о преимуществе ПИР у солерезистентных больных в отношении регресса ГЛЖ по сравнению с солечувствительными пациентами.

Существенный антиремоделирующий эффект комбинированной АГТ с ПИР сопровождался изменением соотношения регистрируемых до и после лечения вариантов ремоделирования миокарда, а также частоты нормализации геометрии ЛЖ (рисунок 2). Независимо от солечувствительности, через 48 нед. использования терапии с ПИР в подгруппах 1А и 2А количество пациентов с нормальной геометрией по сравнению с исходным достоверно увеличилось, и оказалось сопоставимым: в группе солечувствительных до 52%, в группе солерезистентных — до 57,9% ( $p < 0,05$ ).

Регресс ГЛЖ сопровождался достоверной позитивной динамикой всех исследуемых параметров диастолической функции ЛЖ у пациентов 1А и 2А подгрупп (таблица 2).

Через 48 нед. применения терапии с алискиреном у солечувствительных и солерезистентных пациентов отмечалось достоверное и сопоставимое увеличение количества больных с нормализовавшейся диастолической функцией ЛЖ (таблица 3). Вместе с тем в “солерезистентной” группе имело место достоверное уменьшение количества пациентов с “гипертрофическим” и “псевдонормальным” типами диастолической дисфункции, тогда как в группе солечувствительных больных изменения были позитивными, но статистически незначимыми.

Таким образом, сравнительный анализ кардио-, вазопротективного действия комбинированной четырехкомпонентной АГТ, включавшей ПИР, показал, что у солерезистентных пациентов по сравнению с солечувствительными выявлялся достоверно более значимый регресс ГЛЖ. В то же время увеличение числа лиц с нормальной геометрией ЛЖ, улучшение всех исследуемых параметров диастолической функции ЛЖ и изменение количества больных с различными вариантами диастолической дисфункции оказались сопоставимыми в обеих

Таблица 4

Динамика основных показателей структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ и ТКИМ на фоне четырехкомпонентной АГТ с β-АБ в зависимости от солечувствительности

Вид терапии	Подгруппа 1Б (ИАПФ+ТД+АК)+β-АБ (n=19)			Подгруппа 2Б (ИАПФ+ТД+АК)+β-АБ (n=18)			P <sub>Δ1-2</sub>
	До лечения	Через 48 нед.	Δ <sub>1</sub> %	До лечения	Через 48 нед.	Δ <sub>2</sub> %	
КДР, мм	50 (48-52)	46 (45-46)	-7,8*	49,5 (47-54)	46 (44-48)	-4,7*	нд
КСР, мм	36 (35-37)	31(30-34)	-8,1*	35 (34-36)	33 (32-35)	-5,6*	нд
ТЗС ЛЖ, мм	11 (11-11)	9 (9-9)	-18,2*	11 (10-11)	9,5 (9-10)	-11,3*	0,001
ТМЖП, мм	12 (11-12)	9,5 (9-10)	-16,3*	11 (11-12)	10 (9,5-10)	-10,9*	0,001
ФВ ЛЖ, %	55 (52-56)	61 (60-64)	11,5	54 (54-58)	59 (58-64)	9,1	нд
ММЛЖ, г	254 (247-252)	221 (219-228)	-10,3*	248 (245-252)	224 (221-226)	-8,5*	нд
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	148 (142-154)	124 (118-126)	-17,6*	147 (146-158)	127 (120-131)	-14,4*	нд
Е/А	0,88 (0,87-0,96)	1,08 (1,05-1,1)	23,5*	0,93 (0,88-0,94)	1,02 (0,97-1,09)	14,1*	нд
DT, мс	227 (222-236)	210 (196-215)	-10,8*	223 (218-234)	215 (205-215)	-7,8*	нд
IVRT, мс	134 (128-136)	106 (97-111)	-18,2*	131 (125-133)	110,5 (98-117)	-17,6*	нд
ТКИМ, мм	0,99 (0,98-1,04)	0,90 (0,92-0,95)	-11*	0,97 (0,96-1,02)	0,92 (0,92-0,94)	-9,9*	нд

Примечание: \* — p<0,05 — достоверность различий между показателями до и через 48 нед. лечения, Δ<sub>1</sub>% — разница (в %) между показателями до и через 48 нед. лечения в подгруппе 1Б, Δ<sub>2</sub>% — разница (в %) между показателями до и через 48 нед. лечения в подгруппе 2Б, P<sub>Δ1-2</sub> — достоверность различий степени изменения ЭхоКГ показателей через 48 нед. применения четырехкомпонентной терапии в подгруппах 1Б и 2Б, нд — недостоверно.

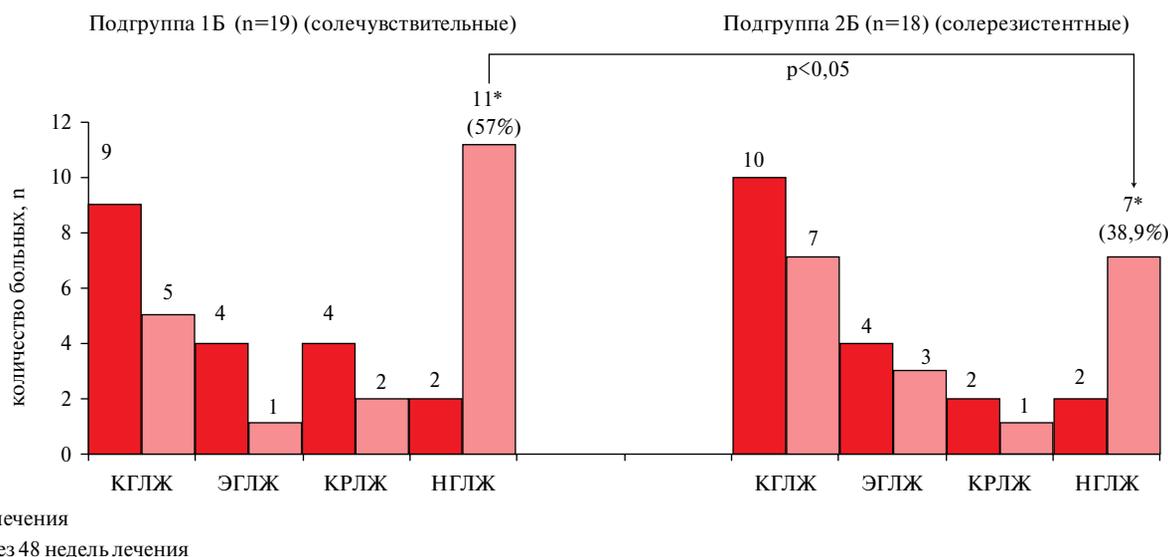


Рис. 3 Количество пациентов (n) с различными типами ремоделирования миокарда ЛЖ до и через 48 нед. лечения комбинированной терапией с β-АБ в зависимости от солечувствительности.

Примечание: НГ ЛЖ — нормальная геометрия ЛЖ, КГЛЖ — концентрическая гипертрофия ЛЖ, ЭГЛЖ — эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, \* — p<0,05 — достоверность различий регистрации НГ ЛЖ и различных типов ремоделирования миокарда ЛЖ до и через 48 нед. терапии.

группах, хотя несколько более выраженными в группе солерезистентных больных.

Сравнительный анализ динамики ТКИМ показал, что терапия с ПИР сопровождалась достоверным уменьшением ТКИМ независимо от наличия солечувствительности (таблица 2).

Через 48 нед. применения комбинированной терапии, включавшей β-АБ, в обеих группах больных отмечалась статистически значимая положительная динамика основных показателей, характеризующих структурно-функциональное состояние миокарда ЛЖ (таблица 4).

Вместе с тем в подгруппе солечувствительных пациентов (1Б) регистрировалось достоверно более выраженное в сравнении с солерезистентными больными (подгруппа 2Б) уменьшение ТЗСЛЖ и ТМЖП.

Динамика основных ЭхоКГ параметров сопровождалась изменением количества пациентов с различными вариантами ремоделирования миокарда (рисунок 3). Через 48 нед. отмечалось статистически значимое по сравнению с исходным увеличение числа больных с нормальной геометрией ЛЖ в 1Б подгруппе до 57%, а в подгруппе 2Б — до 38,9%.

Количество пациентов с различными типами ДДЛЖ до и через 48 нед. четырехкомпонентной АГТ с  $\beta$ -АБ в зависимости от солечувствительности

Типы ДДЛЖ	Подгруппа 1Б (ИАПФ+ТД+АК)+ $\beta$ -АБ (n=19)		Подгруппа 2Б (ИАПФ+ТД+АК)+ $\beta$ -АБ (n=18)	
	До лечения	Через 48 нед.	До лечения	Через 48 нед.
Нормальная ДФЛЖ	3 (15,8%)	16 (84,2%)*	3 (16,7%)	12 (66,7%)*
“Гипертрофический”	11 (57,9%)	2 (10,5%)*	8 (44,4%)	2 (11,1%)
“Псевдонормальный”	5 (26,3%)	1 (5,3%)	7 (38,9%)	4 (22,2%)

Примечание: ДДЛЖ — диастолическая дисфункция ЛЖ, ДФЛЖ — диастолическая функция ЛЖ, АК — антагонист кальция, \* —  $p < 0,05$  — достоверность различий регистрации нормальной ДФЛЖ и различных типов ДДЛЖ до и через 48 нед. терапии.

Немаловажно, что при использовании комбинированной АГТ с включением  $\beta$ -АБ у солечувствительных пациентов с РАГ нормализация геометрии ЛЖ имела место достоверно чаще, чем у солерезистентных (рисунок 3).

Регресс ЭхоКГ показателей, свидетельствовавших о наличии гипертрофии, сопровождался статистически значимыми позитивными изменениями параметров диастолической функции миокарда ЛЖ и достоверным увеличением числа пациентов без нарушения релаксации миокарда ЛЖ в обеих группах больных (таблицы 4 и 5). В группе солечувствительных больных регистрировалось статистически значимое уменьшение количества больных с “гипертрофическим” вариантом диастолической дисфункции ЛЖ.

Следовательно, на фоне применения комбинированной АГТ с  $\beta$ -АБ у солечувствительных и солерезистентных пациентов наблюдалась статистически значимая положительная динамика основных показателей структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ, в т.ч. характеризующих его диастолическую функцию. В обеих группах отмечалось существенное и сопоставимое увеличение количества больных с нормальной геометрией и диастолической функцией миокарда ЛЖ, хотя нормализовавшаяся геометрия регистрировалась достоверно чаще в группе солечувствительных пациентов.

Анализ динамики ТКИМ показал, что терапия с  $\beta$ -АБ сопровождалась достоверным ее уменьшением независимо от наличия солечувствительности (таблица 4).

## Обсуждение

Результаты исследования показали достаточно высокую эффективность как ПИР, так и  $\beta$ -АБ в составе четырехкомпонентной АГТ в отношении достижения ЦУ АД у солечувствительных и солерезистентных пациентов с РАГ. В то же время при наличии солерезистентности терапия, включавшая алискирен, оказалась более эффективной в отношении снижения АД до ЦУ, чем при солечувствительности. Применение комбинации с метопрололом

сукцинатом обеспечивало достижение ЦУ АД у сопоставимого количества солечувствительных и солерезистентных больных РАГ.

Анализ результатов ЭхоКГ исследования больных, достигших ЦУ АД, показал значимую позитивную динамику основных показателей структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ независимо от солечувствительности при использовании обоих вариантов АГТ. В то же время у солерезистентных больных на фоне применения комбинации, включавшей алискирен, наблюдался более выраженный антиремоделирующий эффект в сравнении с солечувствительными пациентами. Исключение составили показатели диастолической функции, динамика которых была сопоставимой в обеих группах. Уменьшение ТКИМ сонных артерий на фоне терапии с ПИР оказалось равнозначным независимо от солечувствительности пациентов с РАГ.

Более значимую эффективность алискирена в составе комбинированной АГТ у солерезистентных больных можно объяснить особенностями механизма действия ПИР. Известно, что солерезистентные больные РАГ имеют высокую активность ренина [9]. Алискирен блокирует рецептор-ассоциированный ренин, активность которого определяет тканевые негативные эффекты ангиотензина II (фиброз, ремоделирование миокарда и сосудов) [10]. Алискирен ингибирует ренин в крови, препятствуя образованию ангиотензина I-II, а также непосредственно в тканях, блокируя эффекты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) на тканевом уровне [11, 12]. По-видимому, на фоне выраженной активности ренина у солерезистентных пациентов кардиопротективные механизмы ПИР могут реализовываться в полной мере.

При использовании комбинированной терапии с  $\beta$ -АБ у солечувствительных пациентов отмечались более выраженный регресс ГЛЖ, увеличение числа лиц с нормальной геометрией ЛЖ. Количество пациентов с нормализовавшейся диастолической функцией миокарда ЛЖ было сопоставимым в обеих

группах. Влияние на ТКИМ оказалось равнозначным на фоне использования комбинированной АГТ с  $\beta$ -АБ как у солечувствительных, так и солерезистентных пациентов.

Такие результаты можно объяснить тем, что при наличии солечувствительности имеет место низкий уровень плазменного ренина, но достаточно выраженная активация симпатoadренальной системы (САС) [13, 14]. В свою очередь, гиперсимпатикотония способствует стимуляции РААС и, как результат, усилению канальцевой реабсорбции и замедлению выделения натрия с мочой [9]. Следовательно, в поддержании высокого АД у солечувствительных лиц играет важную роль гиперактивация САС, а также непосредственно связанная с ней активация РААС. Неадекватное функционирование нейрогуморальных систем способствует, как известно, формированию ремоделирования миокарда ЛЖ и нарушению его диастолической функции. Известно, что  $\beta$ -АБ помимо нивелирования негативных эффектов избыточной активации САС,

обеспечивают и умеренное снижение активности РААС, что может отчасти объяснить эффективность комбинированной АГТ с  $\beta$ -АБ при РАГ, в т.ч. у солерезистентных больных [15].

Таким образом, результаты представленного исследования продемонстрировали целесообразность дифференцированного подхода к лечению РАГ в зависимости от солечувствительности. Применение в составе комбинированной терапии ПИР обеспечивали у солерезистентных пациентов статистически более значимый, чем у солечувствительных больных антигипертензивный по частоте достижения ЦУ АД и кардиопротективный эффекты. Использование  $\beta$ -АБ сопровождалось достижением ЦУ АД у сопоставимого количества больных обеих групп, тогда как кардиопротективный эффект оказался более выраженным у солечувствительных пациентов. Терапия как с ПИР, так и  $\beta$ -АБ сопровождалась равнозначной положительной динамикой ТКИМ независимо от наличия солечувствительности.

## Литература

1. Kobalava ZhD, Villevalde SV, Troitskaya EA. Consumption of salt and hypertension: is there any reason to change positions? *Kardiologiya* 2013; 11: 75-83. Russian (Кобалава Ж. Д., Виллевальде С. В., Троицкая Е. А. Потребление поваренной соли и артериальная гипертензия: есть ли основания для смены позиций? *Кардиология* 2013; 11: 75-83).
2. Aaron KJ, Sanders PW. Role of dietary salt and potassium intake in cardiovascular health and disease: a review of the evidence. *Mayo Clin Proc* 2013; 88 (9): 987-95.
3. Aksyonov TA, Gorbunov VV. The role of endothelial dysfunction and taste sensitivity to salt in the development of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie* 2013; 2: 27-30. Russian (Аксенова Т. А., Горбунов В. В. Роль дисфункции эндотелия и вкусовой чувствительности к поваренной соли в развитии гипертрофии левого желудочка у больных гипертонической болезнью. *Сибирское медицинское обозрение* 2013; 2: 27-30).
4. Diagnosis and treatment of hypertension. Russian guidelines (fourth revision). *System Hypertension* 2010; 3: 5-26. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). *Системные гипертензии* 2010; 3: 5-26).
5. Kharchenko VI, Luce VA, Rifai MA, et al. Salt, water stress and water-sodium metabolism in patients with essential hypertension. *Terapevticheskii arkhiv* 1984; 56 (12): 48-55. Russian (Харченко В. И., Люсов В. А., Рифаи М. А. и др. Солевые, водные нагрузки и водно-натриевый обмен у больных гипертонической болезнью. *Терапевтический архив* 1984; 56 (12): 48-55).
6. Gerds E, Lund-Johansen P, Omvik P. Reproducibility of salt sensitivity testing using a dietary approach in essential hypertension. *J Hum Hypertension* 1999; 13: 375-84.
7. ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2013; 31(10): 1925-38.
8. Pristrom MS, Sushinskiy VE. Diastolic dysfunction infarction: diagnosis and treatment approaches. *Meditinskije novosti* 2008; 12: 17-9. Russian (Пристром М. С., Сушинский В. Э. Диастолическая дисфункция миокарда: диагностика и подходы к лечению. *Медицинские новости* 2008; 12: 17-9).
9. Babkin AP, Gladkikh VV, Kurbatov TL. Salt sensitive hypertension as a predictor of the effectiveness of antihypertensive therapy. *International Medical J* 2010; 3: 49. Russian (Бабкин А. П., Гладких В. В., Курбатова Т. Л. Солечувствительность артериальной гипертензии как предиктор эффективности антигипертензивной терапии. *Международный медицинский журнал* 2010; 3: 49).
10. Tseluyko VI. Aliskiren: A new group of drugs, new opportunities. *Liki Ukraini* 2009; 4: 66. Russian (Целуйко В. И. Алискирен: новая группа препаратов, новые возможности. *Ліки України* 2009; 4: 66).
11. Danser AHJ, Deinum J. Renin, pro-renin and the putative (pro)renin receptor. *Hypertension* 2005; 46: 1069-76.
12. Alreja G, Joseph J. Renin and cardiovascular disease: Wornout path, or new direction? *World J Cardiol* 2011; 3(3): 72-83.
13. Campese VM, Karulan F. Salt sensitivity in hypertension: implication for the kidney. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2: 53-61.
14. Babkin AP, Gladkikh VV. The role of the salt in the development of hypertension. *International Medical J* 2009; 3: 42. Russian (Бабкин А. П., Гладких В. В. Роль поваренной соли в развитии артериальной гипертензии. *Международный медицинский журнал* 2009; 3: 42).
15. Zhernakova JV, Chazova IE. The role of  $\beta$ -blockers in the treatment of hypertension: what we know today? *System Hypertension* 2015; 12 (1): 11. Russian (Жернакова Ю. В., Чазова И. Е. Роль  $\beta$ -адреноблокаторов в лечении артериальной гипертензии: что мы знаем сегодня? *Системные гипертензии* 2015; 12 (1): 11).