



Влияние комбинированной гипотензивной терапии, включающей блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, на показатели оксидативного стресса и ремоделирования артериальной стенки у больных с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса на фоне артериальной гипертензии

Ахильгова З. М.¹, Ройтман А. П.¹, Ракова Н. Г.¹, Бугров А. В.¹, Павловская Е. А.^{1,2}, Застрожин М. С.¹, Автандилов А. Г.¹

Цель. Изучить влияние тройной комбинированной терапии на показатели оксидативного стресса и ремоделирования артериальной стенки у больных с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) на фоне артериальной гипертензии.

Материал и методы. В исследовании участвовали 76 человек с диагностированной СНсФВ. После комплексного обследования проводилась рандомизация больных на две равные группы с назначением терапии: в первой группе — периндоприл 10 мг, индапамид 2,5 мг и амлодипин 5 мг; во второй — лозартан 100 мг, индапамид 2,5 мг, амлодипин 5 мг. До и через 16 нед. после начала терапии проводилось ультразвуковое исследование сердца с определением параметров диагностики СНсФВ, оценка функции эндотелия с расчетом эндотелийзависимой вазодилатации, оценка ригидности стенки сосудов методами фотоплетизмографии и объемной компрессионной осциллометрии, а также маркера оксидативного стресса — концентрации 8-изопростана в плазме крови.

Результаты. За время наблюдения отмечено значимое улучшение эндотелиальной функции: в первой группе больных — с 8,1% до 11,4% ($p=0,001$), во второй — с 5,8% до 8,3% ($p=0,0007$).

В обеих группах отмечалось улучшение эластических свойств микроциркуляторного русла: достоверное снижение удельного периферического сопротивления, а также статистически значимое снижение общего периферического сопротивления в первой группе ($p<0,002$) и тенденцию к его снижению во второй ($p>0,05$).

При оценке жесткости сосудистой стенки отмечалось достоверное повышение ригидности аорты и артерий мышечного типа в обеих группах: снижение индекса жесткости в первой группе с 10,38 м/с до 8,33 м/с ($p<0,0001$), во второй — с 10,6 м/с до 9,3 м/с ($p<0,01$), и индекса резистивности: в первой группе — с 71,5% до 60,4% ($p<0,0001$), во второй — с 68% до 60% ($p=0,006$).

Также в обеих группах выявлено достоверное уменьшение размера левого предсердия в фазу диастолы и снижение индекса объема левого предсердия. Отмечено снижение концентрации 8-изопростана в плазме крови, что свидетельствует об уменьшении оксидативного стресса.

Заключение. Оксидативный стресс, развивающийся на фоне хронического системного воспаления, играет ключевую роль в патогенезе развития СНсФВ. Полученные результаты показывают улучшение эндотелиальной функции на фоне снижения оксидативного стресса, что сопровождается улучшением эластических свойств сосудистой стенки, тем самым замедляя прогрессирование данного синдрома.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва; ²Городская клиническая больница им. В. В. Вересаева, Москва, Россия.

Ахильгова З. М.* — аспирант кафедры терапии и подростковой медицины, ORCID: 0000-0002-3187-5737, Ройтман А. П. — д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0003-2592-6857, Ракова Н. Г. — к.м.н., доцент кафедры клинической лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0002-1168-6795, Бугров А. В. — к.м.н., доцент кафедры клинической лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0003-1404-4699, Павловская Е. А. — к.м.н., зав. 11 кардиологического отделения, ассистент кафедры терапии и подростковой медицины, ORCID: 0000-0002-5652-1580, Застрожин М. С. — к.м.н., доцент кафедры наркологии, ORCID: 0000-0003-0607-4812, Автандилов А. Г. — д.м.н., профессор, зав. кафедры терапии и подростковой медицины, ORCID: 0000-0002-8967-0902.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): zarina.akhilgova@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ОПС — общее периферическое сопротивление, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СД 2 — сахарный диабет 2 типа, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ТШХ — тест с шестиминутной ходьбой, УПС — удельное периферическое сопротивление, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ЭЗВД — эндотелийзависимая вазодилатация, NO — оксид азота, PI — индекс пульсации, RI — индекс резистентности, R₁ — индекс отражения пульсовой волны, S₁ — индекс жесткости, Ved — максимальная конечно-диастолическая скорость кровотока.

Рукопись получена 23.10.2020

Рецензия получена 01.12.2020

Принята к публикации 30.04.2021



Для цитирования: Ахильгова З. М., Ройтман А. П., Ракова Н. Г., Бугров А. В., Павловская Е. А., Застрожин М. С., Автандилов А. Г. Влияние комбинированной гипотензивной терапии, включающей блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, на показатели оксидативного стресса и ремоделирования артериальной стенки у больных с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса на фоне артериальной гипертензии. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(5):4158. doi:10.15829/1560-4071-2021-4158

Effect of combination antihypertensive therapy, including renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors, on oxidative stress and arterial remodeling in hypertensive patients with heart failure with preserved ejection fraction

Akhilgova Z. M.¹, Roitman A. P.¹, Rakova N. G.¹, Bugrov A. V.¹, Pavlovskaya E. A.^{1,2}, Zastrozhin M. S.¹, Avtandilov A. G.¹

Aim. To study the effect of triple combination therapy on oxidative stress and arterial remodeling in hypertensive patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF).

Material and methods. The study involved 76 people with diagnosed HFpEF. After a comprehensive examination, patients were randomized into two equal groups: first group — patients who received perindopril 10 mg, indapamide 2,5

mg and amlodipine 5 mg; second — patients who received losartan 100 mg, indapamide 2,5 mg, amlodipine 5 mg. Before and 16 weeks after the therapy initiation, cardiac ultrasound, assessment of endothelial function with estimating endothelium-dependent vasodilation, assessment of vascular stiffness by photoplethysmography and compression oscillometry were carried out. The plasma concentration of oxidative stress marker 8-isoprostane was studied.

Results. During the follow-up period, a significant improvement in endothelial function was noted: in the first group — from 8,1% to 11,4% ($p=0,001$), in the second — from 5,8% to 8,3% ($p=0,0007$).

In both groups, there was an improvement in microvessel elasticity: a significant decrease in specific peripheral vascular resistance, as well as a significant decrease in total peripheral resistance in the first group ($p<0,002$) and a tendency to decrease in the second one ($p>0,05$).

There was a significant increase in the stiffness of the aorta and muscular arteries in both groups. In the first group, a stiffness index decreased from 10,38 m/s to 8,33 m/s ($p<0,0001$), in the second — from 10,6 m/s to 9,3 m/s ($p<0,01$). In addition, resistance index in the first group decreased from 71,5% to 60% ($p<0,0001$), while in the second — from 68% to 60% ($p=0,006$).

Also, both groups showed a significant decrease in the left atrial diastolic dimension and the left atrial volume index. A decrease in the 8-isoprostane plasma levels was noted, which indicates a decrease in oxidative stress.

Conclusion. Oxidative stress, which develops due to chronic systemic inflammation, plays a key role in the pathogenesis of HFpEF. The results obtained show an improved endothelial function as a result of decrease in oxidative stress, which is accompanied by an improvement in vessel wall elasticity, thereby slowing down the heart failure progression.

Сердечная недостаточность (СН) с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) достигает 50% от общего числа больных с СН [1].

На сегодняшний день известно, что в группе риска для СНсФВ находятся больные с сопутствующей патологией, в т.ч. артериальной гипертензией (АГ), хронической обструктивной болезнью легких, ожирением, сахарным диабетом 2 типа (СД 2), анемией и хронической болезнью почек. Однако главными факторами риска развития СНсФВ являются возраст и АГ [1].

В основе развития СНсФВ нет прямого повреждения миокарда, однако коморбидные состояния способствуют системному микроваскулярному воспалению, которое, как утверждают Paulus WJ, et al., является причиной структурных и функциональных изменений миокарда [2]. Воспалительное состояние способствует трансформации эндотелиальных клеток в фибробласты со снижением биодоступности оксида азота (NO), а также изменению фенотипа гладкомышечных клеток сосудистой стенки из сократительного в секретирующий с накоплением нерастворимого коллагена, что увеличивает жесткость [3].

Известно, что NO ингибирует молекулы адгезии лейкоцитов, что снижает агрегацию тромбоцитов, сосудистое воспаление и способствует вазодилатации. Однако при системном воспалении наблюдается расщепление эндотелиальной синтазы NO; повышение уровня перекиси водорода и снижение биодоступности NO приводит к оксидативному стрессу [4]. В результате этого уменьшается активность протеинкиназы G и синтез растворимой гуанилатцикла-

Keywords: endothelial dysfunction, oxidative stress, heart failure with preserved ejection fraction.

Relationships and Activities: none.

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow; ²V.V. Veresaev City Clinical Hospital, Moscow, Russia.

Akhilgova Z. M.* ORCID: 0000-0002-3187-5737, Roitman A. P. ORCID: 0000-0003-2592-6857, Rakova N. G. ORCID: 0000-0002-1168-6795, Bugrov A. V. ORCID: 0000-0003-1404-4699, Pavlovskaya E. A. ORCID: 0000-0002-5652-1580, Zastrozhin M. S. ORCID: 0000-0003-0607-4812, Avtandilov A. G. ORCID: 0000-0002-8967-0902.

*Corresponding author: zarina.akhilgova@mail.ru

Received: 23.10.2020 **Revision Received:** 01.12.2020 **Accepted:** 30.04.2021

For citation: Akhilgova Z. M., Roitman A. P., Rakova N. G., Bugrov A. V., Pavlovskaya E. A., Zastrozhin M. S., Avtandilov A. G. Effect of combination antihypertensive therapy, including renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors, on oxidative stress and arterial remodeling in hypertensive patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(5):4158. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4158

зы, что приводит к повышению жесткости кардиомиоцитов. Вместе с тем NO меняет активность ионов кальция, и тем самым регулирует связь возбуждения и сокращения с замедлением релаксации миокарда.

Оксидативный стресс, развивающийся при СНсФВ с образованием свободных радикалов, обусловлен NADPH-оксидазами и контролируется окислительно-восстановительным балансом.

Повреждение эндотелия сопровождается скоплением эритроцитов, железа, ферритина и гликофорина А. Эти данные свидетельствуют о том, что при нарушении целостности эндотелия его клетки отслаиваются, образуя участки (“бреши”), через которые эритроциты попадают в интиму, выделяя фрагменты гема, которые высвобождают железо. Прогрессирование данного процесса может привести к поверхностной эрозии и местному тромбозу [5].

Свободные радикалы меняют активность саркоплазматического ретикулума Ca^{2+} . Образование активных форм кислорода в условиях системного воспаления приводит к накоплению супероксида, который также способствует повреждению кардиомиоцитов. На фоне описанных процессов повышается активность NADPH-оксидазы, в первую очередь за счет механического растяжения, ангиотензина II, эндотелина-1 и фактора некроза опухоли- α , что приводит к еще большему образованию и накоплению свободных радикалов [5].

Существуют различные маркеры для диагностики оксидативного стресса, в т.ч. окисленные липопротеины низкой плотности, малондиальдегиды (малоновые диальдегиды), миелопероксидаза, изопростаны и др.

Одним из наиболее чувствительных маркеров оксидативного стресса являются изопростаны, которые представляют собой F_2 -изомеры простагландинов, катализируемые свободными радикалами, образующиеся при окислении арахидоновой кислоты. 8-изопростан (8-изо-простагландин $F_2\alpha$, 8-изо-PGF $_2\alpha$) является одним из наиболее распространенных среди F_2 -изопростанов, имеющих биологическую активность. В экспериментальных и клинических исследованиях концентрация 8-изопростана в плазме крови использовалась для контроля динамики сердечного и системного оксидативного стресса [6].

В вопросах лечения СН, согласно клиническим рекомендациям, препаратами первой линии являются блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и адренергической систем, которые способствуют снижению прямого повреждения миокарда. Ингибирование нейроэндокринной системы приводит к обратному ремоделированию левого желудочка (ЛЖ) и улучшению его сократительной способности [7, 8].

Несмотря на то, что блокаторы РААС доказали свою эффективность при СН с низкой фракцией выброса (ФВ), по результатам проведенных крупных исследований (I-PRESERVE, PEP-CHF, CHARM, TOPCAT) не было выявлено преимущественного эффекта на конечные точки (смертность и количество госпитализаций) у пациентов с СНсФВ по сравнению с плацебо [9, 10]. Необходимо отметить, что в указанных исследованиях не были соблюдены четкие диагностические критерии СНсФВ в соответствии с клиническими рекомендациями [7, 8]. Вместе с тем в проведенных ранее исследованиях проводилась оценка влияния отдельного препарата на конечные точки, и не рассматривался вариант комбинированного лечения больных СНсФВ.

Цель: изучить влияние тройной комбинированной терапии на показатели оксидативного стресса и ремоделирования артериальной стенки у больных с СНсФВ на фоне АГ.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе кардиологических отделений ГКБ им. В. В. Вересаева г. Москвы. В рандомизированном исследовании приняли участие 76 пациентов в возрасте от 52 до 80 лет с диагностированной СНсФВ.

Критерии включения в исследование: пациенты с клиническими признаками и симптомами СНсФВ ЛЖ (>50%), имеющие в анамнезе одно или несколько сопутствующих заболеваний, в т.ч. АГ II-III стадии 2-3 степени, СД 2, ожирение, хронический обструктивный бронхит легких, с синусовым ритмом. Также уровень N-концевого отрезка про-мозгового натрийуретического пептида, рассчитанный методом иммуноферментного анализа, >125 пг/мл.

Пациенты с перенесенным инфарктом миокарда и инфарктом головного мозга, с нарушениями ритма и проводимости, врожденными и приобретенными пороками сердца, кардиомиопатиями, инфекциями, выраженными когнитивными нарушениями и онкологическими заболеваниями в исследование не включались.

Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен комитетом этики научных исследований Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО).

После тщательного сбора анамнеза и анализа медицинской документации проводилась оценка качества жизни больных при помощи опросника Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire (MLHFQ). Для определения толерантности к физическим нагрузкам всем пациентам проводили тест с 6-минутной ходьбой (ТШХ) с оценкой функционального класса (ФК) СН.

Пациентам проводилось эхокардиографическое исследование для подтверждения диагноза СНсФВ по критериям, предложенным в клинических рекомендациях: ФВ ЛЖ, рассчитанная методом Симпсона в В-режиме, более 50%; индекс объема левого предсердия (ЛП) (ИОЛП) ≥ 34 м/м²; индекс массы ЛЖ ≥ 115 г/м² для мужчин и ≥ 95 г/м² для женщин; максимальная скорость движения фиброзного кольца митрального клапана (e') <9 см/с и соотношение пика скорости раннего диастолического наполнения к показателю e' (E/e') ≥ 13 [7, 8].

Для оценки эндотелиальной функции проводилось ультразвуковое дуплексное сканирование плечевых артерий с определением эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) по методу, предложенному D. Celermajer, с использованием стандартной манжеты сфигмоманометра. Вазодилатация на фоне реактивной гиперемии <10% оценивалась как патологическая, а вазоконстрикция — как парадоксальная. Также оценивали максимальную конечную диастолическую скорость кровотока (V_{ed}), индекс пульсации (PI) и индекс резистентности (RI).

Для оценки эластических свойств сосудов микроциркуляторного русла проводилась объемная компрессионная осциллометрия с помощью аппарата АПКО-8-РИЦ-М: рассчитывали общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПС) и удельное периферическое сопротивление (УПС).

При проведении фотоплетизмографии рассчитывали показатели: индекс жесткости (S_1), характеризующий жесткость крупных артерий эластического типа, и индекс отражения (R_1), позволяющий оценить жесткость периферических артерий мышечного типа.

Концентрацию свободного 8-изопростана в плазме крови определяли с использованием набора Е1А для 8-изопростана (Cayman Chemical, Ann Arbor, MI)

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатели	Пациенты до начала лечения (n=76)	I группа (периндоприл+индапамид+амлодипин) (n=38)	II группа (лозартан+индапамид+амлодипин) (n=38)
Женщины, n	64	33	31
Мужчины, n	12	5	7
АГ, %	100	100	100
СД 2, %	36,5	34	39
Ожирение, %	80,6	84,2	76,3
Возраст, лет	66,5±7,9	66,6±7,7	65±7,5
ИМТ, кг/м ²	33,1±3,9	33±5,1	34,2±6,3
ФВ, %	61±4	60,8±2,6	61,8±4,9

Примечание: значения представлены как Mean±SD или как число n.

Сокращения: АГ — артериальная гипертония, СД 2 — сахарный диабет 2 типа, ИМТ — индекс массы тела, ФВ — фракция выброса.

методом иммуноферментного анализа в соответствии с рекомендациями производителя.

В соответствии с основным заболеванием до начала исследования все пациенты получали медикаментозную терапию: одно- или двухкомпонентную гипотензивную терапию, которая была неэффективна в достижении целевых цифр артериального давления.

После проведенного обследования проводилась рандомизация больных методом случайных чисел на две равные группы с назначением тройной комбинированной терапии: в первой группе всем пациентам назначалась терапия периндоприл 10 мг, индапамид 2,5 мг и амлодипин 5 мг; во второй — лозартан 100 мг, индапамид 2,5 мг, амлодипин 5 мг. Также были даны рекомендации по соблюдению диеты и проведению тренировок с дозированными физическими нагрузками в зависимости от толерантности к ним.

Для оценки динамики изменений на фоне терапии через 16 нед. пациентам проводилось повторное обследование.

Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием программы Graph Pad Prism 6.0. При выборе метода учитывали нормальность распределения выборок, которую оценивали с помощью W-теста Шапиро-Уилка. Распределение считалось параметрическим при $p > 0,05$. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [25%; 75%]) при ненормальном распределении выборки, либо в случае нормального характера их распределения — среднего арифметического и стандартного отклонения (Mean±SD). Для обработки данных с распределением, отличающимся от нормального, применен непараметрический метод статистики — критерий Вилкоксона. Корреляционный анализ проводился с помощью непараметрического теста Спирмена. Бинарные переменные указаны в виде абсолютных или относительных показателей. Для всех проведенных анализов различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов по группам представлена в таблице 1.

По данным эхокардиографии у всех пациентов ФВ ЛЖ была сохранной (61±4%), при этом индекс массы миокарда ЛЖ — 119±18,7 г/м² по группе, ИОЛП — 35±6,5 мл/мг, показатель E/e (соотношение пика скорости раннего диастолического наполнения к максимальной скорости движения фиброзного кольца митрального клапана) составлял 14,3±2,0. Уровень N-концевого отрезка мозгового натрийуретического пептида составлял от 300 пг/мл до 750 пг/мл.

На фоне проводимого лечения в обеих группах пациентов отмечалось снижение артериального давления до целевых цифр (табл. 2), что сопровождалось улучшением клинического статуса больных.

При оценке качества жизни с помощью Миннесотского опросника (MLHFQ) до и после проводимого лечения средний показатель достоверно снизился в обеих группах (табл. 2), что свидетельствует об улучшении качества жизни больных.

По данным ТШХ в обеих группах больных отмечалось повышение толерантности к физическим нагрузкам со снижением ФК III СН до ФК II СН (табл. 2).

При оценке ЭЗВД за время наблюдения отмечено значимое улучшение эндотелиальной функции (рис. 1) В первой группе больных к концу периода наблюдения выявлено статистически значимое повышение ЭЗВД ($p=0,001$) на фоне достоверного повышения скоростного потока Ved ($p=0,007$) и снижения периферического сопротивления, отражаемого показателями PI ($p=0,001$) и RI ($p=0,005$) (табл. 2).

Во второй группе больных также отмечалось достоверное повышение ЭЗВД, что сопровождалось тенденцией к повышению Ved и снижению RI ($p > 0,05$), а также достоверным снижением PI ($p=0,02$) (табл. 2).

При проведении объемной компрессионной осциллометрии на фоне получаемой комбинированной терапии в обеих группах отмечалось достовер-

Таблица 2

Динамика параметров на фоне терапии

Показатели	I группа (периндоприл+индапамид+амлодипин)		p	II группа (лозартан+индапамид+амлодипин)		P
	До	После		До	После	
MLHFQ, баллы	38	23	0,01	39	24	0,01
ТШХ, м	298	386	0,02	265	365	0,03
САД, мм рт.ст.	136 [128; 150]	128 [124; 136]	0,0003	140 [129; 160]	128 [120; 140]	<0,0001
ДАД, мм рт.ст.	82 [74; 90]	77 [72; 82]	0,0013	84 [73; 93]	80 [76; 86]	>0,05
S ₁ , м/с	10,4 [9,1; 12,5]	8,3 [6,4; 10,5]	<0,0001	10,6 [8,2; 11,5]	9,3 [8,6; 10]	0,01
R ₁ , %	71,5 [62; 80]	60,4 [47; 74]	<0,0001	68 [58,7; 77,5]	60 [53,5; 70,5]	0,006
ОПС, дин*см*сек	2666 [2236; 3134]	2386 [2159; 2761]	0,002	2420 [2053; 2757]	2287 [2026; 2570]	>0,05
УПС, дин/с/см ⁻⁵	32,9 [28,7; 36,5]	29,7 [21,7; 34]	0,0005	30 [24,5; 33,2]	28 [24,5; 31,3]	<0,05
ЭЗВД, %	8,1 [6,2; 11,6]	11,4 [6,8; 15,3]	0,001	5,8 [3; 8,3]	8,3 [5,9; 12]	0,0007
Ved	23,25 [12,4; 27,5]	32 [21,4; 47,2]	0,0004	19,2 [0; 4,6]	23,5 [12,5; 38,4]	>0,05
PI	2,9 [2; 4,8]	1,6 [0,4; 3,1]	0,001	3,1 [1,4; 4,5]	2,4 [1,2; 3,3]	0,02
RI	0,53 [0,36; 0,79]	0,46 [0,08; 0,58]	0,005	0,65 [0,39; 1]	0,61 [0,31; 1]	>0,05
ЛП в диастолу, см	4,1 [3,9; 4,3]	3,9 [3,7; 4,2]	0,002	4,1 [3,8; 4,2]	4 [3,8; 4,1]	0,001
ИОЛП, л/м ²	34 [29,4; 35]	29,5 [26,4; 31,8]	>0,05	34 [32,4; 38,3]	32 [29,4; 35,2]	0,001
8-изопростан, пг/мл	64,5 [39,4; 70,9]	20,7 [10,9; 32,5]	0,006	52,7 [27,6; 68,4]	22,1 [6,5; 32,5]	0,01

Примечание: значения представлены как Ме [25%;75%] или как число п.

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, ЛП — левое предсердие, ОПС — общее периферическое сопротивление, САД — систолическое артериальное давление, ТШХ — тест с шестиминутной ходьбой, УПС — удельное периферическое сопротивление, ЭЗВД — эндотелийзависимая вазодилатация, PI — индекс пульсации, RI — индекс резистентности, S₁ — индекс жесткости, Ved — максимальная конечно-диастолическая скорость кровотока.

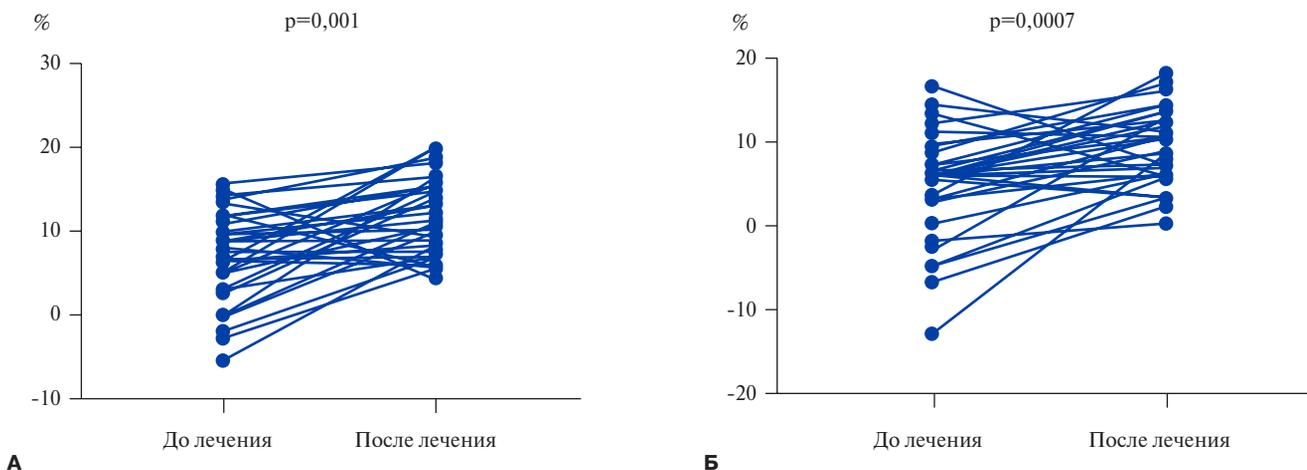


Рис. 1. Изменение эндотелиальной функции в первой (А) и во второй (Б) группах при комбинированной терапии.

ное снижение УПС: в первой и во второй группах (табл. 2). ОПС показал статистически значимое снижение при лечении комбинации с базисным препаратом периндоприлом (p<0,002), при этом при лечении комбинацией препаратов с лозартаном — тенденцию к снижению (p>0,05) (табл. 2).

При оценке жесткости сосудистой стенки выявлено достоверное снижение S₁ в первой группе (p<0,0001) и во второй (p<0,001), что свидетельствовало о снижении ригидности аорты и ее основных ветвей. RI также достоверно снизился в обеих группах (табл. 2), что доказывало положительное влияние

проводимого лечения на сосуды более мелкого калибра (артерии мышечного типа).

За время наблюдения больных отмечалось значимое снижение ИОЛП, что сопровождалось достоверным уменьшением размера ЛП в фазу диастолы в обеих группах (табл. 2).

При оценке динамики маркера оксидативного стресса было выявлено, что концентрация 8-изопростаина в плазме крови достоверно снижалась на фоне проводимого лечения, что доказывает снижение окислительного стресса на фоне получаемой терапии (табл. 2, рис. 2).

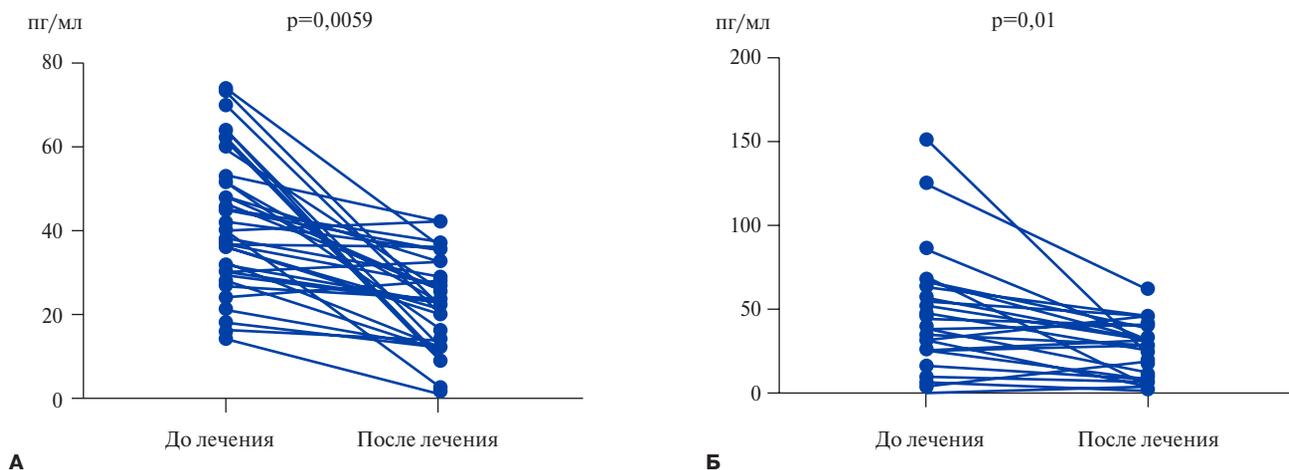


Рис. 2. Влияние комбинированной терапии на уровень 8-изопростана в первой (А) и во второй (Б) группах.

Обсуждение

В настоящем исследовании на фоне комбинированного лечения отмечено достоверное улучшение эндотелиальной функции и параметров артериальной ригидности.

Лечение страдающих СНсФВ пациентов комбинацией препаратов, которая включает блокаторы РААС, тиазидоподобный диуретик и антагонист кальция, показало, что для достижения положительного эффекта необходимо воздействовать на несколько патогенетических механизмов одновременно.

Как известно, с возрастом происходит более интенсивная активация РААС, медиатором которой является ангиотензин II, стимулирующий синтез коллагена I типа, повышая тем самым жесткость стенки артерии.

С учетом того, что проведенные на сегодняшний день крупные исследования не показали явного преимущества по сравнению с плацебо, можно предположить, что для достижения положительного эффекта необходимо воздействовать и на другие механизмы, лежащие в основе развития СНсФВ.

Назначение диуретиков при СНсФВ обосновано необходимостью снизить внутрижелудочковое давление, а также давление в легочной артерии. По результатам нашего исследования это подтверждает достоверное снижение размера ЛП в диастолу, которое сопровождалось снижением ИОЛП. Помимо снижения давления в малом круге кровообращения, индапамид оказывает протективный эффект на сосудистую стенку за счет снижения пролиферации гладкомышечных клеток и образования коллагена, повышая тем самым синтез простагландина E₂ [10].

Антагонисты кальция снижают приток ионов Ca²⁺ в клетку, расслабляя клетки гладкой мускулатуры сосудов, снижая постнагрузку. Также известно об антиоксидантном действии амлодипина.

Так, при проведении пробы с определением ЭЗВД было выявлено улучшение функции эндотелия, при

котором у большинства больных отмечалось достижение целевых значений (>10%). При этом у больных с исходно парадоксальной реакцией после проведенного лечения отмечалась вазодилатация в ответ на пробу с реактивной гиперемией, что свидетельствовало о восстановлении функции эндотелия. Вместе с тем отмечалось достоверное повышение максимальной конечной диастолической скорости в группе с периндоприлом и тенденция к ее повышению в группе с лозартаном. Ранее проведенные исследования также показали, что различные препараты из групп блокаторов РААС улучшают эндотелиальную функцию сосудистой стенки за счет снижения влияния ангиотензина II, способствующему системному воспалению. Так, например, в работе Ghiadoni L, et al. (2007) при лечении рамиприлом в течение 12 нед. больных с АГ отмечалось достоверное повышение ЭЗВД, как и в работе Ghiadoni L, et al. (2002), которые показали, что терапия кандесартаном в течение 12 мес. повышает высвобождение NO и снижает вазоконстрикцию [11]. Благоприятный эффект ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) на функцию эндотелия также был показан работе Schmieder RE, et al.: у пациентов с АГ и СД 2 лечение рамиприлом или телмисартаном в течение 9 нед. значительно увеличивало активность NO в почечном эндотелии [12].

Также при достоверном снижении в первой группе больных RI, свидетельствующего о снижении периферического сопротивления, во второй группе отмечалась лишь тенденция к его снижению.

Результаты также показали снижение сопротивления току крови в сосудах на уровне артериол и прекапилляров (ОПС и УПС). Однако при лечении комбинацией с лозартаном отмечалась лишь тенденция к снижению на уровне артериол, в отличие от периндоприла, результаты которого показали достоверное снижение данного показателя.

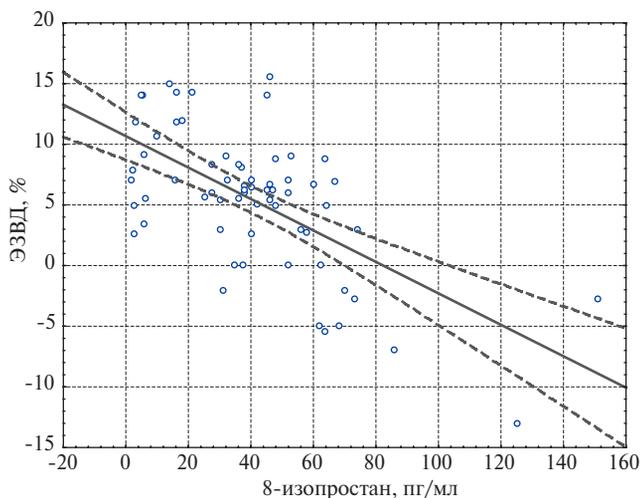


Рис. 3. Корреляция уровня 8-изопростана и ЭЗВД.
Сокращение: ЭЗВД — эндотелийзависимая вазодилатация.

За время наблюдения при лечении тройной комбинацией препаратов в обеих группах отмечено снижение жесткости стенки аорты и ее ветвей (S_1), а также жесткость периферических артерий мышечного типа (R_1), о чем свидетельствуют данные фотоплетизмографии.

В современной литературе существует большое количество работ, в которых изучались параметры жесткости сосудов и миокарда у пациентов с АГ и метаболическими нарушениями в динамике на фоне терапии блокаторами РААС. Так, например, по данным метаанализа, проведенного Shahin Y, et al., выявлено снижение жесткости сосудистой стенки на фоне лечения иАПФ по сравнению с другими гипотензивными препаратами (БРА, антагонистами кальция, диуретиками) у пациентов с АГ и метаболическими нарушениями без клинических признаков СН [13]. В другом метаанализе, представленном Yen CH, et al., было отмечено у этой же категории пациентов, что на фоне лечения БРА повышалась эластичность артериальной стенки, независимо от изменений параметров центральной гемодинамики [14]. В метаанализе, проведенном Khan MS, et al., было рассмотрено 13 рандомизированных контролируемых исследований, которые включали 12532 пациентов с СНсФВ, ингибиторы РААС снизили госпитализацию от СН и индекс, отражающий жесткость миокарда, не влияя на смертность и госпитализацию по всем причинам [15].

По результатам проведенного опроса и ТШХ за время наблюдения выявлено клиническое улучшение больных и повышение толерантности к физическим нагрузкам на фоне проводимого лечения, что подтверждает данные ранее проведенных исследований. Так, например, в работе Yip G, et al. при лечении пациентов в течение года комбинацией препаратов БРА + диуретик (в первой группе) и иАПФ + диуретик (во второй) с клиническими проявлениями

СН и ФВ >45% отмечалось значительное улучшение показателей качества жизни и переносимости физических нагрузок [16].

Результаты исследования показали преимущество периндоприла по сравнению с лозартаном при данной комбинации препаратов (ОПС, Ved и RI). Вероятно, это связано с влиянием иАПФ на метаболизм брадикинина, предотвращая его расщепление и повышая тем самым его концентрацию. Брадикинин, в свою очередь, высвобождает различные противовоспалительные медиаторы, в т.ч. NO, простагландины и арахидоновую кислоту, снижая тем самым окислительный стресс. Однако данное предположение требует дальнейшего специального исследования. Также известно, что периндоприл обладает наибольшей тканевой аффинностью среди всех иАПФ, а также селективностью к сохранению брадикинина с накоплением NO и ингибированием апоптоза эндотелиальных клеток [17].

Снижение окислительного стресса на фоне проводимой комбинированной терапии доказано также результатами проведенного иммуноферментного анализа с определением 8-изопростана в плазме крови. Эти данные подтверждают результаты экспериментальной работы на животных, которые показали снижение сердечного и системного окислительного стресса при лечении лозартаном в течение 4 нед. [18]. Необходимо отметить, что в среднем по группе концентрация 8-изопростана в плазме крови у пациентов, получавших длительное время в амбулаторных условиях гипотензивную терапию, была в пределах референсных значений (40-100 пг/мл), что также отмечалось в проведенных ранее исследованиях [18].

Проведенный корреляционный анализ показал отрицательную связь уровня 8-изопростана в плазме крови с ЭЗВД: $r=-0,63$ при $p=0,001$ (рис. 3). Также была выявлена положительная корреляционная зависимость концентрации 8-изопростана в плазме крови с ИОЛП в группе с периндоприлом ($r=0,62$ при $p=0,02$) и с RI в группе с лозартаном ($r=0,83$ при $p=0,001$).

Результаты анализа подтверждают роль оксидативного стресса в развитии эндотелиальной дисфункции, от которой напрямую зависит ригидность сосудистой стенки. При прогрессивном накоплении свободных радикалов и усугублении эндотелиальной дисфункции с дальнейшим нарастанием жесткости сосудистой стенки происходит повышение давления в полости ЛП, что подтверждает корреляционная связь 8-изопростана с ИОЛП и приводит к формированию СНсФВ.

Данные настоящего исследования показали достоверный положительный эффект комбинированного лечения на интенсивность изменений в сосудистой стенке на фоне снижения оксидативного стресса, что сопровождается улучшением клинического статуса больных СНсФВ.

Ограничения исследования. Ограничением исследования является небольшой объем выборки, который не позволяет точно оценить эффективность лечения независимо от пола.

Заключение

Оксидативный стресс, развивающийся на фоне хронического микроваскулярного воспаления, играет ключевую роль в патофизиологии ремоделирования сосудов и миокарда, что в последующем ведет к формированию СНсФВ. При этом причины развития фиброза при СНсФВ многочисленны, поскольку наряду с системным воспалением старение, АГ и метаболические нарушения являются главными

ми триггерами для прогрессирования данного синдрома.

Результаты исследования показали, что комбинация препаратов, включающих блокатор РААС, тиазидный диуретик и антагонист кальция, приводит к заметному улучшению эндотелиальной функции на фоне снижения оксидативного стресса, что сопровождается улучшением эластических свойств сосудистой стенки, тем самым замедляя прогрессирование данного синдрома.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Redfield MM. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1868-77. doi:10.1056/NEJMcp1511175.
2. Paulus WJ, Tschoepe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(4):263-71. doi:10.1016/j.jacc.2013.02.092.
3. Premer C, Kanelidis AJ, Hare JM, et al. Rethinking Endothelial Dysfunction as a Crucial Target in Fighting Heart Failure. *Mayo Clin Proc Inn Qual Out.* 2019;3(1):1-13. doi:10.1016/j.mayocpiqo.2018.12.006.
4. Pol A, Gilst WH, Voors AA, et al. Treating oxidative stress in heart failure: past, present and future. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(4):425-35. doi:10.1002/ejhf.1320.
5. Libby P. Once more unto the breach: endothelial permeability and atherogenesis. *Eur Heart J.* 2019;40(11):938-40. doi:10.1093/eurheartj/ehz081.
6. Vimercati C, Qanud K, Mitacchione G, et al. Beneficial effects of acute inhibition of the oxidative pentose phosphate pathway in the failing heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2014;306(5):H709-17. doi:10.1152/ajpheart.00783.2013.
7. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
8. Mareev VY, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya.* 2018;58(6S):8-158. (In Russ.) Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН РКО РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология.* 2018;58(6S):8-158. doi:10.1007/s00059-013-3986-9.
9. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ. I-PRESERVE Investigators Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2008;359(23):2456-67. doi:10.1056/NEJMoa0805450.
10. Akhligova ZM, Kurkina MV, Dzhoieva ZR, et al. Diagnosis and the debatable issues of the treatment of heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiosomatics.* 2018;(4):32-7. (In Russ.) Ахильгова З.М., Куркина М.В., Джиоева З.Р. и др. Диагностика и спорные вопросы лечения сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Кардиосоматика.* 2018;(4):32-7. doi:10.26442/22217185.2018.4.000013.
11. Silva IVG, de Figueiredo RC, Rios DRA. Effect of Different Classes of Antihypertensive Drugs on Endothelial Function and Inflammation. *Int J Mol Sci.* 2019;20(14):3458. doi:10.3390/ijms20143458.
12. Schmieder RE, Delles C, Mimran A, et al. Impact of telmisartan versus ramipril on renal endothelial function in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30:1351-6. doi:10.2337/dc06-1551.
13. Shahin Y, Khan JA, Chetter I. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on arterial stiffness and wave reflections: a meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *Atherosclerosis.* 2012;221(1):18-33. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.12.005.
14. Yen CH, Lai YH, Hung CL, et al. Angiotensin Receptor Blockades Effect on Peripheral Muscular and Central Aortic Arterial Stiffness: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials and Systematic Review. *Acta Cardiol Sin.* 2014;30(2):98-107.
15. Khan MS, Fonarow GC, Khan H, et al. Renin-angiotensin blockade in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail.* 2017;4(4):402-8. doi:10.1002/ehf2.12204.
16. Yip G, Wang M, Wang T, et al. The Hong Kong diastolic heart failure study: a randomised controlled trial of diuretics, irbesartan and ramipril on quality of life, exercise capacity, left ventricular global and regional function in heart failure with a normal ejection fraction. *Heart.* 2008;94(5):573-80. doi:10.1136/hrt.2007.117978.
17. Dinicolantonio JJ, Lavie CJ, O'Keefe JH. Not all angiotensin-converting enzyme inhibitors are equal: focus on ramipril and perindopril. *Postgrad Med.* 2013;125(4):154-68. doi:10.3810/pgm.2013.07.2687.
18. de Faria AP, Fontana V, Modolo R, et al. Plasma 8-isoprostane levels are associated with endothelial dysfunction in resistant hypertension. *Clin Chim Acta.* 2014;433:179-83. doi:10.1016/j.cca.2014.03.009.