

DOI: 10.15825/1995-1191-2017-2-114-125

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ У РЕЦИПИЕНТОВ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОГО СЕРДЦА

А.О. Шевченко^{1, 2}, Е.А. Никитина¹, И.Ю. Тюняева¹

¹ ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

Артериальная гипертония – один из наиболее распространенных патологических синдромов среди реципиентов трансплантированного сердца, как взрослых, так и детей. Хроническое повышение артериального давления является важным модифицируемым фактором риска дисфункции сердечного трансплантата, васкулопатии, жизнеопасных нарушений ритма, мозгового инсульта, почечной недостаточности и смерти. Данная статья построена на обзоре литературы и посвящена особенностям патогенеза, профилактики, немедикаментозной и лекарственной терапии посттрансплантационной артериальной гипертонии у реципиентов сердца.

Ключевые слова: трансплантация сердца, реципиент сердца, артериальная гипертония, профилактика, лечение.

HYPERTENSION IN CARDIAC TRANSPLANT RECIPIENTS

А.О. Shevchenko^{1, 2}, Е.А. Nikitina¹, I.Yu. Tunyaeva¹

¹ V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Hypertension is a common syndrome in adult and pediatric cardiac transplant recipients affecting the great majority of patients. Elevated blood pressure is a major potentially modifiable risk factor associated with cardiac graft failure, vasculopathy, arrhythmias, stroke, renal failure and premature death. This review discusses the magnitude of the problem, its distinct mechanisms, and certain issues of prevention and treatment of post-transplant hypertension.

Key words: heart transplantation, cardiac recipient, systemic hypertension, prevention, therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Результатом совершенствования организации органного донорства в Российской Федерации, а также улучшения периоперационного ведения реципиентов сердца и внедрения эффективных иммуносупрессивных средств явился значимый рост числа выполняемых операций ортотопической трансплантации сердца (ТС), которое за 5 лет в нашей стране практически удвоилось. В то же время на фоне значительного снижения послеоперационной смертности количество реципиентов, живущих с трансплантированным сердцем, в нашей стра-

не увеличилось в три с половиной раза и к началу 2017 года превысило 800 человек.

Артериальная гипертония (АГ) у реципиентов трансплантированного сердца является одним из наиболее важных модифицируемых факторов риска развития почечной недостаточности, болезни коронарных артерий пересаженного сердца, нарушений ритма и дисфункции сердечного трансплантата [1]. Распространенность АГ спустя 5 лет после трансплантации сердца у взрослых может составлять, по данным разных авторов, от 50 до 95% [2, 3]. По данным Patel и соавт., через полгода после трансплантации сердца АГ выявляется у 40% детей [4]. Про-

Для корреспонденции: Шевченко Алексей Олегович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.
Тел. (499) 190-38-77. E-mail: Alxx Shevchenko@aol.com.

For correspondence: Shevchenko Aleksey Olegovich. Address: 1, Shchukinskaya st., Moscow, 123182, Russian Federation.
Tel. (903) (499) 190-38-77. E-mail: Alxx Shevchenko@aol.com

филактика и лечение АГ и ее осложнений позволят значительно улучшить отдаленный прогноз и сохранить трудоспособность у реципиентов трансплантированного сердца.

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА АГ У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА

Артериальная гипертония, развивающаяся после трансплантации сердца, имеет свои отличительные черты, определяющиеся как патогенезом, так и подходами к лечению. Факторами, предрасполагающими к ее развитию, являются физиологические особенности сердечного трансплантата, прием иммуносупрессивной терапии, а также наличие АГ в анамнезе.

Примерно у 20% реципиентов сердца АГ была до трансплантации. У небольшой части этих больных АГ развивалась вторично как следствие заболеваний почек, ожирения или сахарного диабета, на фоне которых развивалась терминальная сердечная недостаточность, явившаяся показанием для трансплантации [5]. У большинства пациентов неконтролируемая АГ *per se* приводила к развитию терминальной сердечной недостаточности либо инфаркта миокарда, осложнявшегося острой или хронической недостаточностью кровообращения. Вне зависимости от причины наличие АГ в анамнезе реципиента сердца является предиктором развития АГ после трансплантации [3]. Эти пациенты, как правило, старше, у них чаще выявляются сопутствующие заболевания, усиливающие негативное влияние повышенного артериального давления (АД): почечная недостаточность, сахарный диабет, цереброваскулярные заболевания, атеросклероз аорты и периферических артерий. Контролировать уровни АД у этих пациентов сложнее; как правило, требуется назначение комбинированной гипотензивной терапии.

Физиологические особенности сердечного трансплантата

Предрасположенность реципиентов к АГ отчасти обусловлена физиологическими особенностями сердечного трансплантата. Во время операции трансплантации сердца пересекаются блуждающий нерв, содержащий эфферентные парасимпатические и афферентные чувствительные волокна, и постсинаптические волокна симпатических нервов. Пересечение блуждающего нерва сопровождается необратимой парасимпатической и афферентной денервацией, в то время как симпатические волокна, по крайней мере частично, спустя несколько лет восстанавливаются.

Следствием денервации сердца являются тахикардия в покое, нарушение барорефлексов, отсутствие болезненных ощущений при ишемии мио-

карда, зависимость сократительной функции ЛЖ от объема притекающей крови, а также отсроченная и нарушенная реакция на физическую нагрузку [6]. Повышение частоты сердечных сокращений (ЧСС) в покое до 80–110 в мин приводит к увеличению минутного объема, объема сердца, и соответственно, повышению АД. Выполнение физической нагрузки у реципиентов сердца сопровождается отсроченной реакцией ЧСС и уровней АД. Оба эти показателя при кратковременных нагрузках могут практически не изменяться. В то же время при прекращении физической нагрузки может наблюдаться «парадоксальное» увеличение ЧСС и АД.

Эмоциональные и болевые раздражители, употребление даже небольшого количества алкоголя могут приводить к гипертоническим кризам, сопровождающимся высокой ЧСС. Для «изолированного» сердца характерно увеличение чувствительности к катехоламинам. При этом общее число адренорецепторов не изменяется, но развивается относительное преобладание числа β_2 -адренорецепторов над количеством β_1 -адренорецепторов.

Высокая ЧСС сопровождается избыточной стимуляцией механорецепторов, расположенных в сосудистом эндотелии, активацией генетических проатерогенных механизмов, дисфункцией эндотелия [7], которые могут приводить к повышению ригидности стенок магистральных артерий и увеличению системного сосудистого сопротивления.

Жесткость артериальной стенки

АГ у реципиентов трансплантированного сердца характеризуется повышением периферического сосудистого сопротивления при нормальном сердечном выбросе. Важными факторами, определяющими системное сосудистое сопротивление, являются структурные и функциональные показатели гладкомышечных клеток и соединительной ткани артериальной стенки [8]. Прием ингибиторов кальциевина, повышение уровней АД, синусовая тахикардия в покое, дислипидемия, гипергликемия, циркулирующие антитела, иммунные комплексы и цитокины способствуют развитию структурного и функционального ремоделирования артерий. В одном из наших исследований было показано, что у реципиентов трансплантированного сердца показатель, характеризующий ригидность стенки общей сонной артерии существенно выше, чем у практически здоровых лиц и неоперированных больных с тяжелой сердечной недостаточностью. Более того, величина показателя ригидности стенки общей сонной артерии значительно возрастала во время кризов отторжения сердечного трансплантата и снижалась на фоне их лечения, что легло в основу метода неинвазивного скрининга острого отторжения сердечного трансплантата [9].

Десинхронизация пульсовой волны

Десинхронизация прямой и отраженной пульсовой волны после трансплантации сердца является следствием, с одной стороны, повышения ригидности сосудистой стенки, и соответственно скорости проведения пульсовой волны, с другой – увеличения ЧСС. Пульсовая волна, создаваемая в систолу сердца, распространяется по магистральным артериям, а затем отражается, доходя до места ответвления сосудов второго и третьего порядков, возвращаясь к аорте и левому желудочку. У здоровых лиц скорость распространения пульсовой волны не превышает 15 м/с. При такой скорости распространения отраженная пульсовая волна возвращается уже после закрытия аортального клапана, способствуя повышению диастолического АД и повышая коронарный кровоток [10]. У реципиентов трансплантированного сердца скорость распространения пульсовой волны обычно превышает 20 м/с и может достигать 40–60 м/с [11], поэтому отраженная пульсовая волна достигает ЛЖ до закрытия аортального клапана, увеличивая постнагрузку в сердце, и, накладываясь на систолическую волну, способствует повышению систолического АД.

Увеличение объема циркулирующей крови

Одной из причин стойкого повышения АД может являться увеличение объема циркулирующей крови [12]. Механизм задержки жидкости у реципиентов трансплантированного сердца полностью не изучен, однако может быть связан с особенностями действия ингибиторов кальциневрина; с денервацией внутрисердечных барорецепторов и нарушением рефлексов, подавляющих активизацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Так, у реципиентов трансплантированного сердца в отличие от практически здоровых лиц переход тела в горизонтальное положение не сопровождается подавлением активности аргининового вазопрессина, а быстрое внутривенное введение физраствора не сопровождается подавлением активности РААС [13]. В одном из исследований сравнивалась степень задержки жидкости у реципиентов сердечного и печеночного трансплантата, получавших одинаковые дозы циклоспорина. Оказалось, что у реципиентов трансплантированного сердца увеличение объема внеклеточной жидкости после трансплантации было на 14% больше, чем у реципиентов печени, несмотря на сопоставимые показатели сердечного выброса и скорости клубочковой фильтрации почек [14]. R.W. Braith и соавторы в перекрестном исследовании показали, что у реципиентов трансплантированного сердца с артериальной гипертензией объем внутрисосудистой жидкости

увеличивается в среднем на 12% [15], а назначение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) каптоприла восстанавливает эволюционное состояние. Указанные факты свидетельствуют о важной роли РААС в патогенезе АГ и ее осложнений у реципиентов трансплантированного сердца.

Активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Доказано, что нарушение функции эндотелия и активация РААС после трансплантации сердца индуцируют изменения фенотипа в гладкомышечных клетках сосудистой стенки, которые приобретают секреторные свойства. Эти изменения приводят к аккумуляции коллагена в стенках крупных артерий и к развитию гипертрофии артериол [16]. В результате отмечаются увеличение системного сосудистого сопротивления и повышение чувствительности артерий к вазоконстрикторным стимулам. Ангиотензин II оказывает прямое и косвенное негативное действие, вызывает дисфункцию эндотелия и напрямую способствует развитию гипертрофии миокарда и гладкомышечных клеток сосудистой стенки и ремоделированию сосудов. Являясь мощным вазоконстриктором и индуктором вазопрессина, ангиотензин II обладает способностью повышать уровни альдостерона, активировать симпатическую систему, стимулировать агрегацию тромбоцитов и подавлять активность противосвертывающей системы крови, стимулировать выброс провоспалительных цитокинов и активировать НАДФН-оксидазу, тем самым увеличивая продукцию активных соединений кислорода в несколько раз [17].

Иммуносупрессивная терапия

Используемая в настоящее время у реципиентов трансплантированного сердца иммуносупрессивная терапия, включающая комбинацию ингибиторов кальциневрина, препаратов микофеноловой кислоты и глюкокортикостероидов, позволяет эффективно предупреждать развитие отторжения трансплантированного органа. В то же время побочные действия этих лекарственных средств могут оказывать негативное влияние на прогноз и качество жизни. Наиболее значимыми побочными действиями являются развитие злокачественных новообразований, риск инфекционных осложнений, нефропатия, сахарный диабет, АГ, неврологические нарушения, остеопороз, влияние на репродуктивное здоровье и др.

Ингибиторы кальциневрина

Развитие АГ и нефропатии у реципиентов солидных органов прежде всего связывают с приемом ингибиторов кальциневрина – циклоспорина и та-

кролимуса. Canzanello и соавт. показали, что АГ, требующая назначения гипотензивных средств, развивается у 82% реципиентов печени, получающих циклоспорин, и 64% реципиентов, получающих такролимус в качестве компонента иммуносупрессивной терапии [18]. В последние годы предпочтение отдается такролимусу благодаря его большей эффективности и лучшей переносимости. Частота развития АГ на фоне его приема значительно ниже, чем при назначении циклоспорина, но все же остается довольно высокой.

Повышение АД на фоне приема ингибиторов кальциневрина обусловлено подавлением периферической вазодилатации, усилением действия вазоконстрикторных стимулов, ремоделированием и гипертрофией ЛЖ сердца, нефротоксическим действием, повышением активности РААС, повышением чувствительности к натрию, увеличением веса тела и активацией симпатической нервной системы.

Повышение тонуса периферических артерий на фоне приема ингибиторов кальциневрина связывают с их влиянием на кальций-кальмодулин-зависимую фосфатазу [19], а также непосредственным действием на уровни свободного и внутриклеточного кальция. Увеличение содержания ионов кальция внутри гладкомышечных клеток ведет к повышению тонуса артериальной стенки, и соответственно, к периферической вазоконстрикции и развитию АГ. Параллельно этому наблюдается снижение образования оксида азота, являющегося мощным эндотелиальным фактором вазодилатации [20].

Иммунный ответ, вызываемый конкретным набором антигенов, который имеет место при трансплантации органов, зависит от выраженности реакции специфических Т-лимфоцитов и продолжительности экспозиции антигенов. Последняя в случае трансплантации органов сохраняется пожизненно, и такролимус, и циклоспорин подавляют иммунный ответ за счет ингибирования активности кальциневрина, однако механизмы их действия на кальциневрин имеют некоторые различия. У кролимуса механизм ингибирования кальциневрина включает связывание с внутриклеточным иммунофилином FKBP12. Комплекс такролимус/FKBP12 вместе с ионами кальция и кальмодулином образуют комплекс с кальциневрином, тем самым подавляя активность кальциневриновой фосфатазы. Кальциневрин участвует в регуляции экспрессии ряда цитокинов, таких как ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, интерферон гамма, а также рецепторов к ИЛ-2, которые играют важную роль в процессе активации Т-лимфоцитов [21]. ИЛ-2 способствует экспансии цитотоксических Т-лимфоцитов, участвует в развитии «иммунологической памяти». Назначение такролимуса, приводя к снижению экспрессии ИЛ-2 и рецепторов к нему, способствует подавлению иммунного ответа.

В экспериментальных моделях было показано, что такролимус способен вызывать изменения в некоторых популяциях Т-лимфоцитов, следствием чего является развитие дисфункции эндотелия и АГ [22].

Такролимус подавляет активность эндотелиальной NO-синтазы eNOS, что может сопровождаться нарушением функции эндотелия. Согласно наиболее распространенной гипотезе, этот эффект обусловлен провоспалительным действием, проявляющимся в виде повышения экспрессии ИЛ-6, ИЛ-17а, ИЛ-23, увеличением экспрессии Т-хелпера Th16 и подавлением экспрессии противовоспалительных регуляторных Т-лимфоцитов Treg.

Артериальная гипертония у пациентов, получающих ингибиторы кальциневрина, может сопровождаться снижением сердечного выброса, повышением чувствительности к вазоконстрикторным стимулам, снижением уровней простагландинов, повышением синтеза тромбоксана A₂ [23]. Подавление синтеза простагландинов приводит к повышению тонуса афферентных артериол почек, что сопровождается активацией РААС. В ответ на повышение активности провоспалительных цитокинов усиливается экспрессия эндотелина-1, чему также способствует повреждение тканей и фиброз клеток, которые отмечаются при трансплантации сердца. Помимо повышения уровней эндотелина-1 на фоне приема циклоспорина отмечается увеличение экспрессии рецепторов к эндотелину в почечных капиллярах, что, в свою очередь, усиливает вазоконстрикцию и способствует развитию почечной АГ [24].

Гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ) у реципиентов сердца может быть следствием неконтролируемой АГ, а также развиваться на фоне повышенных уровней адреналина и ангиотензина II в крови и быть следствием длительного приема ингибиторов кальциневрина. Показано, что кальциневрин может активировать гены, связанные с развитием гипертрофии миокарда ЛЖ сердца посредством дефосфорилирующего ядерного фактора, синтезируемого активированными Т-лимфоцитами (NFATc3) [25].

Результаты клинических наблюдений свидетельствуют о том, что у реципиентов трансплантированного сердца с ожирением и артериальной гипертонией со временем увеличивается масса миокарда ЛЖ и толщина миокарда сердечного трансплантата. Предполагается, что гипертрофия миокарда в большей степени вызывается приемом циклоспорина [26].

Прием ингибиторов кальциневрина сопровождается дозозависимым повышением уровней креатинина, азота мочевины, гиперкалиемией, метаболическим ацидозом, а также может приводить к развитию хронического интерстициального не-

фрита и необратимого повреждения нефронов [27]. Снижение скорости клубочковой фильтрации является прямым следствием снижения почечного кровотока, вызванного приемом ингибиторов кальциневрина [28]. При гистологическом исследовании у пациентов с нефропатией, развившейся на фоне приема ингибиторов кальциневрина, выявляются рено-васкулярные повреждения, предполагающие наличие прямого нефротоксического действия, сопровождающегося снижением функции почек и развитием АГ.

Показано, что ингибиторы кальциневрина могут стимулировать активность РААС, приводя к повышению уровней ангиотензина II, и соответственно, усилению вазоконстрикции и развитию АГ [29]. С другой стороны, у реципиентов печени и почки [30], получающих ингибиторы кальциневрина, в отличие от реципиентов сердца не выявляется значимого повышения уровней активного ренина в плазме крови, что предполагает наличие у реципиентов сердца иных, не связанных с приемом ингибиторов кальциневрина, механизмов активации РААС.

У реципиентов трансплантированного сердца отмечается так называемый феномен «повышенной солевой чувствительности», характеризующийся выраженной зависимостью АД от потребляемого натрия. Наши наблюдения показывают, что помимо повышения уровней АД у пациентов на фоне потребления поваренной соли или внутривенного введения ионов натрия могут отмечаться умеренные отеки, особенно в течение первого полугодия после трансплантации сердца.

Натрий является главным внеклеточным катионом организма, участвующим в поддержании объема внутрисосудистой жидкости. В регуляции экскреции натрия с мочой принимают участие как внутри-, так и внепочечные механизмы. Важную роль в регулировании содержания натрия в крови играют дистальные каналцы нефрона, в эпителиоцитах которых содержится натрий-хлор-котранспортер. Повышение его активности сопровождается задержкой натрия, гиперкалиемией, гиперкальциурией, тубулярным ацидозом и артериальной гипертонией – эффектами, которые наблюдаются при побочных действиях ингибиторов кальциневрина, а также у больных семейной гиперкалиемической гипертонией (известной также как синдром Гордона или псевдогипоальдостеронизм 2-го типа) – генетическим заболеванием, обусловленным мутациями в генах киназ WNK [31]. Киназы семейства WNK (with no K = lysine), в которых остаток лизина, присутствующий в других серин-треониновых киназах замещен на цистеин, а также SPAK (sterile20 (Ste20) related pralinealaninerich kinase) регулируют активность натрий-хлор-котранспортера [32]. Кальциневрин является фосфатазой, на фоне его

нормальной активности действие ряда указанных киназ подавлено. В лабораторных экспериментах и клинических исследованиях было показано, что такролимус подавляет ингибирующее действие киназ WNK3, WNK4 и SPAK на натрий-хлор-котранспортер, способствуя его фосфорилированию, и способствует повышению его активности в эпителиальных клетках дистальных извитых канальцев нефрона [33].

Следует отметить, что киназам WNK приписывают важную роль в регуляции внутриклеточного транспорта хлоридов и натрия не только в эпителиоцитах нефрона, но и в других клетках организма млекопитающих. В частности, различные изоформы WNK в клетках центральной нервной системы подавляют развитие опухолей, препятствуют ишемическому повреждению нейронов головного мозга и их апоптозу; мутации в генах WNK сопровождаются развитием целого ряда неврологических заболеваний [34]. Можно предположить, что не только нефротоксическое, но и побочное действие на центральную нервную систему ингибиторов кальциневрина может объясняться их подавляющим действием на систему киназ WNK.

Гипертензивное действие ингибиторов кальциневрина может быть связано с их влиянием на активность симпатической нервной системы. Klein и соавт. [35] изучали влияние циклоспорина и такролимуса на активность постганглионарных симпатических волокон в мышцах у практически здоровых лиц. Кратковременное назначение такролимуса вызывало дозозависимое увеличение активности постганглионарных нервных волокон, сопровождалось увеличением ЧСС и уровней АД. Дальнейший прием препарата в течение двух недель приводил к снижению ЧСС, но при этом отмечалось дальнейшее увеличение уровней АД и веса тела: эти изменения не сопровождалось повышением активности ренина плазмы. В то же время назначение такролимуса в высоких и низких дозах не приводило к значимым изменениям ни активности симпатической нервной системы, ни центральной гемодинамики, ни активности ренина плазмы крови.

Глюкокортикостероиды

Глюкокортикостероиды, назначаемые в составе комплексной иммуносупрессивной терапии, также способствуют развитию АГ посредством нескольких механизмов, среди которых наиболее значимыми являются задержка жидкости, снижение биодоступности оксида азота, повышение ригидности артериальной стенки, развитие инсулинорезистентности и ожирения. Частота развития АГ на фоне приема глюкокортикостероидов достигает 15% [36]. Глюкокортикостероиды повышают чувствительность адренорецепторов и тем самым по-

тенцируют вазоконстрикторные сосудистые эффекты катехоламинов [37]. Глюкокортикостероиды могут также активировать РААС путем стимуляции активности промотора гена рецептора IА ангиотензина II в гладкомышечных клетках сосудистой стенки [38]. Другим механизмом гипертензивного действия глюкокортикостероидов является подавление NO-зависимой вазодилатации. Показано, что глюкокортикостероиды снижают транскрипцию гена эндотелиальной NO-синтазы [39].

В течение первого года после операции трансплантации сердца у пациентов отмечается увеличение веса тела. При несоблюдении рекомендаций по диете и физическим тренировкам нередко развивается ожирение как следствие длительного приема кортикостероидов, снижения физической активности. Некоторые авторы полагают, что увеличение веса тела может быть следствием приема ингибиторов кальциневрина, однако это маловероятно [40]. В общей популяции ожирение является фактором риска развития сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Данные о влиянии ожирения на выживаемость больных после трансплантации сердца неоднозначны, однако его связь с артериальной гипертонией, сахарным диабетом и дислипидемией несомненна [41].

Адьювантная терапия

Помимо иммуносупрессивной терапии реципиенты трансплантированного сердца нередко принимают лекарственные средства, напрямую или косвенно способствующие хроническому повышению уровней АД. Примером могут служить нестероидные противовоспалительные средства, вызывающие снижение скорости клубочковой фильтрации, нарушения почечной функции и повышение уровней АД. Противовирусные средства, такие как ганцикловир, ряд антибиотиков и противогрибковые препараты, могут потенцировать нефротоксическое действие ингибиторов кальциневрина, повышая риск развития АГ.

Таким образом, патогенез АГ у реципиентов трансплантированного сердца имеет отличительные черты, обусловленные, с одной стороны, наличием денервированного сердца, с другой – постоянным приемом иммуносупрессивных лекарственных средств, что предполагает особенности профилактики и лечения.

ЛЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА

Основной целью лечения АГ является предупреждение нежелательных сердечно-сосудистых событий – смерти, мозгового инсульта и острого коронарного синдрома [42]. Это достигается назна-

чением медикаментозной терапии и немедикаментозными средствами, которые играют важную роль в профилактике, лечении и предупреждении развития осложнений АГ [43].

Немедикаментозные средства лечения

Ограничение поваренной соли, исключение алкоголя, снижение избыточного веса и регулярные физические тренировки позволяют существенно снизить повышенные уровни АД. Регулярные тренировки с аэробной физической нагрузкой являются не только эффективным способом нормализации АД, но и оказывают благоприятное действие на качество жизни и отдаленный прогноз. Как показали результаты исследований, улучшение физического статуса происходит в основном за счет экстракардиальных адаптивных механизмов и практически не оказывает влияния ни на систолическую, ни на диастолическую функцию сердечного трансплантата [44]. Улучшение толерантности к физическим нагрузкам сопровождается снижением системного сосудистого сопротивления и нормализацией АД [45].

Редукция иммуносупрессии

Как было описано выше, иммуносупрессивные средства – ингибиторы кальциневрина и глюкокортикостероиды способствуют развитию посттрансплантационной АГ при помощи нескольких механизмов. В связи с узким терапевтическим диапазоном и высоким риском развития побочных действий и нежелательных лекарственных взаимодействий у пациентов с низким риском развития отторжения дозы иммуносупрессивных средств могут быть уменьшены в течение 1–2 лет. Минимизация иммуносупрессии, как правило, подразумевает снижение доз ингибиторов кальциневрина и кортикостероидов. Замена циклоsporина на такролимус сопровождается снижением уровней повышенного АД [46]. Уменьшение дозы ингибиторов кальциневрина сопровождается дозозависимым снижением уровней АД [47]. Подбор минимальной эффективной дозы иммуносупрессивных средств является эффективным способом снижения риска развития побочных действий иммуносупрессивных лекарственных средств, в том числе АГ.

Дозы глюкокортикостероидов у реципиентов с низким риском развития отторжения сердечного трансплантата могут быть безопасно снижены, а затем и полностью отменены. Результаты небольших исследований свидетельствуют о том, что прием преднизолона может быть безопасно прекращен примерно у 30% пациентов в течение первого полугодия после трансплантации и у 80% – в течение первого года. Отмена кортикостероидов приводит

к снижению смертности, а также нежелательных сердечно-сосудистых событий у реципиентов почки как в раннем (<3 месяцев), так и в отдаленном (3–12 месяцев) периоде после операции [48].

Помимо редукции иммуносупрессии у пациентов с низким риском развития отторжения трансплантированного сердца предупредить развитие АГ и других осложнений, вероятно, позволит конверсия на ингибиторы пролиферитивного ответа сиролimus или эверолимус. Эти лекарственные средства в меньшей степени способствуют повышению АД, однако перевод на них с ингибиторов кальциневрина может проводиться лишь у пациентов с низким риском развития отторжения сердечного трансплантата.

Медикаментозная терапия АГ

Крупных контролируемых исследований, в которых изучалось бы влияние разных классов гипотензивных лекарственных средств, не проводилось, также нет доказанных данных о целевых уровнях АД, которых нужно достигать при помощи медикаментозной терапии у реципиентов трансплантированного сердца. В связи с этим в настоящее время используется эмпирический подход с учетом клинических рекомендаций по лечению АГ и профилактике нежелательных сердечно-сосудистых событий, созданных для общей популяции [49, 50].

У здоровых лиц уровни АД в течение суток подвержены ритмичным изменениям, в то время как у реципиентов трансплантированного сердца циркадный ритм АД нарушается [51], в частности, исчезает ночное снижение АД [52]. Адекватность оптимальной гипотензивной терапии характеризуется не только снижением уровней АД, но и восстановлением их нормального циркадного ритма благодаря оптимальному распределению доз лекарственных средств между приемами.

Показано, что чем выше абсолютный риск нежелательных событий, тем более выражен положительный эффект гипотензивной терапии [53], в связи с чем польза гипотензивной терапии у реципиентов трансплантированного сердца может оказаться даже выше, чем в основной популяции.

Назначение гипотензивных средств в субоптимальных дозах из-за опасений развития побочных действий может быть одной из причин недостаточного контроля уровней АД у реципиентов сердца. Так, сниженная активность рефлексов, связанных с барорецепторами, и зависимость сердечного выброса от объема внутрисосудистой жидкости повышает риск развития ортостатической гипотензии. Реципиенты трансплантированного сердца более чувствительны к гипонатриемии и гипокалиемии, в связи с чем на фоне приема диуретиков у них чаще развиваются мышечная слабость и нарушения рит-

ма сердца. Нарушения функции печени и почек способствуют увеличению периодов полувыведения и нежелательному повышению концентраций активных метаболитов лекарственных средств в крови и тканях организма. На фоне нарушений когнитивной функции или депрессии реципиенты нередко могут нарушать режим приема лекарственных средств.

В настоящее время препаратами выбора в лечении АГ у реципиентов трансплантированного сердца являются диуретики, иАПФ, блокаторы рецепторов к ангиотензину, антагонисты кальция и бета-адреноблокаторы.

АГ у пациентов после трансплантации сердца обусловлена сочетанным действием нескольких механизмов, в связи с чем ее бывает сложно контролировать при помощи монотерапии гипотензивных средств. Общеизвестно, что использование комбинированной терапии позволяет добиться эффективного безопасного снижения уровней АД. Как было указано выше, в патогенезе АГ у реципиентов трансплантированного сердца участвует множество различных механизмов, и совместное назначение нескольких лекарственных средств с разными механизмами действия в невысоких дозах позволяет добиться хорошего эффекта на фоне минимального риска развития побочных действий. Более того, при совместном назначении лекарственных средств разных классов может наблюдаться взаимная нейтрализация побочных действий.

Диуретики

Перегрузка жидкостью и задержка натрия является важным механизмом в развитии АГ у реципиентов трансплантированного сердца, наблюдается часто, является следствием денервации, нарушением барорефлексов и приемом ингибиторов кальциневрина и кортикостероидов. Задержка жидкости у реципиентов трансплантированного сердца может наблюдаться на фоне сохранного сердечного выброса и скорости клубочковой фильтрации [54].

В настоящее время ингибиторы кальциневрина, среди которых чаще всего используется такролимус, являются основными иммуносупрессивными средствами для предупреждения отторжения трансплантата. Назначение ингибиторов кальциневрина может сопровождаться нежелательными действиями, в частности артериальной гипертензией и дисфункцией почечных канальцев, проявляющейся в гиперкалиемии, гиперкальциурии и развитии ацидоза [55]. В одном из экспериментальных исследований было показано, что назначение такролимуса вызывает у лабораторных мышей повышение экспрессии и активности транспортного белка ионов натрия и хлора (sodium chloride co-transporter (NCC)), что приводило к развитию АГ. Назначение тиазидовых диуретиков сопровождалось снижени-

ем активности этого белка и полностью купировало артериальную гипертонию, развивающуюся на фоне назначения такролимуса [33]. Назначение диуретиков и ограничение потребления поваренной соли позволяет нормализовать уровни АД. При выборе диуретика следует учитывать особенности – тиазидовые и петлевые диуретики в адекватных дозах обладают сравнимым гипотензивным действием. Преимущество тиазидовых диуретиков заключается в их салуретическом действии, а также способности снижать тонус сосудистой стенки при длительном приеме. В то же время при сниженной клубочковой фильтрации эти средства неэффективны, препаратами выбора являются петлевые диуретики, которые уступают тиазидовым в способности выводить натрий из организма и повышают риск развития остеопороза при длительном приеме.

Назначение диуретиков в монотерапии может быть недостаточно эффективным способом уменьшения задержки жидкости у реципиентов трансплантированного сердца. Исследования с тиазидовыми и петлевыми диуретиками показали, что после начального снижения объема циркулирующей крови, усиления клубочковой фильтрации и почечного кровотока эти показатели возвращаются к исходным через 6–12 месяцев лечения.

В начале приема диуретики вызывают почечный кровоток и экскрецию ионов натрия, что сопровождается снижением веса тела за счет выведения избыточной жидкости, однако в дальнейшем этот эффект исчезает, и вес тела снова восстанавливается [56]. Феномен «ускользания» эффекта не зависит от типа применяемого диуретика и обусловлен развитием так называемой натрийуретической резистентности [57].

Гипотензивное действие тиазидовых диуретиков обусловлено не только диуретическим эффектом, но и их влиянием на тонус сосудистой стенки. Этот эффект хорошо изучен и выявлен у всех тиазидовых и тиазидоподобных диуретиков. Показателен тот факт, что даже после отмены тиазидового диуретика и восстановления уровней натрия в крови и жидкости в организме исходные повышенные показатели тонуса сосудистой стенки и уровней АД восстанавливаются лишь спустя несколько месяцев.

Таким образом, помимо прямого диуретического действия тиазидовые диуретики, подобно антагонистам кальция, обладают способностью снижать повышенный сосудистый тонус.

Антагонисты кальция

Антагонисты кальция часто назначаются для лечения АГ у реципиентов трансплантированного сердца [58]. Следует учитывать, что практически все антагонисты кальция подавляют активность

изофермента СYP3A4 и мембранного гликопротеина Р (Р-gr), приводя к повышению биодоступности ингибиторов кальциневрина и препаратов микофеноловой кислоты. Так, при приеме дилтиазема и верапамила концентрация в крови циклоспорина А и такролимуса может повышаться в 1,5–6 раз, предполагая уменьшение суточной дозы на 20–75% [59]. Амлодипин, фелодипин и никардипин могут повышать концентрацию в крови циклоспорина А на 20–35%. Фелодипин и нифедипин повышают уровни такролимуса в крови на 50%.

Особенностью недигидроперидиновых антагонистов кальция верапамила и дилтиазема является их способность влиять на проведение сердечных импульсов. Верапамил в отличие от дилтиазема оказывает значимое пульсурежающее действие, что определяет его выбор у пациентов с выраженной тахикардией. Также эти антагонисты кальция обладают антиаритмическим действием, особенно выраженным у пациентов с наджелудочковыми нарушениями ритма. Вместе с тем они обладают негативным инотропным действием, исключающим возможность их использования у пациентов с клиническими признаками сердечной недостаточности.

Самым часто назначаемым препаратом этой группы у реципиентов трансплантированного сердца является дигидропиридиновый антагонист кальция амлодипин, который помимо «классического» действия, обусловленного блокадой L-каналов гладкомышечных клеток сосудистой стенки, сопровождающейся уменьшением тонуса артерий и артериол и снижением уровней АД, обладает целым рядом дополнительных плейотропных эффектов. Так, встраиваясь в клеточную мембрану, молекулы препарата блокируют проникновение туда активных соединений кислорода и подавляют перекисное окисление липидов. В эксперименте показано, что R+ энантиомер амлодипина стимулирует эндотелиальную NO-синтазу, что приводит к увеличению синтеза оксида азота и улучшению эндотелиальной функции. Также в ряде экспериментальных и клинических исследований показано, что амлодипин обладает антитромбоцитарным, антипролиферативным и антиатеросклеротическим действием. Амлодипин обладает выраженным антиангинальным действием и потенцирует антиангинальное действие бета-адреноблокаторов. Этот антагонист кальция можно безопасно назначать больным хронической сердечной недостаточностью с постинфарктным кардиосклерозом, ишемической кардиомиопатией или дилатационной кардиопатией.

Уменьшение протеинурии на фоне приема амлодипина было доказано не во всех исследованиях, но как показали результаты исследования Terpel M

и совт., у больных хроническими заболеваниями почек, находящимися на гемодиализе, назначение амлодипина сопровождается значительным снижением риска развития нежелательных сердечно-сосудистых событий [60].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов к ангиотензину

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов к ангиотензину (БРА) эффективно снижают уровни АД у реципиентов трансплантированного сердца. Эти лекарственные средства предупреждают развитие ремоделирования сердечного трансплантата [61]. Подавление активности РААС снижает риск развития стероид-индуцированной гипертензии [62], а также развитие фиброзных изменений в почках и миокарде [63]. Гипотензивное действие иАПФ и БРА связано со снижением биодоступности ангиотензина II, на фоне приема иАПФ дополнительно повышаются уровни брадикинина. Следствием приема иАПФ является сбалансированная системная артериальная и венозная вазодилатация, уменьшение задержки соли и воды в организме, снижение синтеза альдостерона, увеличение сердечного выброса. Снижение биодоступности ангиотензина II сопровождается уменьшением гипертрофии кардиомиоцитов, подавлением пролиферации соединительно-тканых клеток и накопления коллагена в миокарде, а также снижением симпатического тонуса [64]. Именно влиянием на гипертрофию и фиброз миокарда объясняется способность лекарственных средств более эффективно снижать риск развития пароксизмов мерцательной аритмии по сравнению с «истинными» антиаритмическими средствами – недигидропиридиновыми антагонистами кальция верапамилом и дилтиаземом. У больных, перенесших инфаркт миокарда, на фоне приема иАПФ снижается риск внезапной смерти. В экспериментальных и клинических исследованиях было показано, что иАПФ и БРА обладают благоприятным метаболическим профилем, уменьшая выраженность инсулинорезистентности у больных метаболическим синдромом и сахарным диабетом. У больных сахарным диабетом, даже с «нормальными» уровнями АД, иАПФ могут снижать риск развития нефропатии и ретинопатии. В двойном слепом контролируемом рандомизированном исследовании EUCLID [65] назначение лизиноприла сопровождалось снижением частоты развития и прогрессирования ретинопатии на 50%. У больных хроническими почечными заболеваниями назначение иАПФ и БРА приводит к уменьшению протеинурии, что обусловлено ренопротективным действием.

Сравнение эффективности и переносимости лизиноприла и дилтиазема, назначаемых в монотерапии в течение года пациентам после трансплантации сердца с АГ, не выявило достоверных различий в выраженности гипотензивного действия, риске развития нежелательных событий или изменении уровней креатинина в крови [66].

В литературе встречается мнение, что преимущество в выборе гипотензивных средств следует отдавать дилтиазему, в связи с тем что на фоне его приема происходит снижение активности изофермента цитохрома P450 CYP3A4, что «позволяет снизить дозу ингибиторов кальциневрина благодаря их замедленному выведению» [67, 68]. Однако такая точка зрения представляется спорной, в связи с тем что терапия АГ требует подбора доз и замены гипотензивных средств, что может привести к непредсказуемым изменениям концентрации иммуносупрессантов в крови. На наш взгляд, у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, наоборот, следует избегать назначений средств, которые могли бы вступать в лекарственные взаимодействия. Так, например, из иАПФ предпочтение следует отдавать лизиноприлу, который, в отличие от других препаратов этого класса, не требует активации в печени и не имеет печеночного пути выведения, а из статинов – розувастатину или флувастатину, которые, в отличие от симвастатина и аторвастатина, в меньшей степени оказывают влияние на активность изофермента CYP3A4.

Бета-адреноблокаторы

Синусовая тахикардия у реципиентов трансплантированного сердца является следствием денервации сердечного трансплантата и нередко вызывает дискомфорт. Вместе с тем отношение к лекарственным средствам с негативным хронотропным действием было достаточно настороженным. Прием бета-адреноблокаторов с невысокой кардиоселективностью в течение нескольких месяцев после трансплантации сердца может сопровождаться значимыми нарушениями центральной гемодинамики. Вместе с тем исследования показали, что в течение нескольких лет после трансплантации сердца у половины реципиентов восстанавливается симпатическая иннервация [69], в то время как парасимпатическая реиннервация отмечается лишь у 5% [70].

Показано, что тахикардия является фактором риска смерти у здоровых лиц [71] и больных с сердечной недостаточностью [72]. В последние годы были опубликованы результаты исследований, свидетельствующие о связи тахикардии с риском смерти у реципиентов трансплантированного сердца [73]. В одном из исследований было показано, что ЧСС > 90 мин⁻¹ через 3 месяца после ОТТС

является предиктором 10-летней летальности [74]. Сіарка и соавт. на основании наблюдения в течение 12 лет 461 реципиента трансплантированного сердца показали, что назначение бета-адреноблокаторов реципиентам трансплантированного сердца сопровождается снижением риска смерти на 43% [75]. Среди всех бета-адреноблокаторов бисопролол обладал наилучшим влиянием на отдаленный прогноз. В настоящее время отмечается тенденция к расширению показаний к назначению бета-адреноблокаторов у реципиентов трансплантированного сердца, однако требуются контролируемые клинические исследования для оценки их эффективности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распространенность АГ, важного фактора риска нежелательных сердечно-сосудистых событий, у реципиентов трансплантированного сердца достаточно высока, и это обусловлено как наличием денервированного сердечного трансплантата, так и побочными действиями назначаемой пожизненно иммуносупрессивной терапии. Целью немедикаментозной и лекарственной терапии является улучшение прогноза и профилактика мозгового инсульта, васкулопатии и дисфункции сердечного трансплантата и нарушений ритма. Учитывая разнообразие механизмов, участвующих в патогенезе АГ, у этих пациентов должна использоваться комбинированная медикаментозная терапия, включающая средства с разными механизмами действия в низких дозах. В настоящее время требуется проведение контролируемых клинических исследований определения целевых уровней АД и оценки влияния различных гипотензивных лекарственных средств на отдаленный прогноз у реципиентов трансплантированного сердца.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Готье СВ, Шевченко АО, Попцов ВН. Пациент с трансплантированным сердцем (ISBN: 978-5-94789-648-0). М.–Тверь: Триада, 2014: 144. Gautier SV, Shevchenko AO, Poptsov VN. Patsient s transplantirovannym serdtssem (ISBN: 978-5-94789-648-0). М.–Tver: Triada, 2014: 144.
2. Lund LH et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Heart Transplantation Report – 2016. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2016; 35 (10): 1158–1169.
3. Lázaro S. Hypertension after heart transplantation: predictive factors and number and classes of drugs for its management. *Transplantation Proceedings*. 2008; 40 (9): 3051–3052.
4. Patel P, LaPorte K, Carroll M et al. Understanding hypertension in pediatric patients after heart transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2017; 36 (4): 266.
5. Martínez-Dolz L, Sánchez-Lázaro JJ, Almenar-Bonet L et al. Metabolic syndrome in heart transplantation: impact on survival and renal function. *Transpl. Int.* 2013; 26: 910–918.
6. Ambrosi P, Kreitmann B, Habib G. Does heart rate predict allograft vasculopathy in heart transplant recipients? *Int. J. Cardiol.* 2010; 145: 256–257.
7. Lehoux S, Tedgui A. Signal transduction of mechanical stresses in the vascular wall. *Hypertension*. 1998; 32: 338–345.
8. Васюк ЮА, Иванова СВ, Школьник ЕЛ, Котовская ЮВ, Милягин ВА, Олейников ВЭ, Орлова ЯА и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016; 15 (2): 4–19. Vasyuk YuA, Ivanova SV, Shkol'nik EL, Kotovskaya YuV, Milyagin VA, Oleynikov VE, Orlova YaA i dr. Soglasovannoe mnenie rossiyskikh ekspertov po otsenke arterial'noy zhestkosti v klinicheskoy praktike. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2016; 15 (2): 4–19.
9. Shevchenko AO, Tunyaeva IU, Nasyrova AA. Common carotid artery wall rigidity index is a marker of cardiac allograft rejection. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2015; 4S: S298.
10. Nichols WW, Denardo SJ, Wilkinson IB, McEniery CM, Cockcroft J, O'Rourke MF. Effects of arterial stiffness, pulse wave velocity, and wave reflections on the central aortic pressure waveform. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2008; 10 (4): 295–303.
11. Насырова АА, Шевченко АО. Функциональные показатели магистральных артерий и риск отторжения трансплантированного сердца. *Трансплантация: итоги и перспективы*. Том VII. 2015 год. Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2016: 331–350. Nasyrova AA, Shevchenko AO. Funktsional'nye pokazateli magistral'nykh arteriy i risk ottorzheniya transplantirovannogo serdtsa. *Transplantatsiya: itogi i perspektivy*. Том VII. 2015 год. Pod red. S.V. Gautier. М.–Tver': Triada, 2016: 331–350.
12. Бойцов СА. Изучение патогенеза гипертонической болезни продолжается. *Терапевтический архив*. 2006; 78 (9): 1–12. Boytsov SA. Izuchenie patogeneza gipertonicheskoy bolezni prodolzhaetsya. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2006; 78 (9): 1–12.
13. Braith RW, Mills RM, Wilcox CS et al. Breakdown of blood pressure and body fluid homeostasis in heart transplant recipients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 27: 375–383.
14. Braith RW, Mills RM, Wilcox CS et al. Fluid homeostasis after heart transplantation: the role of cardiac denervation. *J. Heart Lung Transplant*. 1996; 15: 872–880.
15. Braith RW, Mills RM, Wilcox CS et al. High dose angiotensin-converting enzyme inhibition prevents fluid volume expansion in heart transplant recipients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000; 36 (2): 487–492.
16. Zimmer RJ, Lee MS. Transplant Coronary Artery Disease. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2010; 3 (4): 367–377.
17. Borgese L, Potena L, Resciniti E et al. Influence of angiotensin-type1-receptor antibodies in chronic vascular

- injury on heart transplant patients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2015; 34 (4): 99–S100.
18. Canzanello VJ, Textar SC, Taler SJ et al. Late hypertension after liver transplantation: A comparison of cyclosporine and tacrolimus (FK 506). *Liver Transpl. Surg.* 1998; 4: 328–334.
 19. Luke RG, Curtis JJ. Biology and treatment of transplant hypertension. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*. Laragh JH, Brenner BM editors. 2nd ed. New York: Raven Press, 1995: 2471–2481.
 20. Sanders M, Victor RG. Hypertension after cardiac transplantation: pathophysiology and management. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 1995; 4: 443–451.
 21. Tocci MJ, Matkovich DA, Collier KA, Kwok P, Dumont F, Lin S, Degudicibus S et al. The immunosuppressant FK506 selectively inhibits expression of early T cell activation genes. *J. Immunol.* 1989; 143: 718–726.
 22. Chiasson VL, Talreja D, Young KJ, Chatterjee P, Baner-Berceli AK, Mitchell BM. FK506 binding protein 12 deficiency in endothelial and hematopoietic cells decreases regulatory T cells and causes hypertension. *Hypertension*. 2011; 57: 1167–1175.
 23. Coffman IM, Carr DR, Yarger WF et al. Evidence that renal prostaglandins and thromboxane production is stimulated in chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Transplantation*. 1987; 43: 282–285.
 24. Cavarape A, Endlich K, Feletto F et al. Contribution of endothelin receptors in renal microvessels in acute cyclosporine-mediated vasoconstriction in rats. *Kidney Int.* 1998; 53 (4): 963–969.
 25. Molckentin JD, Lu JR, Antos CL et al. A calcineurin-dependent transcriptional pathway for cardiac hypertrophy. *Cell*. 1998; 93: 215–228.
 26. Ventura HO, Johnson MR, Grusk B et al. Cardiac adaptation to obesity and hypertension after heart transplantation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992; 19: 55–59.
 27. Kahan BD. Cyclosporine nephrotoxicity: pathogenesis, prophylaxis, therapy, and prognosis. *Am. J. Kidney Dis.* 1986; 8: 323–331.
 28. Porter GA, Bennett WM, Sheps SG. Cyclosporine-associated hypertension. National High Blood Pressure Education Program. *Arch. Intern. Med.* 1990; 150: 280–283.
 29. Karabesheh S, Verma DR, Jain M et al. Clinical and hemodynamic effects of renin-angiotensin system blockade in cardiac transplant recipients. *Am. J. Cardiol.* 2011; 108 (12): 1836–1839.
 30. Schaaf MR, Hene RJ, Floor M et al. Hypertension after renal transplantation: calcium channel or converting enzyme blockade? *Hypertension*. 1995; 25: 77–81.
 31. Dbouk HA, Huang CL, Cobb MH. Hypertension: the missing WNKs. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2016; 311: F. 16–27.
 32. Palmer BF. Regulation of potassium homeostasis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 10: 1050–1060.
 33. Hoorn EJ, Walsh SB, McCormick JA et al. The calcineurin inhibitor tacrolimus activates the renal sodium chloride cotransporter to cause hypertension. *Nat. Med.* 2011; 17 (10): 1304–1309.
 34. Tang BL. (WNK)ing at death: With-no-lysine (WNK) kinases in neuropathies and neuronal survival. *Brain Res. Bull.* 2016; 125: 92–98.
 35. Klein IH, Abrahams AC, van Ede T, Oey PL, Ligtenberg G, Blankestijn PJ. Differential effects of acute and sustained cyclosporine and tacrolimus on sympathetic nerve activity. *J. Hypertens.* 2010; 28 (9): 1928–1934.
 36. Veenstra DL, Best JH, Hornberger J et al. Incidence and long-term cost of steroid-related side effects after renal transplantation. *Am. J. Kidney Dis.* 1999; 33: 829–839.
 37. Yard AC, Kadowitz PJ. Studies on the mechanism of hydrocortisone potentiation of vasoconstrictor responses to epinephrine in the anesthetized animal. *Eur. J. Pharmacol.* 1972; 20: 1–9.
 38. Uno S, Guo DF, Nakajima M et al. Glucocorticoid induction of rat angiotensin II type 1A receptor gene promoter. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1994; 204: 210–215.
 39. Whitworth JA, Schyvens CG, Zhang Y et al. The nitric oxide system in glucocorticoid-induced hypertension. *J. Hypertens.* 2002; 20: 1035–1043.
 40. Bennett AL, Ventura HO. Hypertension in Patients with Cardiac Transplantation. *Med. Clin.* 2017; 101: 53–64.
 41. Драпкина ОМ, Елиашевич СО, Шепель РН. Ожирение как фактор риска хронических неинфекционных заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2016; 6 (134): 73–79. *Drapkina OM, Eliashevich SO, Shepel' RN. Ozhirenie kak faktor riska khronicheskikh neinfektsionnykh zabolevaniy. Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal*. 2016; 6 (134): 73–79.
 42. Чазова ИЕ, Бойцов СА, Небиеридзе ДВ, Белоусов ЮБ, Боровков НН, Бритов АН, Волкова ЭГ и др. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004; 3 (4): 3–19. *Chazova IE, Boytsov SA, Nebieridze DV, Belousov YuB, Borovkov NN, Britov AN, Volkova EG i dr. Profilaktika, diagnostika i lechenie arterial'noy gipertenzii. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2004; 3 (4): 3–19.
 43. Чазова ИЕ, Ощепкова ЕВ, Жернакова ЮВ. Клинические рекомендации: диагностика и лечение артериальной гипертонии. *Кардиологический вестник*. 2015; X (1): 3–30. *Chazova IE, Oshchepkova EV, Zhernakova YuV. Klinicheskie rekomendatsii: diagnostika i lechenie arterial'noy gipertonii. Kardiologicheskij vestnik*. 2015; X (1): 3–30.
 44. Rustad LA et al. One year of high-intensity interval training improves exercise capacity, but not left ventricular function in stable heart transplant recipients: A randomised controlled trial. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2014; 21: 181–191.
 45. Rudas L, Pflugfelder PW, Kostuk WJ. Hemodynamic observations following orthotopic cardiac transplantation: evolution of rest hemodynamics in the first year. *Acta Physiol. Hung.* 1992; 79: 57–64.
 46. Artz MA, Boots JMM, Ligtenberg G et al. Conversion from cyclosporine to tacrolimus improves quality-of-life indices, renal graft function and cardiovascular risk profile. *Am. J. Transplant.* 2004; 4: 937–945.
 47. Ekberg H, Grinyo J, Nashan B et al. Cyclosporine sparing with mycophenolate mofetil, daclizumab and corticosteroids in renal allograft recipients: the CAESAR study. *Am. J. Transplant.* 2007; 7: 560–570.
 48. Arnol M, de Mattos AM, Chung JS et al. Late steroid withdrawal and cardiovascular events in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2008; 86: 1844–1848.

49. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur. Heart J.* 2016; 37 (29): 2315–2381.
50. Mancina G et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal.* 2013; 34: 2159–2219.
51. Reeves RA, Shapiro AP, Thompson ME et al. Loss of nocturnal decline in blood pressure after cardiac transplantation. *Circulation.* 1986; 73: 401–408.
52. Wenting GJ, van den Meiracker AH, Simoons ML et al. Circadian variation of heart rate but not of blood pressure after heart transplantation. *Transplant. Proc.* 1987; 19: 2554–2555.
53. Чазова ИЕ, Ощепкова ЕВ. Опыт борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России. *Аналитический вестник Совета Федерации Федерального Собрания РФ.* 2015; 44: 4–8. Chazova IE, Oshchepkova EV. Opyt bor'by s serdechno-sosudistymi zabojevaniyami v Rossii. *Analiticheskiy vestnik Soveta Federatsii Federal'nogo Sobraniya RF.* 2015; 44: 4–8.
54. Subramanya AR, Yang CL, McCormick JA et al. WNK kinases regulate sodium chloride and potassium transport by the aldosterone-sensitive distal nephron. *Kidney Int.* 2006; 70: 630–634.
55. Kim HC, Hwang EA, Han SY, Park SB, Kim HT, Cho WH. Primary immunosuppression with tacrolimus in kidney transplantation: three-year follow-up in a single center. *Transplant. Proc.* 2004; 36 (7): 2082–2083.
56. Wilcox CS, Mitch WE, Kelly RA et al. Response of the kidney to furosemide: effects of salt intake and renal compensation. *J. Lab. Med.* 1983; 102: 450–458.
57. Loon NR, Wilcox CS. Mechanism of impaired natriuretic response to furosemide during prolonged therapy. *Kidney Int.* 1989; 36: 682–689.
58. Чазова ИЕ, Жернакова ЮВ. Блокаторы кальциевых каналов: более 50 лет на страже здоровья. *Системные гипертензии.* 2015; 12 (2): 49–56. Chazova IE, Zhernakova YuV. Blokatory kal'tsievykh kanalov: bolee 50 let na strazhe zdorov'ya. *Sistemnye gipertenzii.* 2015; 12 (2): 49–56.
59. Tortorice KL, Heim-Duthoy KL, Awni WM, Rao KV, Kasiske BL. The effects of calcium channel blockers on cyclosporine and its metabolites in renal transplant recipients. *Ther. Drug Monit.* 1990; 12: 321–328.
60. Tepel M, Hopfenmueller W, Scholze A et al. Effect of amlodipine on cardiovascular events in hypertensive haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23: 3605–3612.
61. Suwelack B, Gerhardt U, Hausberg M et al. Comparison of quinapril versus atenolol: effects on blood pressure and cardiac mass after renal transplantation. *Am. J. Cardiol.* 2000; 86: 583–585.
62. Suzuki H, Handa M, Kondo K et al. Role of renin-angiotensin system in glucocorticoid hypertension in rats. *Am. J. Physiol.* 1982; 243: 48–51.
63. Heinze G, Mitterbauer C, Regele H et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin II type 1 receptor antagonist therapy is associated with prolonged patient and graft survival after renal transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17: 889–899.
64. Gilbert EM et al. Lisinopril lowers cardiac adrenergic drive and increases beta-receptor density in the failing human heart. *Circulation.* 1993; 88: 472–480.
65. Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. *Lancet.* 1998; 351: 28–31.
66. Brozena SC, Johnson MR, Ventura H, Hobbs R, Miller L, Olivari MT, Clemson B et al. Effectiveness and safety of diltiazem or lisinopril in treatment of hypertension after heart transplantation: results of a prospective, randomized multicenter trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 27: 1707–1712.
67. Schroeder JS, Gao SZ, Alderman EL, Hunt SA, Johnstone I, Boothroyd DB, Wiederhold V, Stinson EB. A preliminary study of diltiazem in the prevention of coronary artery disease in heart-transplant recipients. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328: 164–170.
68. Lindenfeld J et al. Drug therapy in the heart transplant recipient. Part III: common medical problems. *Circulation.* 2005; 111: 113–117.
69. Buendia-Fuentes F et al. Sympathetic reinnervation 1 year after heart transplantation, assessed using iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging. *Transpl. Proc.* 2011; 43: 2247–2248.
70. Lee SR et al. Early parasympathetic reinnervation is not related to reconnection of major branches of the vagus nerve after heart transplantation. *Korean Circ. J.* 2016; 46: 197–206.
71. Jouven X et al. Ducimetiere relation of heart rate at rest and long-term (>20 years) death rate in initially healthy middle-aged men. *Am. J. Cardiol.* 2009; 103: 279–283.
72. Глезер МГ, Чесникова АИ, Гиляревский СР, Перепеч НБ, Асташкин ЕИ, Лопатин ЮМ, Васюк ЮА. Снижение частоты сердечных сокращений у больных ишемической болезнью с хронической сердечной недостаточностью – цель и средства. *Кардиология.* 2014; 54 (4): 109–120. Glezer MG, Chesnikova AI, Gilyarevskiy SR, Perepech NB, Astashkin EI, Lopatin YuM, Vasyuk YuA. Snizhenie chastoty serdechnykh sokrashcheniy u bol'nykh ishemicheskoy bolezn'yu s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu – tsel' i sredstva. *Kardiologiya.* 2014; 54 (4): 109–120.
73. Barge-Caballero EJ et al. Prognostic significance of heart rate and its long-term trend in cardiac transplant patients. *Rev. Esp. Cardiol.* 2015; 68: 943–950.
74. Anand RG et al. Usefulness of heart rate as an independent predictor for survival after heart transplantation. *Am. J. Card.* 2009; 103: 1290–1294.
75. Ciarka A, Lund LH, Cleemput JV et al. Effect of heart rate and use of beta blockers on mortality after heart transplantation. *The American Journal of Cardiology.* 2016; 118: 1916–1921.

Статья поступила в редакцию 14.02.2017 г.
The article was submitted to the journal on 14.02.2017