

Оценка эффективности и безопасности фиксированной комбинации амлодипина и периндоприла (препарат Престанс) у больных артериальной гипертензией во время летней жары

И.Е.Чазова¹, Ф.Т.Агеев¹, М.Д.Смирнова¹, Н.В.Агеева¹, Т.В.Фофанова¹, О.Н.Свирида¹, Г.В.Михайлов¹, А.М.Левин, Б.А.Ревич²

¹Научно-диспансерный отдел ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России;

²Центр демографии и экологии человека Института народнохозяйственного прогнозирования РАН

Резюме

Актуальность. Влияние медикаментозных препаратов на адаптацию к аномальным температурам – один из важнейших вопросов, поставленных перед практической медициной волнами жары последних лет. Один из спорных моментов – безопасность использования во время аномальной жары блокаторов кальциевых каналов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента.

Цель работы – оценить эффективность и безопасность фиксированной комбинации периндоприла аргинина/амлодипина (препарат Престанс, компания Сервье) у больных артериальной гипертензией (АГ) в период летней жары и влияние препарата на механизмы адаптации к аномально высоким температурам.

Материалы и методы. В исследование были включены 165 больных АГ 1–2-й степени со средним (69 человек) и высоким/очень высоким (91 человек) риском сердечно-сосудистых осложнений: 69 мужчин и 96 женщин, проживающих в Москве, Московской и Ивановской областях. Всем пациентам проводилось измерение офисного артериального давления (АД), биохимический анализ крови, оценка гематокрита, анкетирование: визуально-аналоговая шкала, опросник для пациентов, подвергшихся воздействию жары, тест приверженности лечению Мориски–Грина, 30 больным определялась скорость пульсовой волны. Первый визит проводился в первой половине июня 2013 г., второй – во время жары (июль 2013 г.), третий – в сентябре 2013 г.

Результаты. В ходе исследования систолическое и диастолическое АД снижались ($p < 0,00001$), целевого уровня систолического и диастолического АД достигли 73,9% (41,9% – на 2-м визите). Был отмечен прирост баллов по визуально-аналоговой шкале, рост приверженности терапии: по опроснику Мориски–Грина – с $2,24 \pm 1,43$ (Ме 2,0) до $3,26 \pm 0,91$ на 2-м визите и до $3,49 \pm 0,91$ (Ме 4,0) на 3-м визите, увеличение уровня калия ($p = 0,0056$), снижение натрия ($p = 0,00042$), креатинина ($p = 0,018$), общего холестерина ($p < 0,00001$), триглицеридов ($p = 0,027$), глюкозы ($p = 0,0035$). К 3-му визиту отмечалось снижение скорости пульсовой волны и гематокрита.

Заключение. Терапия Престансом в период летней жары показала себя эффективным и безопасным средством лечения больных АГ, хорошо переносилась, без явлений гипотонии и негативных электролитных сдвигов, свойственных реакции организма на жару. Улучшение адаптивной реакции организма проявлялось улучшением эластических свойств артерий и снижением вязкости крови.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, волна жары, амлодипин, периндоприл.

Efficacy and safety of amlodipine and perindopril (Prestance) fixed combination in patients with arterial hypertension during the summer heat

IE.Chazova, FT.Ageev, MD.Smirnova, NV.Ageeva, TV.Fofanova, ON.Svirida, GV.Mikhailov, AM.Levin, BA.Revich

Summary

Relevance. Impact of the drugs on adaptation to the beat wave of abnormal temperature has been one of the most important practical medicine questions in recent years. One of the points at issue is safety calcium channel antagonists and ACE inhibitors treatment during abnormal heat.

The aim of the study is to investigate the efficacy and safety of perindopril arginine (drug Prestance – Servier Industries, Ltd.) and amlodipine fixed combination in arterial hypertension (AH) patients during the summer heat and the summer heat influence on the adaptation mechanisms to abnormally high temperatures.

Materials and methods. The study enrolled 165 patients with stages 1 and 2 AH: 69 patients with average risk and 91 patients with high and very-high risk of cardiovascular complications. There were 69 men and 96 women in the study; living in Moscow city, in the Moscow and in the Ivanovo Regions. All patients were measuring office BP, biochemical blood assay and hematocrit and were running questionnaire survey: visual analogue scale (VAS), Morisky–Green test and questionnaire for the patients who were exposed to heat. Pulse wave velocity was measured in 30 patients. The first visit was done in the first half of June 2013, the second visit – during the heat (July 2013), the third one in September 2013.

Results. In the course of the study systolic (SBP) and diastolic BP (DBP) were reduced ($p < 0,00001$) and the SBP and DBP target level reached 73,9% (41,9% – during the second visit). We observed the increase of VAS and Morisky–Green test scores from $2,24 \pm 1,43$ (Me 2,0) to $3,26 \pm 0,91$ (the 2ed visit) and to $3,49 \pm 0,91$ (Me 4,0) (3ed visit), hyperkalemia ($p = 0,0056$), hyponatremia ($p = 0,00042$), hypocreatinemia ($p = 0,018$), hypocholesterolemia ($p < 0,00001$), hypotriglyceridemia ($p = 0,027$), hypoglucosemia ($p = 0,0035$). We noted pulse wave velocity and hematocrit reduction (the 3ed visit).

Conclusion. Therapy of Prestance was effective, safe and well tolerated by AH patients during the summer heat without any signs of hypotension and electrolyte imbalance which were attributed to body heat. Improvement of adaptive response in the human body was associated with effective arterial elastance and reduction in blood viscosity.

Keywords: arterial hypertension, heat wave, amlodipine, perindopril.

Сведения об авторах

Чазова Ирина Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАМН, дир. ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Агеев Фаиль Таитович – д-р мед. наук, проф., рук. НДО ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Смирнова Мария Дмитриевна – канд. мед. наук, науч. сотр. НДО ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Агеева Наталья Владимировна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. новых методов диагностики ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Фофанова Татьяна Вениаминовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. НДО ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Свирида Ольга Николаевна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. НДО ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Михайлов Григорий Викторович – лаборант-исследователь НДО ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Левин Александр Моисеевич – канд. физ.-мат. наук

Ревич Борис Александрович – д-р мед. наук, проф., сотр. Центра демографии и экологии человека ИНИП РАН

Летняя жара, даже не выходящая за границы климатической нормы, ассоциируется с увеличением числа сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и ухудшением качества жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), в частности артериальной гипертензией (АГ) [1]. Влияние медикаментозных препара-

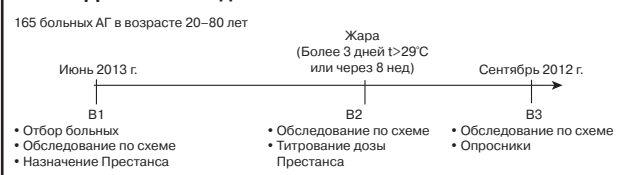
тов на адаптацию к аномальным температурам – один из важнейших вопросов, поставленных перед практической медициной волнами жары последних лет. Несмотря на актуальность проблемы, исследований, посвященных этому вопросу, крайне мало, а результаты их часто противоречивы. Один из таких спорных вопросов – безопас-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика больных

	n=165
Возраст, лет	58,6±11,1
Пол (мужчины/женщины)	69/96
Курящие, %	15,8
Работающие, %	55,0
САД, мм рт. ст.	158,0±12,9
ДАД, мм рт. ст.	93,4±8,4
ЧСС, уд/мин	69,8±9,1
Ишемическая болезнь сердца, %	29,7
ГЛЖ, %	13,9
Больные СД, %	12,7
ИМТ, кг/м ²	29,3±4,1
Ожирение 1–3-й степени, %	43
Принимаемые препараты, %:	
ИАПФ	53,3
β-АБ	42,4
БКК	24,9
Диуретики	24,9
БРА	10,9
Препараты центрального действия	1,8
Статины	30,3
Антиагреганты	38,7
Нитраты	5,5

Примечание: ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ИМТ – индекс массы тела.

Рис. 1. Дизайн исследования.



ность использования во время аномальной жары двух групп гипотензивных препаратов: блокаторов кальциевых каналов (БКК) и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Эти препараты широко используются врачами в лечении больных с ишемической болезнью сердца и АГ как в виде монотерапии, так и в комбинации друг с другом, особенно после успешного завершения двух крупных международных исследований – EUROPA и ASCOT [2, 3]. Однако какое влияние на эффективность и безопасность этих препаратов оказывает летняя жара, до конца не исследовано. Другим аспектом проблемы является сложность хранения лекарств в жаркий период года. Большинство препаратов должно храниться и транспортироваться при температуре до 25°C , что не всегда соблюдается на практике. В этой связи перспективным является использование препарата Престанс, представляющего собой фиксированную комбинацию БКК амлодипина и ИАПФ периндоприла аргинина, дополнительным преимуществом которого является устойчивость к перепадам температур.

Цель работы – оценить эффективность и безопасность фиксированной комбинации периндоприла аргинина/амлодипина (препарат Престанс, компания Сервье) у больных АГ в период летней жары, а также влияние препарата на механизмы адаптации к аномально высоким температурам.

Материалы и методы

В исследование были включены 165 больных АГ 1–2-й степени со средним (69 человек) и высоким/очень

высоким (91 человек) риском ССО, среди которых было 69 мужчин и 96 женщин. Клинико-демографические характеристики больных представлены в табл. 1. Критериями исключения являлись симптоматическая АГ, прием 4 или более гипотензивных препаратов, наличие противопоказаний к назначению ИАПФ и/или БКК, инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), перенесенные менее 6 мес назад, острый коронарный синдром, сахарный диабет (СД) типа 1 или декомпенсация СД типа 2, другие эндокринные заболевания в стадии декомпенсации, почечная и печеночная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса по New York Heart Association. Большинство пациентов (84,9%) на момент исследования уже получали гипотензивную терапию (см. табл. 1), однако у подавляющего большинства (95,8%) целевые значения АД так и не были достигнуты.

Исследование проводилось в Москве, Московской и Ивановской областях. Всем пациентам проводилось:

- измерение офисного АД утром, через 24 ч после приема препарата, сидя, спустя 3 мин отдыха. Измеряются 3 раза АД и частота сердечных сокращений (ЧСС), записывается среднее АД последних двух измерений;
- биохимический анализ крови: креатинин, общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), глюкоза, калий, натрий;
- оценка уровня вязкости крови (гематокрит);
- анкетирование;
- визуально-аналоговая шкала (ВАШ);
- опросник для пациентов, подвергшихся воздействию жары;
- тест приверженности лечению Мориски–Грина.

Наблюдавшимся на базе НДО ИКК РКНПК 30 больным определялась скорость пульсовой волны (СПВ) методом объемной сфигмографии. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Первый визит – 1–15 июня 2013 г.

Отбор пациентов, определение критериев включения/исключения. Отмена предшествующей гипотензивной терапии, за исключением β-адреноблокаторов (β-АБ), доза которых оставалась неизменной.

Второй визит. Повторное обследование проводилось при наступлении жары или через 8 нед от момента включения пациента в исследование в случае отсутствия жары. За точку отсчета была выбрана максимальная суточная температура (t_{max}) выше 29°C . Такая температура рассматривается как «критическая» для жителей зоны умеренного климата [4]. Как точка отсчета, t_{max} более удобна в исследовании, в котором задействовано большое число участников, чем среднесуточная, поэтому при составлении плана исследования мы решили ориентироваться именно на нее. Летом 2013 г. была зафиксирована 1-я волна жары: 4 дня с 30 июня по 3 июля с t_{max} выше пороговой (<http://meteoinfo.ru>). В эти дни среднесуточная температура превышала $+22,70^{\circ}\text{C}$. Именно такая температура, по многолетним наблюдениям, ассоциируется с ростом смертности и госпитализаций в Московском регионе [5]. Большинство участников исследования были обследованы согласно протоколу либо в эти дни, либо в течение последующей недели. В случае необходимости (при отсутствии достижения целевых цифр АД либо при клинически значимой гипотензии) проводилась коррекция дозы препарата.

Третий визит – сентябрь 2013 г. Заключительное обследование.

Исследование было открытым, несравнительным. Все пациенты получали Престанс в дозе, назначенной лечащим врачом. В ходе исследования доза титровалась в зависимости от цифр АД и переносимости препарата. На 3-м визите 59% пациентов получали Престанс 5/5 (5 мг периндоприла аргинина и 5 мг амлодипина), т.е. начальную дозу Престанса. При этом 19% пациентов получали Престанс 10/5 (10 мг периндоприла аргинина и 5 мг амлодипина), 15% – 10/10, 4% – 10/5, оставшиеся 3% – в дозах 1,25/1,25, 2,5/2,5 и 7,5/7,5, т.е. делили таблетки на 1/2 и даже на 1/4.

Таблица 2. Динамика САД и ДАД в ходе исследования

n=165	Визит 1	Визит 2 (жара)	p1	Визит 3	p2
САД, мм рт. ст.	157,6±12,9	136,8±11,8	<0,00001	129,9±10,0	<0,00001
ДАД, мм рт. ст.	93,3±8,3	82,6±8,6	<0,00001	80,4±7,3	<0,00001
ЧСС, уд/мин	69,8±9,1	68,2±7,1	0,02	67,3±7,5	0,001

Результаты

Эффективность и безопасность терапии

Терапия Престансом хорошо переносилась: из исследования преждевременно выбыли 4 (2,4%) пациента: один был госпитализирован с ОНМК, трое других отказались от участия по причинам немедицинского характера. Нежелательные явления были зарегистрированы только у 4 пациентов: уже отмеченное ранее ОНМК – 1 (0,6%) пациент, 1 (0,6%) – боли в грудной клетке, 1 (0,6%) – гипертонический криз и у одного пациента впервые выявлен СД типа 2. Ни один из пациентов не отказался от приема препарата из-за каких-либо побочных эффектов.

В ходе исследования уровень систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) статистически значимо снижались ($p<0,00001$); табл. 2. Более того, и САД, и ДАД статистически значимо снижались на каждом последующем визите по сравнению с предыдущим. Целевого уровня САД<140 мм рт. ст. на момент окончания исследования удалось достигнуть у 77,6% пациентов, ДАД<90 мм рт. ст. – у 82,0%, САД и ДАД – у 73,9%, что может расцениваться как показатель высокой эффективности препарата. Причем 41,9% достигли целевого уровня АД уже на 2-м визите, без дополнительной титрации дозы. Кроме того, от визита к визиту отмечалось небольшое, но статистически значимое снижение ЧСС (см. табл. 2).

У больных отмечалось улучшение качества жизни, что нашло отражение в росте баллов по ВАШ на всех визитах (рис. 2). Прирост составил в среднем 12,8 балла на 2-м визите (на пике жары) и 22,5 балла на 3-м визите относительно исходного.

Несмотря на то, что летом пациенты склонны устраивать себе «лекарственные каникулы», в нашем исследовании они демонстрировали рост приверженности терапии, что нашло отражение в увеличении числа баллов, набранных по опроснику Мориски–Грина с исходных $2,24\pm1,43$ (Me 2,0) до $3,26\pm0,91$ балла на 2-м визите и до $3,49\pm0,91$ балла (Me 4,0) на 3-м визите (рис. 3). Это прямо свидетельствует о хорошей переносимости препарата и удобстве его применения (1 таблетка 1 раз в день).

Одно из негативных последствий жары – нарушение **электролитного баланса организма**, в частности снижение концентрации калия [1, 6] и рост концентрации натрия в плазме крови [1, 6]. И то и другое ассоциируется с ростом числа ССО у больных с ССЗ [1, 6]. Как видно из табл. 3, у больных, участвующих в нашем исследовании, содержание калия в крови в ходе терапии увеличивалось ($p=0,0056$), а содержание натрия уменьшалось ($p=0,00042$). Уменьшалось и содержание креатинина в крови ($p=0,018$). Содержание ОХС ($p<0,00001$), ТГ ($p=0,027$), глюкозы ($p=0,0035$) в крови также уменьшалось в ходе исследования, что, возможно, носит сезонный характер и связано с особенностями питания в летний период. Содержание ОХС в крови статистически значимо уменьшалось на каждом следующем визите по сравнению с предыдущим (см. табл. 3).

Жесткость сосудистой стенки

Среднее значение СПВ составляло исходно $15,3\pm3,0$ м/с. Уже на 2-м визите отмечалась тенденция к снижению этого показателя до $14,6\pm3,2$ м/с ($p<0,1$), что свидетельствует об улучшении эластических свойств сосудистой стенки, а к 3-му визиту снижение становилось достоверным ($14,5\pm2,0$ м/с; $p=0,005$); рис. 4. Следует отме-

Рис. 2. Динамика качества жизни в ходе исследования (по ВАШ).

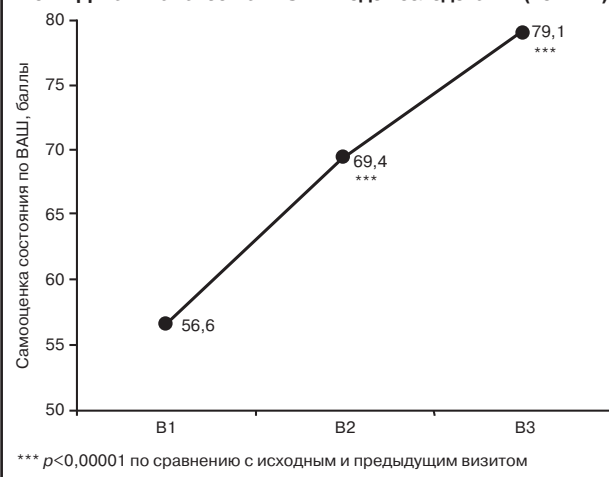
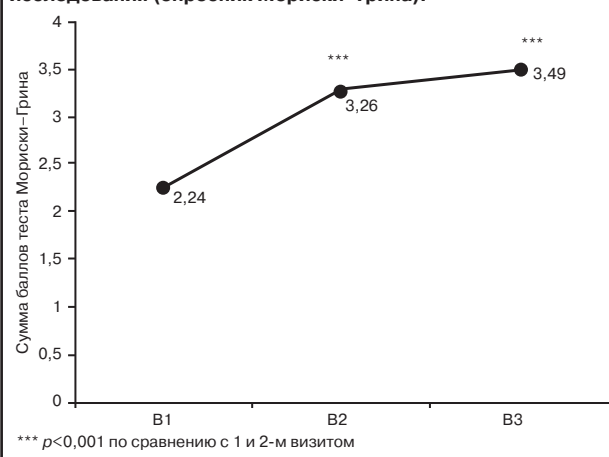


Рис. 3. Динамика приверженности терапии в ходе исследования (опросник Мориски–Грина).



тить, что в исследовании жесткости сосудистой стенки участвовали только 25 человек.

Реологические свойства крови

К 3-му визиту отмечалось снижение гематокрита (рис. 5), причем среднее его значение ($41,9\pm4,9\%$) на 3-м визите было меньше, чем на 1-м ($42,4\pm4,2\%$; $p=0,042$) и на 2-м визите ($42,5\pm4,4\%$; $p=0,011$).

Обсуждение

Престанс – это фиксированная комбинация периндоприла аргинина и амлодипина, эффективность которой не вызывает сомнений, что было неоднократно доказано целым рядом зарубежных и отечественных исследований. В исследовании SYMBIO были показаны благоприятные эффекты этой фиксированной комбинации препаратов в разных дозах в различных клинических ситуациях [7]. Усиление гипотензивного эффекта при использовании этой комбинации сопровождается уменьшением частоты возникновения нежелательных реакций, в частности отеков голеней, характерных для дигидропиридиновых антагонистов кальция. Высокую эффективность и хорошую переносимость Престанса показало и отечественное исследование реальной клинической практики ПРОРЫВ [8]. В нашем исследовании было выявлено как снижение САД и ДАД

Таблица 3. Изменение биохимических показателей в ходе исследования

n=165	Визит 1	Визит 2 (жара)	p1	Визит 3	p2
ОХС, ммоль/л	5,75±1,10	5,36±1,06	<0,05	5,17±1,02	<0,00001
ТГ, ммоль/л	1,80±1,27	1,69±1,10	нд	1,63±1,16	0,027
Глюкоза, ммоль/л	5,55±1,00	5,36±0,93	нд	5,42±0,85	0,004
Креатинин, мкмоль/л	84,5±16,4	84,0±18,2	нд	82,2±14,1	0,018
Калий, ммоль/л	4,28±0,49	4,33±0,45	нд	4,41±0,53	0,006
Натрий, ммоль/л	142,1±6,4	141,3±6,4	нд	139,9±6,4	0,0004

Рис. 4. Динамика СПВ в ходе исследования.

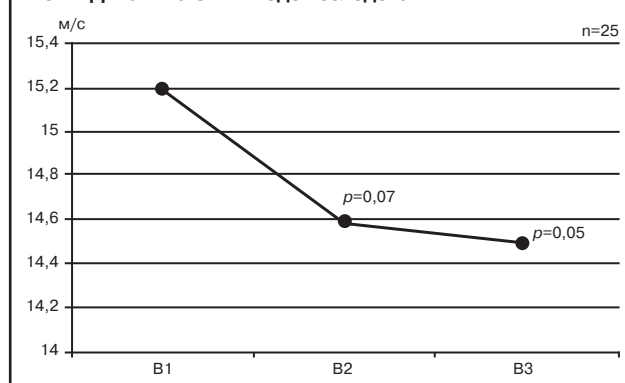
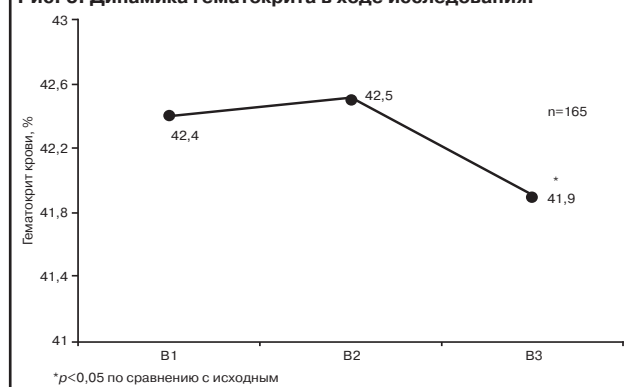


Рис. 5. Динамика гематокрита в ходе исследования.



с высокой долей пациентов, достигших целевых цифр АД, так и уменьшение жесткости сосудистой стенки и улучшение реологических свойств крови, что нашло отражение в снижении СПВ и гематокрита. Однако было неизвестно, как поведет себя эта комбинация в экстремальных климатических условиях, таких как аномальная жара. Лето 2010 г., когда ряд регионов России оказался в зоне аномальной жары, продемонстрировало нам актуальность этого вопроса. Было доказана связь между изменениями температуры воздуха, состоянием здоровья и смертностью [9]. В зоне особого риска во время жары находятся уязвимые группы населения: лица старше 65 лет и дети младшего возраста, одинокие, социально незащищенные, больные хроническими заболеваниями, в том числе ССЗ [10]. Вследствие ослабления приспособительных сил организма у больных с ССЗ возможно проявление не только физиологической реакции, но и патофизиологической реактивности [11]. Причем кардиологические препараты могут в данном случае приносить не пользу, а вред, вмешиваясь в процессы адаптации непредсказуемым образом. Лекарственные препараты могут влиять на состояние гидратации, электролитный баланс, гемодинамику, механизмы терморегуляции, психологическую сферу [12]. Несмотря на актуальность проблемы, материалов, касающихся ее, крайне мало. Небольшое количество экспериментальных работ было посвящено изучению адсорбции, метаболизма и элиминации препаратов под воздействием высоких темпера-

тур [13]. Эти исследования выполнялись в период короткого и интенсивного воздействия, часто в условиях сауны, что трудно соотносить с длительным влиянием жары в повседневных городских условиях [13, 14].

Одно из немногих исследований «случай–контроль» было проведено во Франции во время аномальной жары 2003 г. Insitut de Veille Sanitaire и выявило тенденцию к увеличению риска смерти при назначении антидепрессантов (относительный риск – 3,98; $p<0,07$), влияние других групп препаратов оказалось статистически незначимым [15]. Еще одно ретроспективное исследование было посвящено изучению серьезных нежелательных реакций на препараты, которые развивались у больных старше 70 лет, на основании сообщений, поступивших во French Pharmacovigilance Database во время волны жары во Франции 2003 г. [16]. Отмечено возрастание числа фатальных нежелательных реакций во время жары по сравнению с аналогичным периодом прошлого года. С нежелательными явлениями ассоциировался прием следующих препаратов: диуретиков, ИАПФ, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, дигоксина, блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА). В другом исследовании, проведенном в тот же период при однофакторном анализе, предиктором увеличения смертности, ассоциированной с жарой, показал себя прием нитратов (в 2,1 раза), антиаритмиков (на 44%), антиагрегантов и антикоагулянтов (на 43%), ИАПФ и БРА (на 35%), психотропных препаратов (на 22%) [17]. Однако, по данным многофакторного анализа, только прием диуретиков показал себя независимым предиктором смертности во время жары, увеличивая ее риск на 25%. В исследовании участвовали пациенты, средний возраст которых составлял 79 лет. По нашим собственным данным, полученным в небольшом ретроспективном исследовании, проведенном на 188 больных с ССЗ, оказавшихся в зоне аномальной жары в 2010 г. в России, напротив, прием ИАПФ ассоциировался с меньшим числом ССО у лиц старше 65 лет и с меньшим числом дней нетрудоспособности в целом по группе [19].

Другой группой препаратов, ассоциирующихся с меньшим количеством осложнений, были БКК. Так, количество вызовов скорой медицинской помощи у больных, принимавших их, было в 4 раза меньше независимо от возраста и пола.

Лето 2013 г. не было аномально жарким, однако была зафиксирована одна волна жары продолжительностью 4 дня, потенциально способная вызвать рост сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Летом 2012 г., сопоставимым по погодным условиям, в группе больных АГ, получающих обычную гипотензивную терапию и наблюдающихся в НДО ИКК РКНПК, отмечалось статистически значимое увеличение числа ССО во время жары [1]. Гипертонические кризы во время жары 2012 г. были у 20% наблюдаемых больных, 7% отменяли получаемую гипотензивную терапию из-за клинически значимой гипотонии, 13% – из-за других побочных эффектов препаратов. На появление или усиление одышки во время жары жаловались 20,2% больных, на сердцебиение и перебои в работе сердца – 26,6%. В настоящем исследовании (лето 2013 г.) произошел только один гипертонический криз, и только у двух пациентов гипотония заставила снизить

(но не отменить!) дозу препарата. Не было ни одного случая отмены препарата из-за побочных эффектов. Это также говорит в пользу терапии Престансом.

Одной из самых частых причин вызова скорой медицинской помощи и госпитализации во время аномальной жары 2010 г. были гипертонические кризы [20]. При чем возникали они часто на фоне гипотонии, характерной для жаркой погоды. Каковы же возможные причины этих кризов и какие механизмы обеспечивают высокую эффективность комбинации периндоприла и амлодипина в этой ситуации?

1. Избыточная активация симпатoadреналовой системы.

Жара, как и любой стрессовый фактор, вызывает активацию симпатoadреналовой системы, проявляющуюся в повышении АД и ЧСС. Однако в процессе адаптации к жаркому климату АД у здоровых людей обычно постепенно приближается к нижней границе нормы. Уже за первые 3–4 нед адаптации к жаре пульс при работе снижается на 20–30 уд/мин [11]. При понижении температуры воздуха все эти отклонения быстро выравниваются, чем обеспечиваются относительное постоянство внутренней среды и нормальная работоспособность. Однако у больных с ССЗ процессы адаптации несовершенны, что приводит, в частности, к более высокому уровню АД, гипертоническим кризам, стойкой тахикардией и частым жалобам на сердцебиение. ИАПФ подавляют активность симпатoadреналовой системы, уменьшая освобождение норадреналина и снижая центральную симпатическую активность, что в нашем исследовании подтверждается небольшим, но статистически значимым снижением ЧСС в ходе исследования.

2. Увеличение концентрации натрия в плазме крови.

У больных с ССЗ концентрация натрия плазмы крови во время жары увеличивается, а калия – уменьшается, причем эти изменения прямо коррелируют с температурой окружающего воздуха. При более длительной и интенсивной жаре значительно снижается клубочковая фильтрация и повышается уровень креатинина. Эта реакция, так же как снижение АД, соответствует адаптивным реакциям здоровых людей. Лежащий в ее основе механизм – увеличение реабсорбции натрия в потовых железах и почечных канальцах под действием альдостерона и антидиуретического гормона, а также симпатического возбуждения, которое вызывает сужение почечных сосудов и, как следствие – уменьшение почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации. Параллельно происходит увеличение содержания катехоламинов в плазме и активности ренина и ангиотензина II [19]. Результатом описанных изменений становится повышение осмолярности крови [11], что, в свою очередь, вызывает сильное ощущение жажды, которая является механизмом, направленным на компенсацию потерь жидкости организмом. Однако динамика концентрации натрия, присущая нормальной адаптивной реакции, не всегда «выгодна» больным с ССЗ. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы может вести к избыточной задержке жидкости в организме, нарастанию явлений сердечной недостаточности, повышению АД. Подавляя ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, периндоприл вмешивается в описанные процессы. БКК повышают скорость клубочковой фильтрации и обладают слабым натрийуретическим действием. В результате во время жары концентрации калия, натрия и креатинина у участников нашего исследования остались на прежнем уровне, а с наступлением похолодания достоверно снизились. Таким образом, БКК и ИАПФ некоторым образом действуют против процессов тепловой адаптации, что и заставило подозревать их в негативном влиянии на здоровье в периоды аномальной жары. Однако эти влияния, по всей видимости, нивелируются вазодилатирующим эффектом этих препаратов. Увеличение кровенаполнения кожи и подкожной клетчатки в ответ на повышение внешней температу-

ры – один из ведущих механизмов теплоотдачи. У пожилых людей и у больных с ССЗ и СД этот механизм регуляции страдает в первую очередь. ИАПФ и в еще большей мере БКК дигидропиридинового ряда вызывают выраженную вазодилатацию кожных сосудов, тем самым способствуют увеличению теплоотдачи и защищают организм от перегревания.

3. «Лекарственные каникулы».

Лето – период отпусков и выездов на дачу – ассоциируется со снижением приверженности лечению. Хорошая переносимость и удобство применения Престанса повышают приверженность терапии. Уже на 2-м визите мы наблюдаем ее рост по опроснику Мориски–Грина, причем медиана составила 4 балла, т.е. большинство больных были привержены терапии. Этот уровень сохранился и на 3-м визите. Важными преимуществами Престанса являются сокращение количества принимаемых таблеток и отсутствие необходимости их делить. Среди 165 человек только пятеро делили таблетки. Остальным подходили готовые дозировки.

Нормализация цифр АД, оптимизация процессов адаптации и хорошая переносимость лечения закономерно ведут к улучшению качества жизни больных, принимавших Престанс в летний период, что отразилось в росте баллов по ВАШ.

Выводы

1. В период летней жары терапия Престансом показала себя эффективным и безопасным средством лечения больных АГ, сопровождающегося достижением целевого АД у 73,9%, улучшением качества жизни и повышением приверженности терапии.

2. Терапия Престансом хорошо переносилась, без явлений гипотонии и негативных биохимических и электролитных сдвигов, свойственных реакции организма на жару.

3. Улучшение адаптивной реакции организма в ответ на жару при приеме Престанса проявлялось улучшением эластических свойств артерий и снижением вязкости крови.

Литература

1. Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д., Свирида О.Н. и др. Влияние летней жары на состояние здоровья пациентов с умеренным и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2013; 12 (4): 56–1.
2. Sever PS, Dabholkar B, Poulter NR et al for the ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding

- bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. Lancet 2005; 366: 895–906.

3. The ASCOT investigators, for the ASCOT investigators. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the conduit artery evaluation (CAFE) study. Circulation 2006; 113: 1213–25.

4. Ревич Б. Температурные кривые смертности и область температурного комфорта. Волны жары и смертность. Горячее лето 2010-го в Москве. Электронная версия бюллетеня «Население и общество». Политпу: <http://www.polit.ru>, доступно с 10 февраля 2014 г.

5. Ревич Б.А., Малеев В.В. Изменения климата и здоровье населения России: анализ ситуации и прогнозные оценки. М., Ленано, 2011.

6. Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д., Свирида О.Н. и др. Влияние повышения температуры воздуха на электролитный баланс, гемодинамику и качество жизни больных артериальной гипертензией и возможность профилактического использования препарата Панангин. РМЖ. 2013; 3: 159–64.

7. SYMBIO: Results of a longitudinal study of optimized blood pressure lowering therapy with fixed combination perindopril/amlodipine. ESH 2010.

8. Карпов Ю.А., Деев А.Д. от имени врачей – участников программы «ПРОРЫВ». Неконтролируемая артериальная гипертензия – новые возможности в решении проблемы повышения эффективности лечения. Кардиология. 2012; 2: 29–35.

9. Climate change and communicable diseases in the EU Member States. Hand-book for national vulnerability, impact and adaptation assessments. ECDC 2010.

10. Koppe C, Kovats S, Jendritzky G. Периоды сильной жары: угрозы и ответные меры. ВОЗ. 2005.

11. Гора Е.П. Экология человека. Дрофа, 2007.

12. Stollberger C, Lutz W, Finsterer J. Heat-related side-effects of neurological and non-neurological medication may increase heat wave fatalities. Eur J Neurol 2009; 16 (7): 879–82.

13. Vanakoski J, Seppälä T. Effects of a Finnish sauna on the pharmacokinetics and haemodynamic actions of propranolol and captopril in healthy volunteers. Eur J Clin Pharmacol 1995; 48 (2): 133–7.

14. Kukkonen-Harjula K, Kauppinen K. Health effects and risks of sauna bathing. Int J Circumpolar Health 2006; 65 (3): 195–205.

15. Ledrans M. Étude des facteurs de risque de décès des personnes âgées résidant à domicile durant la vague de chaleur d'août 2003 Institut de veille Sanitaire.

16. Michenot F, Sommet A, Bagheri H et al. Adverse drug reactions in patients older than 70 years during the heat wave occurred in France in summer 2003: a study from the French Pharmacovigilance Database. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2006; 15: 735–40.

17. Hausfater P, Megarbane B, Dautbeville S et al. Prognostic factors in non-exertional heatstroke. Intensive Care Med 2010; 36 (2): 272–80.

18. Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д., Свирида О.Н. и др. Влияние приема кардиопрепаратов на адаптацию к высоким температурам больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в условиях аномально жаркого лета 2010 года. Терапевт. арх. 2013; 3: 45–51.

19. Lammintausta R, Syvalähti E, Pekkarinen A. The change in hormones reflecting sympathetic activity in the Finnish sauna. Ann Clin Res 1976; 8: 266–71.

— * —