

- тревожно-депрессивные ситуационные реакции адаптации и нозогенные (приспособительные) тревожно-депрессивные реакции (гипернозогнозия).

2. Больные АГ с НПЛ характеризуются более тяжелой аффективной симптоматикой (депрессивными и маниакальными фазами биполярного аффективного расстройства и рекуррентными депрессиями) и разными вариантами патохарактерологического развития личности.

Литература

1. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension* 2004; 43: 10–7.
2. World Health Organisation: Adherence to long term therapies, evidence for action. Geneva 2003; <http://www.who.int>
3. Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation* 2009; 120 (16): 1598–605.
4. Kulkarni SP, Alexander KP, Heiss G, Peterson ED. Long-term adherence with cardiovascular drug regimens. *Am Heart J* 2006; 151 (1): 185–91.
5. Haynes RB, McKibbon KA, Kanani R. Systematic review of randomized trials of interventions to assist patients to follow prescriptions for medications. *Lancet* 1996; 348: 383–6.
6. Чазов Е.И. Депрессивная симптоматика ухудшает прогноз у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца: первые результаты проспективного этапа российского многоцентрового исследования КООРДИНАТА. *Кардиология*. 2007; 10: 24–30.
7. Lichtman JH, Bigger JT, Blumenthal JA. Depression and coronary heart disease. Recommendations for screening, referral, and treatment. *Circulation* 2008; 118: 1768–75.
8. Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Шальнова С.А., Деев А.Д. Депрессивные расстройства в общепсихиатрической практике по данным исследования КОМПАС: взгляд кардиолога. *Кардиология*. 2005; 8: 38–44.
9. Незнанов И.Г., Вид В.Д. Проблема комплаенса в клинической психиатрии. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2004; 6 (4): 159–62.
10. Briesacher BA, Andrade SE, Fouayzi H, Chan KA. Comparison of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions. *Pharmacotherapy* 2008; 28 (4): 437–43.
11. Дробизев М.Ю. Нозогении (психогенные реакции) при соматических заболеваниях. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2000.
12. Kielholz P. (Hrsg) *Die larvierte Depression*. Huber, Bern, Stuttgart, Zurich, 1973.
13. Brautigam W, Christian P. *Psychosomatische Medizin*. Theime, Stuttgart, 1973.
14. Яценко К. Общая психопатология. М.: Практика, 1997; с. 825–30.
15. Смулевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. М., 2007; с. 61–2.
16. Смулевич А.Б. Психопатология личности и коморбидных расстройств. М., 2009; с. 116–8.
17. Ушаков Г.К. Пограничные нервно-психические расстройства. М.: Медицина, 1987; с. 206–12.
18. Лакошина Н.Д. Клинические варианты невротического развития. М.: Медицина, 1970.
19. *Пограничная психиатрия*. Под ред. Ю.А. Александровского. М., 2006; с. 6–12, 1260–2.
20. Alexander F. *Psychosomatic medicine: Its principles and applications*. New-York: Konald, 1951.
21. Лурия Р.А. Внутренняя картина болезней и ятрогенные заболевания. Изд. 4-е. М.: Медицина, 1977; с. 37–52.

Влияние фиксированной комбинации амлодипина и периндоприла (препарат Престанс) на механизмы тепловой адаптации у больных артериальной гипертензией

Ф.Т.Агеев¹, М.Д.Смирнова¹, Т.В.Фофанова¹, О.Н.Свирида¹, Г.В.Михайлов¹, Г.Г.Коновалова¹, В.З.Ланкин¹, Б.А.Ревич²

¹ИИХ им. А.Л.Мясникова ФГБУ РНПН Минздрава России, Москва;

²Центр демографии и экологии человека Института народнохозяйственного прогнозирования РАН, Москва

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 антагонистов 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 его влияние 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 проводили измерение офисного артериального давления (АД), биохимический анализ крови, анкетирование: визуально-аналоговая шкала (ВАШ), опросник для пациентов, подвергшихся воздействию жары, уровень продуктов, реагирующих с 2-тиобарбитуровой кислотой (малоновый диальдегид – МДА) и активность супероксиддисмутазы (СОД) с помощью стандартных тест-наборов, 30 больным определялась скорость пульсовой волны (СПВ). 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 уровень систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) снижались ($p < 0,00001$), целевого уровня САД и ДАД достигли 73,9% (41,9% – на 2-м визите). Были отмечены прирост баллов по ВАШ, 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 СПВ и параметров оксидативного стресса (МДА; $p < 0,0001$ и МДА/СОД; $p < 0,001$) на пике жары.

Заключение. Терапия Престансом в период летней жары показала себя эффективным и безопасным средством лечения больных АГ, хорошо переносящаяся, без явлений гипотонии и без нежелательных электролитных сдвигов, собственных реакции организма на жару. Улучшение адаптивной реакции организма проявлялось улучшением эластических свойств артерий и снижением оксидативного стресса.

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

The impact of fixed combination of amlodipine and perindopril (drug Prestance) on the mechanisms of heat adaptation in patients with arterial hypertension

F. Tagaev, M. D. Smirnova, T. V. Fofanova, O. N. Svirida, G. V. Mikhailov, G. G. Kononova, V. Z. Lankin, B. A. Revich

Summary

Relevance. The impact of the drugs on adaptation to the heat wave of abnormal temperature has been one of the most important practical medicine questions, concerning heat waves, recent years. One of the points at issue is safety administration of calcium channel antagonists and ACE inhibitors during abnormal heat.

Aim of the study is to assess the efficacy and safety of the fixed combination of perindopril arginine (drug Prestance, Servier Industries, Ltd.)/amlodipine in patients with arterial hypertension (AH) during the summer heat and the summer heat influence on the mechanisms of heat adaptation to abnormally high temperature.

Material and methods: The study enrolled 165 patients with stages 1–2 AH: 69 patients with average risk and 91 patients with high/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, undergoing biochemical analysis of blood, running questionnaire survey: visual analogue scale (VAS), questionnaire for the patients who were exposed to heat, the level of products reacting with the 2-thiobarbituric acid (malonyldialdehyde, MDA) and activity of superoxide dismutase (SOD) using standard test-kits and the pulse wave velocity (PWV) was measured in 30 patients. The first visit was in the first half of June 2013, the second visit – during the heat (July 2013) and the third one in September 2013.

Results: In the course of the study SBP (systolic BP) and DBP (diastolic BP) were reduced ($p < 0,00001$), target level of SBP and DBP reached 73,9% (41,9% – the second visit). We observed the increase of VAS scores, hyperkalemia ($p = 0,0056$), hyponatremia ($p = 0,00042$), hypocreatinemia ($p = 0,018$), hypcholesterolemia ($p < 0,00001$), hypotriglyceridemia ($p = 0,027$), hypoglucosemia ($p = 0,0035$). We were observing the reduction of PWV and of the characteristics of oxidative stress (MDA, $p < 0,0001$ and MDA/SOD, $p < 0,001$) during the peak of the heat, during the 3rd visit.

Conclusion: Prestance therapy during the summer heat showed efficacy and safety and was well tolerated by AH patients without any signs of hypotension and electrolyte imbalance which were attributed to body heat. The improvement of adaptive human body response was associated with effective arterial elastance and reduction of oxidative stress.

Key words: arterial hypertension, wave of heat, amlodipine, perindopril, oxidative stress.

Сведения об авторах

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

Смирнова Мария Дмитриевна – канд. мед. наук, науч. сотр. НДО ИКК им. А.М.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: naliya1@yandex.ru

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

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

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

Конанова Галина Георгиевна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. биохимии свободнорадикальных процессов ИКК им. А.М.Мясникова ФГБУ РКНПК

Ланкин Вадим Зиновьевич – д-р биол. наук, проф., рук. лаб. биохимии свободнорадикальных процессов ИКК им. А.М.Мясникова ФГБУ РКНПК

Ревич Борис Александрович – д-р мед. наук, проф. Центра демографии и экологии человека Института народнохозяйственного прогнозирования РАН

Влияние медикаментозных препаратов на адаптацию к аномальным температурам – один из важнейших вопросов, поставленных перед практической медициной волнами жары последних лет. Летняя жара, даже не выходящая за границы климатической нормы, ассоциируется с увеличением числа сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и ухудшением качества жизни больных артериальной гипертензией (АГ) [1]. В частности, пребывание при повышенной температуре может провоцировать усиление образования активных форм кислорода, продуктов свободно-радикального окисления и развитие окислительного стресса в организме, что ассоциируется с худшей адаптацией к жаре. На сегодняшний день малоизучено воздействие кардиопрепаратов на состояние гемодинамики, эластичности сосудистой стенки, электролитного обмена и окислительного стресса при аномальных климатических условиях, в том числе таких широко используемых групп, как антагонисты кальциевых каналов (АКК) и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ).

Цель работы – оценить эффективность и безопасность фиксированной комбинации периндоприла аргинина/амлодипина (препарат Престанс, компания «Сервье») у больных АГ в период летней жары, а также ее влияние 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 них было 69 мужчин и 96 женщин. Клинико-демографические характеристики больных представлены в табл. 1. Критериями исключения были симптоматическая АГ, прием 4 или более гипотензивных препаратов, наличие противопоказаний к назначению ИАПФ и/или АКК, инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), перенесенные менее 6 мес назад, острый коронарный синдром, сахарный диабет типа 1 (СД 1) или декомпенсация СД 2, другие эндокринные заболевания в стадии декомпенсации, почечная и/или печеночная недоста-

точность, хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса 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 артериального давления (АД) так и не были достигнуты.

Исследование проводилось в Москве, Московской и Ивановской областях.

Всем пациентам было проведено:

- измерение офисного АД утром через 24 ч после приема препарата, сидя, после 3 мин отдыха. Трижды измерялись АД и частота сердечных сокращений (ЧСС), записывалось среднее АД двух последних измерений;
- биохимический анализ крови: креатинин, общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), глюкоза, калий, натрий;
- анкетирование:
 - визуально-аналоговая шкала (ВАШ);
 - опросник для пациентов, подвергшихся воздействию жары.

У 30 больных, наблюдаемых на базе НДО ИКК ФГБУ РКНПК, определялась скорость пульсовой волны (СПВ) методом объемной сфигмографии, и проводилась оценка уровня окислительного стресса. Определялось содержание продуктов, реагирующих с 2-тиобарбитуровой кислотой (преимущественно малоновый диальдегид – МДА) в плазме крови, с использованием диагностических тест-наборов фирмы «АГАТ» (Россия). Активность супероксиддисмутазы (СОД) в эритроцитах определяли, используя диагностические тест-наборы RANSOD фирмы RANDOX (USA). На основании результатов анализов рассчитывали отношение МДА/СОД, характеризующее «окислительный потенциал» крови (для расчетов использовали показатели содержания МДА в нмоль/л и активности СОД в ед/гHb). Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Визит 1. 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.

Визит 2. 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 [2]. Как точка отсчета в исследовании, в котором задействовано большое число участников, $t_{\max}$ более удобна, чем среднесуточная, поэтому при составлении плана исследования мы решили ориентироваться именно на нее. Летом 2013 г. была зафиксирована одна волна жары: 4 дня с июня по 3 июля с $t_{\max}$ выше пороговой (<http://meteoinfo.ru>). В дни среднесуточная температура превышала $+22,7^{\circ}\text{C}$. Именно такая температура, по многолетним наблюдениям, ассоциируется с ростом смертности и госпитализаций в Московском регионе [3]. 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 гипотонии) проводилась коррекция дозы препарата.

Визит 3. 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 препарата; 19% пациентов – Престанс 10/5 (10 мг периндоприла аргинина и 5 мг амлодипина), 15% – 10/10, 4% – 10/5 (10 мг периндоприла аргинина и 5 мг амлодипина), оставшиеся 3% – в дозах 1,25/1,25, 2,5/2,5 и 7,5/7,5.

Результаты

Эффективность и безопасность терапии

Терапия Престансом хорошо переносилась: из исследования преждевременно выбыли 4 (2,4%) пациента – 1 был госпитализирован с ОНМК, 3 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, у 1 пациента впервые выявлен СД 2. Ни один из пациентов не отказался от приема препарата из-за каких-либо побочных эффектов.

В ходе исследования систолическое (САД) и диастолическое 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 (менее 140 мм рт. ст.) на момент окончания исследования удалось достигнуть у 77,6% пациентов, ДАД (менее 90 мм рт. ст.) – у 82,0%, САД и ДАД – у 73,9%, что может рассцениваться как показатель высокой эффективности препарата. Причем 41,9% достигли целевого уровня АД уже на 2-м визите, без дополнительной титрации дозы. От визита к визиту отмечалось также 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 от исходного.

Одно из негативных последствий жары – нарушение электролитного баланса организма, в частности, снижение концентрации калия и рост концентрации натрия в плазме крови [1, 4]. И то и другое ассоциируется с ростом числа ССО у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [1, 4]. 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 ($p = 0,00042$), как и уровень 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 $15,3 \pm 3,0$ м/с. Уже на 2-м визите отмечалась тенденция к снижению этого показателя до $14,6 \pm 3,2$ м/с ($p < 0,1$), что свидетельствует об улучшении эластических свойств сосудистой стенки, а к 3-му визиту снижение становилось достоверным – $14,5 \pm 2,0$ м/с ($p = 0,005$); рис. 3. Следует отметить, что в исследовании жесткости сосудистой стенки участвовали только 25 человек.

Окислительный стресс

Состояние окислительного стресса отражено в табл. 4. В ходе исследования у пациентов снизился уровень продуктов свободнорадикального окисления в плазме (МДА; $p < 0,0001$), тогда как активность антиоксидантного фермента – эритроцитарной СОД – значимо не изменилась. Отношение МДА/СОД, характеризующее «окислительный потенциал» крови, снизилось в период летней жары и осталось практически на том же уровне в период осеннего понижения температуры (см. табл. 4).

Обсуждение

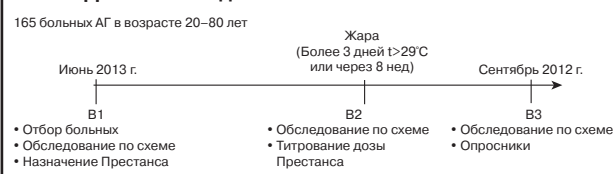
Периндоприл и амлодипин широко используются в лечении больных АГ как в виде монотерапии, так и в комбинации друг с другом, особенно после успешного завершения двух крупных международных исследований EUROPA и ASCOT [5, 6]. Престанс – фиксированная ком-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика больных

	n=165
Возраст, лет	58,6 $\pm$ 11,1
Пол (мужчины/женщины)	69/96
Курящие, %	15,8
Работающие, %	55,0
САД, мм рт. ст.	158,0 $\pm$ 12,9
ДАД, мм рт. ст.	93,4 $\pm$ 8,4
ЧСС, уд/мин	69,8 $\pm$ 9,1
Ишемическая болезнь сердца, %	29,7
ГЛЖ, %	13,9
Больные СД, %	12,7
ИМТ, кг/м ²	29,3 $\pm$ 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. ИБС – ишемическая болезнь сердца, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ИМТ – индекс массы тела.

Рис. 1. Дизайн исследования.



бинация периндоприла аргинина и амлодипина, эффективность которой была подтверждена целым рядом зарубежных и отечественных исследований. Так, в исследовании SYMBIO были показаны благоприятные эффекты этой фиксированной комбинации препаратов в разных дозах в различных клинических ситуациях [7].

Высокую эффективность и хорошую переносимость Престанса продемонстрировало и отечественное исследование реальной клинической практики ПРОРЫВ [8]. В исследовании также было достигнуто снижение САД и ДАД с высокой долей пациентов, достигших целевых цифр АД, а кроме того, уменьшение жесткости сосудистой стенки, что нашло отражение в снижении СПВ. Однако было неизвестно, как поведет себя эта комбинация в экстремальных климатических условиях, таких как аномальная жара. 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 [9]. Несмотря на актуальность, существует крайне мало данных, касающихся этой проблемы. Небольшое количество экспериментальных работ было посвящено изучению адсорбции, метаболизма и элиминации препаратов под воздействием высоких температур [10]. Эти исследования выполнялись в период короткого и интенсивного воздействия, что трудно соотносить с длительным влиянием жары в повседневных городских условиях [11, 12].

Одно из немногих исследований «случай–контроль» было проведено во Франции во время аномальной жары 2003 г. Institut de Veille Sanitaire и выявило тенденцию к увеличению риска смерти при назначении антидепрессантов (отношение шансов – 3,98; $p < 0,07$), влияние других групп препаратов оказалось статистически незначимым [13]. 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 блокаторов рецепторов 1-го типа к ангиотензину II – БРА (на 35%), психотропных препаратов (на 22%) [14]. Однако, по данным многофакторного анализа, только прием диуретиков показал себя независимым предиктором смертности во время жары, увеличивая ее риск на 25%.

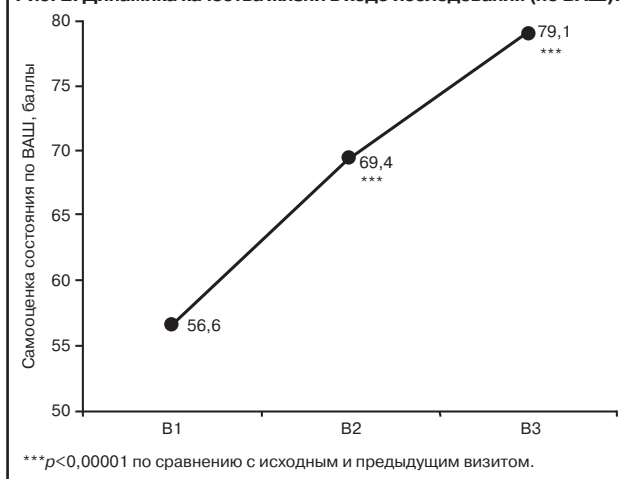
Обращает на себя внимание средний возраст участников исследования – 79 лет. По нашим собственным данным, полученным в небольшом ретроспективном исследовании, проведенном на 188 больных с ССЗ, оказавшихся в зоне аномальной жары в 2010 г. в России, прием ИАПФ, напротив, ассоциировался с меньшим числом ССО у лиц старше 65 лет и с меньшим числом дней нетрудоспособности в целом по группе [15]. Другой группой препаратов, ассоциирующихся с меньшим количеством осложнений, были АКК. 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% отменили 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, 26,6% – на сердцебиение и перебои в работе сердца. В настоящем исследовании (лето 2013 г.) произошел только один гипертонический криз, и

Таблица 2. Динамика САД и ДАД в ходе исследования

n=165	Визит 1	Визит 2 (жара)	p_1	Визит 3	p_2
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

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



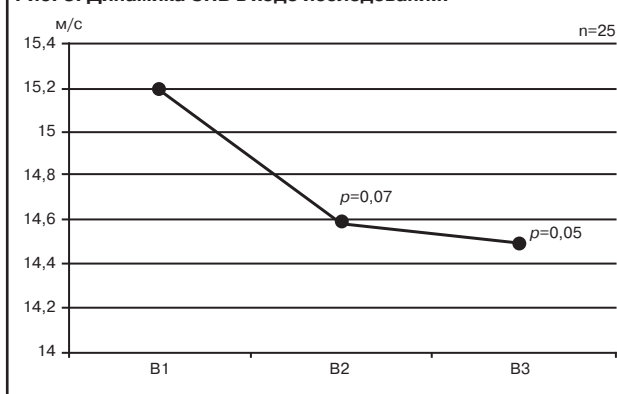
только у двух пациентов гипотония заставила снизить дозировку, но не отменить препарат. Не было ни одного случая его отмены из-за побочных эффектов, это также говорит в пользу терапии Престансом.

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 представляется использование препарата Престанс — фиксированной комбинации АКК амлодипина и ИАПФ периндоприла аргинина, — дополнительное преимущество которого заключается в устойчивости к перепадам температур [16].

Одним из адаптационных механизмов, особенно актуальных в первые дни жары, является активация симпатoadреналовой системы [17]. Однако этот, по сути, защитный механизм у больных с ССЗ часто дает сбой, приводя к гипертоническим кризам, стойкой тахикардией и частым жалобам на сердцебиения. ИАПФ подавляют активность симпатoadреналовой системы, уменьшая высвобождение норадреналина и снижая центральную симпатическую активность, что в ходе исследования подтверждается небольшим, но статистически значимым снижением ЧСС.

У больных с ССЗ, как и у здоровых лиц, 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.

Рис. 3. Динамика СПВ в ходе исследования.



Лежащий в основе этой реакции 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 [18]. Результатом описанных изменений становится повышение осмолярности крови [17], 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 ранее процессы. АКК 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, АКК и ИАПФ действуют против процессов тепловой адаптации, что и заставило подозревать их в негативном влиянии на здоровье в периоды аномальной жары. Однако это влияние, по всей видимости, нивелируется вазодилатирующим эффектом указанных препаратов. Увеличение кровенаполнения кожи и подкожной

Таблица 3. Изменение биохимических показателей в ходе исследования

n=165	Визит 1	Визит 2 (жара)	p_1	Визит 3	p_2
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±6,1	0,0004

Примечание. Здесь и в табл. 4: нд — недостоверно.

Таблица 4. Изменение параметров окислительного стресса у пациентов в ходе исследования

n=30	Визит 1	Визит 2 («жара»)	p ₁	Визит 3	p ₂
МДА, мкмоль/л	5,7±0,2	2,6±0,1	<0,0001	2,8±0,2	<0,0001
СОД, ед/г Нв	1628,9±118,0	1534,7±71,3	нд	1697,4±76,8	нд
МДА/СОД	4,0±0,3	2,1±0,5	<0,001	2,3±0,5	0,003

клетчатки в ответ на повышение внешней температуры – 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 АКК дигидропиридинового ряда вызывают выраженную вазодилатацию кожных сосудов, тем самым способствуют увеличению теплоотдачи и защищают организм от перегревания.

По нашим данным [19], летняя жара провоцирует развитие оксидативного стресса у 2/3 больных с ССЗ, что выражается в увеличении содержания как первичных, так и (в большей степени) вторичных продуктов свободнорадикального перекисного окисления липидов при отсутствии изменений активности фермента, утилизирующего активные формы кислорода. При этом у пациентов, «чувствительных» к оксидативному стрессу, было отмечено увеличение ССО, включая гипертонические кризы, по сравнению с пациентами, у которых соотношение МДА/СОД на пике жары, напротив, снижалось. На фоне терапии Престансом отмечалось уменьшение содержания МДА и оксидативного потенциала крови.

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

2. Терапия Престансом хорошо переносилась, без явлений гипотонии и без 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 оксидативного стресса.

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): 56–61.
2. 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» – Политру:

<http://polit.ru/article/2010/11/15/demoscope439/>

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

4. 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.

5. Sever PS, Dabholi 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 randomised controlled trial. Lancet 2005; 366: 895–906.

6. The CAFE 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.

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. Stöllerberger 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.

10. 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.

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

12. 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.

13. 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.

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

15. 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. Тер. архив. 2013; 3: 45–51.

16. Teitelko E. Perindopril arginine: benefits of a new salt of the ACE inhibitor perindopril. Curr Med Res Opin 2007; 23 (5): 953–60.

17. Гора Е.П. Экология человека. Дрофа, 2007; с. 145.

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

19. Смирнова М.Д., Коновалова Г.Г., Тихазе А.К. и др. Влияние летней жары на показатели окислительного стресса у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кардиологич. вестн. 2013; 1: 18–22.

— * —